

ПОЛИ-D,L-ЛАКТИД-КО-ГЛИКОЛИД: МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ, СВОЙСТВА И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ СО СРЕДСТВАМИ МИКРО- И НАНОДОСТАВКИ

Тимченко Т.В.¹, Щербакова Л.И.¹, Компанцев В.А.¹

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ГБОУ ВПО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия (357532, Пятигорск, ул. Калинина 11), e-mail: L.i.sherbakova@pmedpharm.ru

Статья представляет собой обзор литературы, посвященный описанию биodeградируемого полимера поли-D,L-лактид-ко-гликолида (PLGA). Рассмотрен синтез, биodeградирование, а так же преимущества использования PLGA в фармации. Использование его в медицине связано с тем, что в живых организмах он полностью разлагается на нетоксичные, участвующие в метаболизме продукты. Ценность PLGA заключается в том, что он не вызывает аллергических, воспалительных и других вредных реакций в организме. В статье дан обзор уже существующих лекарственных препаратов на основе PLGA (Октретид, Кальцитонин, Соматулин, Сандостатин Лар), а так же приведены примеры исследований по созданию наноносителей PLGA уже известных и абсолютно новых лекарственных субстанций, направленных на лечение разных видов заболеваний. Однако разработки пролонгированных лекарственных форм на основе PLGA, влияющих на реологические свойства крови почти не проводились, хотя данное направление является очень актуальным.

Ключевые слова: биodeградируемые полимеры, поли-D,L-лактид-ко-гликолид (PLGA), биodeградация, наноносители.

POLY-DL-LACTIDE-KO-GLYCOLIDE: PREPARATION, PROPERTIES AND USAGE FOR THE DEVELOPMENT OF DRUGS WITH A MEANS OF MICRO- AND NANODOSTAVKI

Timchenko T.V.¹, Shcherbakova L.I.¹, Kompantsev V.A.¹

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - a branch of the Ministry of Health Medical University VolGМУ Russia, Pyatigorsk, Russia (357532, Pyatigorsk, Kalinin 11), e-mail: L.i.sherbakova@pmedpharm.ru

The article is a review of the literature devoted to the description of the biodegradable polymer poly-D, L-lactide-co-glycolide (PLGA). The synthesis, biodegradirovanie, as well as the benefits of using PLGA in pharmacy. Its use in medicine due to the fact that in vivo it is completely decomposed into non-toxic products involved in the metabolism. The value of PLGA is that it does not cause allergic, inflammatory and other adverse reactions in the body in the article gives an overview of the existing drugs on the basis of PLGA (Oktretoid, Kaltsitonin, Somatulin, Sandostain Lahr), as well as examples of research to create nanocarriers PLGA already known and absolutely new drug substances, aimed at treating various kinds of diseases. However, the development of long-acting dosage forms based on PLGA affect the rheological properties of blood are lacking, although this trend is very relevant.

Keywords: biodegradable polymers, poly-D, L-lactide-co-glycolide (PLGA), biodegradation, nanocarriers.

Основной задачей современных исследователей является разработка устойчивых биodeградируемых систем доставки лекарственных средств, которые позволят осуществлять контроль за распадаемостью в органе-мишени. Одним из наиболее значимых направлений развития инновационных процессов в медицине и фармации является разработка лекарственных препаратов со средствами микро- и нанодоставки, так называемая «мишенная терапия» – технология, направленная на целевую доставку медицинских препаратов к определенным органам человека [2,7].

Биоразлагаемые полиэфиры полилактидгликолида (PLGA) являются одними из наиболее часто используемых полимеров для доставки лекарств и биомолекул. Полилактидгликолиды могут быть получены:

- синтетическим путем, синтез PLGA происходит из молочной и гликолевой кислот, образующих между собой сложноэфирную связь;
- путем ферментативного брожения декстрозы или мальтозы, суслу зерна или картофеля, которые являются возобновляемым сырьем биологического происхождения [6,7,27,34].

Физико-химические свойства PLGA определяются молярным соотношением и последовательным расположением молочной и гликолевых кислот. Молочная кислота существует в L- и D-изомерных формах. Кроме того, существует ее рацемическая форма. Продукт, получаемый в процессах ферментации (брожения), содержит до 99,5% L-изомера и 0,5% D-изомера [6,27].

Молочная кислота, представляющая собой бесцветные кристаллы, гигроскопична, легко образует циклический димер – лактид. Лактид также существует в виде оптически активных L- и D-форм и неактивного рацемата и может полимеризоваться с образованием высокомолекулярных полимеров (polylactide – PLA).

Полигликолид (polyglycolide – PGA) является простейшим полиэфиром, в котором благодаря близкому расположению сложноэфирных групп сильно выражены межмолекулярные взаимодействия, обладает высокой степенью кристалличности, высокой величиной точки плавления (~300 °C), а также чрезвычайной гидролитической нестабильностью [6].

Сополимеры могут быть получены с различными молекулярными массами и структурой макромолекул, позволяющей варьировать степень взаимодействия между макромолекулами. На основе лактида и гликолида возможно получение целого семейства сополиэфиров, свойства которых будут отличаться в пределах определенного диапазона [6,10].

Таким образом, PLGA может быть получен с различными молекулярными массами и структурой, а также может инкапсулировать молекулы практически любого размера. Полимер растворим в большинстве растворителей, в том числе хлорсодержащих растворителях, тетрагидрофуране, ацетоне, этилацетате. В воде PLGA разлагается в результате гидролиза эфирных связей [6,27,30]. По этой причине, параметры, описывающие порошок полимера (молекулярный вес, содержание влаги), могут изменяться с течением времени. Широко изучено влияние этих свойств полимера на скорость высвобождения лекарственного вещества из полимерной матрицы [6,30]

Биодеградирование всех полимерных соединений можно разделить на 2 типа.

1) Поверхностная эрозия, характеризуется медленным проникновением воды в частицу с образованием гетерогенной дисперсии по всей матрице. Уменьшению диаметра частиц при данном способе биodeградации происходит с постоянной скоростью [7].

2) Массовая эрозия, характеризуется равномерным распределением воды в матрице и сохранением своего первоначального размера [4,7,14,24].

Постепенное высвобождение включенного препарата происходит путем диффузии из полимерной матрицы, биodeградации полимерной матрицы или сочетания этих механизмов [30].

Чем больше соотношения между лактидом к гликолиду, тем гидрофобнее будет вещество и тем хуже растворимость у него [7,34]. Сроки разложения меньше для полимеров с более низкой молекулярной массой, большей гидрофильностью и большим содержанием аморфной части, а также при более высоком содержании гликолида в сополимерах. Торговые марки PLGA-полимеров содержат информацию о характеристической вязкости, поскольку именно вязкость, неразрывно связанная с молекулярной массой полимера, характеризует подвижность фрагментов полимерной цепочки, определяет физические свойства полимера и внутреннее взаиморасположение отдельных сегментов [6,32]. Соплимеры PLGA с различным соотношением лактида и гликолида имеют различные скорости биodeградации, поэтому становится возможным подобрать их оптимальное соотношение для обеспечения необходимой скорости биodeградации в пределах от недель до месяцев. Соплимеры являются более аморфными, чем их гомополимеры и более легко поддаются гидролизу [6].

На начальном этапе гидролиза происходит расщепление длинноцепочковых водорастворимых полимеров до коротких фрагментов. В результате полимерные фрагменты отделяются и гидролизуются до молочной кислоты, при этом молярная масса частиц начинает уменьшаться. Молочная кислота метаболизируется до диоксида углерода и воды, а гликолевая кислота выводится в неизменном виде почками. Данное свойство биodeградируемых полимеров на основе PLGA выражается в отсутствии аллергических и воспалительных реакций в организме, а также обладают низкой токсичностью [15,16,23,25].

Применение полимеров в качестве носителей микро- и наночастиц стало возможным благодаря: 1) способности образовывать стабильные микро- и наночастицы, 2) эффективной степени включения лекарственных веществ различной физико-химической природы и фармакологических свойств в полимерную матрицу, 3) отсутствию токсичности и полной биodeградируемости в организме [1,12].

На сегодняшний день для получения пролонгированных микро- (нано-) частиц используются различные методики. Однако ни одна из них не является совершенной в отношении размера частиц, эффективности инкапсулирования лекарственного вещества и

кинетики высвобождения лекарственного вещества. Наиболее широко применяется метод двойного эмульгирования-выпаривания растворителя. Этот метод включает 2 главные стадии – образование капелек в первичной эмульсии и последующее удаление растворителя из капелек вторичной эмульсии с осаждением микро-(нано-) частиц. Стабильность частиц, а также кинетика высвобождения лекарственного вещества регулируется путем использования эмульгаторов (стабилизаторов), таких как поливиниловый спирт (ПВС). Поэтому эта методика считается наиболее приемлемой [3, 9].

Биодеградируемые полимерные наноносители используются в качестве переносчиков лекарственных веществ, пептидов, вакцин, нуклеотидов. Наноносители особенно эффективны при внутриклеточной доставке лекарственных веществ. Для увеличения специфичности, снижения токсичности и рисков, связанных с применением лекарственных веществ, а также пролонгации действия препарата целесообразно включение лекарственного вещества в нанотранспортное средство. При такой контролируемой доставке лекарственных веществ обеспечивается интактность терапевтического агента до взаимодействия с целевыми мишенями, предотвращается преждевременная деградация вещества, что позволяет снизить частоту приема препарата. Парентеральное применение наночастиц связано в основном с терапией опухолевых заболеваний, расстройств центральной нервной системы. Размер коллоидных наноносителей от 7 до 70 раз меньше эритроцитов, поэтому могут быть введены внутривенно без какого-либо риска эмболии. Попадая в кровяное русло, наночастицы циркулируют в нем до момента достижения ими зоны воспаления и не выходят за пределы капилляров в здоровых тканях, так как размер частиц больше диаметра сосудистых стенок. Однако в зоне воспаления просветы в стенках капилляров увеличиваются. Это связано с тем, что при воспалении есть необходимость выхода клеток иммунного ответа в зону воспалительного процесса для его ликвидации. Поэтому в пораженные ткани вместе с клетками крови входит и нанотранспортное средство. Таким образом, производится пассивная целевая доставка в необходимые области. Профиль распределения также будет зависеть от размера наноносителя. Для прохождения через поры капилляров нанообъект должен иметь размеры менее 500 нм [6].

Во всем мире ведутся разработки по созданию наноносителей PLGA уже известных и абсолютно новых лекарственных субстанций, направленных на лечение разных видов заболеваний.

Так, с ростом изучения заболеваний на молекулярном уровне, белки стали первыми кандидатами в качестве терапевтических лекарственных препаратов из-за высокой активности и специфичности. Белки ограничены в их нынешнем применении в качестве биофармацевтических препаратов, так как способы их доставки ограничены, и они трудно

поддерживаются в активном состоянии в связи с высокой чувствительности к окружающей среде. Белковые препараты, как правило, вводятся с помощью инъекций или внутривенных инфузий, так как простое пероральное введение не эффективно из-за деградации в желудочно-кишечном тракте. Таким образом, режим частых инъекций обычно используется для поддержания терапевтических уровней. Это не только неудобно для пациента, но и дорого, а главное, увеличивает возможность несоблюдения пациентом режима. Именно поэтому разработка новых лекарственных форм (в том числе на основе PLG) позволит увеличить эффективность лечения многих заболеваний [28].

Например, большинство гормональных заболеваний требуют продолжительной или пожизненной терапии. Сегодня существует ряд гормональных препаратов на основе PLG:

- Октреотид-депо, действующее вещество – Октреотид, фирмы «Фарм-Синтез», Россия;
- Кальцитонин-депо, действующее вещество – Кальцитонин, фирмы «Фарм-Синтез», Россия;
- Соматулин®, действующее вещество – Ланреотид, фирмы «Ипсен Фарма», Франция;
- Сандостатин Лар®, действующее вещество – Октреотид, фирмы «Сандоз», Австрия;
- Бусерелин-депо, действующее вещество – Бусерелина ацетат, фирмы «Фарм-Синтез» Россия;
- Люкрин-депо, действующее вещество – Лейпрорелин, фирмы «Такеда» Япония;
- Золадекс-депо, действующее вещество – Гозерелина ацетат, фирмы «АстраЗенека» Великобритания;
- Декапептил-депо действующее вещество – Трипторелина ацетат, фирмы «Ферринг» Германия [6,21].

Так же ведется работа в направлении заключения белков в микросферы на основе нативной молекулы PLGA с полиэтиленгликолем (PEG). Примеры пэгилированных белков, которые были утверждены для терапевтического использования в FDA (управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) включает Пегасис® (Roche; интерферон α-2а), ПЭГ – Интрон® (Schering – Plough; интерферон α-2b), Neulasta® (Amgen; гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) и Somaver® (Pfizer; гормон роста). Пэгилированные белки могут успешно применяться при лечении опухолевых заболеваний. Было доказано, что пэгилированные белки больше накапливаются, нежели немодифицированные [29,36].

Полимерные наноносители, особенно наносферы и нанокапсулы, могут способствовать лучшему проникновению их содержимого через кожный барьер. Так дегидроэпиандростерон (ДГЭА) был заключен в PLG нанокапсулы, с целью сделать локальную доставку лекарственного средства к жизнеспособным слоям кожи. Одним из результатов проводимых исследований было доказано, что при применении ДГЭА на основе PLG нанокапсул синтез

коллагена повышается. Исходя из этого, можно отметить, что ДГЭА на данной основе имеет высокий потенциал для использования местно при заболеваниях кожи [22].

Активно ведутся разработки пролонгированных лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета. Одними из таких препаратов является эксенатид, он находится в стадии разработки и будет применяться в качестве монотерапии с диетой и физическим упражнениям или комбинированной терапии с пероральными сахароснижающими препаратами у взрослых с сахарным диабетом 2 типа. Эксенатид инкапсулированный в микросферы PLG является первым глюкозопонижающим препаратом, который вводится 1 раз в неделю [21].

В сфере лечения заболеваний ЖКТ связанных с повышенной кислотностью желудка (пептические язвы, гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь) проводятся удачные разработки пролонгированных лекарственных препаратов. Примером может послужить лансопрозол, действие которого направленно на ингибирование протонного насоса, что вызывает максимальную антисекреторной активность, на основе данного лекарственного средства были получены PLGA наночастицы [11,12,27].

Микросферы, синтезированные на основе PLGA были рассмотрены в качестве перспективных инструментов для доставки естественных антигенов и лекарственных средств при лечении гепатита В [22].

Проводились испытания по внедрению наночастиц серебра в PLGA нановолокна. Данные нановолокна были обследованы на предмет противораковой активности по отношению к раковым клеткам печени. Результаты показали, что PLGA нановолокна, содержащие 1% наносеребра имело значение противоопухолевой активности 8,8%, а за счет увеличения концентрации наносеребра до 7%, противоопухолевая активность была увеличена до 67,7%. Кроме того, было проверено антибактериальное действие PLGA нановолокна, содержащего 1% и 7% наносеребра на пяти штаммах бактерий, а именно; E.coli O157: H7 ATCC 51659, золотистый стафилококк ATCC 13565, Bacillus эхиноцереус EMCC 1080, листерий EMCC 1875 и Salmonella Typhimurium ATCC 25566 с использованием метода дисковой диффузии. Образец PLGA нановолокна, содержащего 7% наносеребра, ингибирует все штаммы (диаметр зоны ингибирования 10 мм), а PLGA нановолокна, содержащего 1% наносеребра, ингибирует только один штамм (B. CEREUUS) с диаметром зоны 8 мм. На основе полученных результатов можно утверждать, что PLGA нановолокно, содержащее 7% наносеребра, может быть пригодно в качестве противоракового и антибактериального препарата [13].

Были разработаны PLGA наносферы загруженные итраконазолом в качестве новой формы замедленного высвобождения для внутривенного введения. Интраконазол широко

используется для лечения и профилактики грибковых инфекций, в том числе бластомикоз, споротрихоз, и гистоплазмоз, особенно для системных инфекций, таких как аспергиллез, кандидоз, также проводились клинические испытания по исследованию интраконазола в качестве противоракового средства для пациентов с метастатическим раком молочной железы и рака предстательной железы. В результате проведенных исследований было доказано, что PLGA наносферы загруженные итраконазолом не уступают по показателю биодоступность с уже имеющимся на рынке препаратом Sporanox, и имеет потенциал быть альтернативным инъекционным препаратом в лечении грибковых заболеваний [17,19, 27].

Разработка лекарственных препаратов на основе биodeградируемых полимеров является актуальным направлением и в офтальмологии. Поскольку биоразлагаемые микросферы могут быть загружены с более чем одним активным веществом. Индивидуальная терапия может быть легко достигнута путем изменения количества вводимых микросфер. В отличие от небiorазлагаемых систем, биоразлагаемые PLA и PLGA микросферы выводятся из места введения после доставки лекарственного средства. Кроме того, микросферы, полученные из этих указанных биоматериалов хорошо переносятся после периокулярной и интравитреальных инъекций у животных и человека [35].

Проводились испытания даунорубицина инкапсулированного слоем полимера PLGA, в качестве антипролиферационного лекарственного средства, которые получили положительные результаты [31]. Существуют исследования по внедрению циклоспорина А в PLGA наночастицы, с целью использования данной лекарственной формы в офтальмологии [18].

Проводились исследования по внедрению флавопиридола в PLGA наночастицу, результаты показали, что локальная доставка флавопиридола на основе PLGA улучшает восстановление после травмы спинного мозга [33].

В лечении психиатрических заболеваний также проводились разработки по созданию пролонгированных лекарственных форм на основе PLGA, с целью повышения фармакологической эффективности лекарственного средства. Примером может служить PLGA микросферы ризпередона, для лечения шизофрении, а также разработка PLGA микросфер алпразолама применяемого в терапии тревожно-депрессивных состояний, неврозов, панических расстройств [6,7,20].

Разработкой пролонгированных лекарственных средств на основе PLGA занимаются большое количество ученых, их исследования направлены на улучшение терапии множества различных заболеваний. Однако испытаний по пролонгации лекарственных средств, влияющих на реологические свойства крови, почти не проводилось, хотя данное направление исследований является очень актуальным. В связи с этим, целью нашей работы

будет создание пролонгированного лекарственного средства пентоксифиллина на основе PLGA.

Как известно, пентоксифиллин активно применяется для лечения заболеваний связанных с атеросклеротическими поражениями сосудов (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, хроническая ишемия головного мозга, отосклероз, перемежающаяся хромота, диабетическая ангиопатия и т.д.), за счет его способности снижать вязкость крови и плазмы, улучшать ее реологические свойства, а также улучшать пластичность эритроцитов и лейкоцитов за счет повышения в них АТФ [26].

Применение пентоксифиллина требует продолжительного курса лечения для достижения положительных результатов, и при нарушении приема лекарственного препарата уменьшается его терапевтический эффект. Выходом является применение пролонгированных форм пентоксифиллина, которые не требуют каждодневного трех разового применения [11].

Применение пролонгированных лекарственных форм на основе PLGA дает определенные преимущества:

- увеличение биодоступности лекарственного препарата, сокращение общего количества лекарственного вещества необходимого для терапевтической дозы и уменьшение кратности его приема;
- способность ускоренной доставки к органу мишени лекарственного вещества, снижение возникновения побочных эффектов связанных с накоплением лекарственного вещества в крови;
- поддержание постоянной терапевтической концентрации в крови [3,5,8].

Основываясь на выше изложенные факты можно утверждать, что разработка новой пролонгированной лекарственной формы пентоксифиллина на основе PLGA, является актуальной и востребованной.

Список литературы

1. Алексеев К. В. Полимеры для фармацевтической технологии: учебное пособие / К. В. Алексеев, И. А. Грицкова, С. А. Кедик. – М.: Ин-т фармац. технологий, 2011. – 511 с.
2. Блынская Е.В. Перспективы развития фармацевтической нанотехнологии / Е. В. Блынская, К. В. Алексеев, Р. Н. Аляутдин // Рос. хим. журн. – 2010. - №6. – С. 38-44.
3. Буй Тхи Зыонг Квинх. Получение и изучение фармакологической активности спарфлоксацина, включенного в наночастицы на основе сополимера молочной и гликолевой кислот: Автореф. дис. канд. фармац. наук.: - Пятигорск, 2008.- 23 с.

4. Виллемсон А.Л. Наносистемы на основе амфифильных полимеров для доставки биологически активных веществ: дис.... канд. химич. наук. – М., 2005. – 169 с.
5. Климова, О.В. Разработка новой наносомальной лекарственной формы ломефлоксацина на основе биodeградируемых полимеров: Автореф. дис. канд. фармац. наук. - М., 2011.-23 с.
6. Кузнецова И.Г., Северин С.Е. Использование сополимера молочной и гликолевой кислот для получения наноразмерных лекарственных форм // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2013. - №5. - С. 30-38.
7. Медвецкий А.И. Разработка состава и анализ микрочастиц алпрозолама пролонгированного действия на основе поли-D,L-лактид-ко-гликолида: дис. ... канд. фарм. наук. – Пятигорск, 2013. – 125 с.
8. Минько Н.И. Методы получения и свойства нанообъектов// Н.И. Минько, В.М. Нарцев. - Белгород: БГТУ, 2007. – 104с.
9. Патент 2396945 РФ, МПК А61К9/51. Способ получения поли-D,L-лактид-согликолидных наночастиц с инкапсулированием в них противотуберкулезными лекарственными средствами / Кхуллер Гопал Кришан, Пандей Раджеш, Шарма Садхна, Верма Джитендра Натх (IN).- № 2007141620/15; заявл. 20.05.2009; опубл. 20.08.2010.
10. Полимеры для систем замедленной доставки лекарственных веществ (обзор). Полимеры и сополимеры молочной и гликолевой кислот/ С. А. Кедик Е. С. Жаворонок, И. П. Седишев и др. // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2013. - №2(3). - С.18-35.
11. Регистр лекарственных средств России // Под. ред. Г. Л. Вышковского. - М.: «РЛС - 2009», 2008. - Вып. 17. – 1440 с.
12. Alai, M. Novel lansoprazole-loaded nanoparticles for the treatment of gastric acid secretion-related ulcers: in vitro and in vivo pharmacokinetic pharmacodynamic evaluation / M. Alai, W. J. Lin // AAPS J. – 2014. - Vol. 16(3). - P. 361-372.
13. Almajhdi, F. N. In-vitro anticancer and antimicrobial activities of PLGA/silver nanofiber composites prepared by electrospinning / F. N. Almajhdi, H. Fouad, K. A. Khalil // Mater Sci Mater Med. J.- 2014. - Vol. 25(4). - P.1045-53.
14. Avgoustakis K. Pegylated poly(lactide) and poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles: preparation, properties and possible application in drug delivery // Curr. Drug Deliv. – 2004. – Vol. 1. – P. 321-330.
15. Biodegradable polylactide microspheres enhance specific immune response induced by Hepatitis B surface antigen / S. Qiu, Q. Wei, Z. Liang et al.E // Hum Vaccin Immunother. – 2014. - Vol. 10(8). - P. 2350-2356.

16. Bodmeier, R. Solvent selection in the preparation of poly (D,L- lactide) microspheres prepared by the solvent evaporation method / R. Bodmeier, J. W. Meginity // *Int. J. Pharm.* – 1998. – Vol. 43. – P. 179-186.
17. Clinical Trials.gov [webpage on the Internet] Itraconazole clinical trials Available from:<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=itraconazole> Accessed October 23, 2013.
18. Cytotoxicity and anti-inflammatory activity of cyclosporine A loaded PLGA nanoparticles for ocular use / K. Hermans, D. Van Den Plas, E. Schreurs et al. // *Pharmazie.* – 2014. - Vol. 69(1). - P. 32-37.
19. Development of PLGA-based itraconazole injectable nanospheres for sustained release / X. Bian , S. Liang, J. John et al. // *Nanomedicine J.* – 2013. - Vol. 8. – P. 4521-4531.
20. Development of Risperidone PLGA Microspheres / S. D'Souza, J. A. Faraj, S. Giovagnoli et al. // *Drug Deliv. J.* – 2014. - Vol. -2014 (Volume 2014 (2014), Article ID 620464, 11 pages).
21. Encapsulation of Exenatide in Poly-(D,L-Lactide-Co-Glycolide) Microspheres Produced an Investigational Long-Acting Once-Weekly Formulation for Type 2 Diabetes / Mary Beth De Young, Leigh Mac Conell, Viren Sarin et al. // *Diabetes Technol Ther.* – 2011. – Vol. 13(11). - P. 1145–1154.
22. Enhanced cutaneous bioavailability of dehydroepiandrosterone mediated by nano-encapsulation / A. Badihi, N. Debotton, M. Frušić-Zlotkin et al. // *Control Release J.* – 2014. – Vol. 189. – P. 65-71.
23. Effect of temperature on mechanisms of drug-release and matrix degradation of poly (D,L- lactide) microspheres / Y. Aso, S. Yoshioka, A. L. W. Po et al // *J. Controlled Release.* – 1994. – Vol. 31. – P. 3339.
24. Jalil, R. Biodegradable poly (lactic acid) and poly (lactide-coglycolide) microcapsules: problems associated with preparative techniques and release properties / R. Jalil, J. R. Nixon // *Microencapsulation. J.* – 1990. – Vol. 7. – P. 297-325.
25. Kissel, T. Synthesis, characteristics and in vitro degradation of star-block copolymers consisting of L-lactide, glycolide and branched multi-arm poly(ethylene oxide) // *Polymer.* – 1998. – Vol. 39. – P. 4421-4427.
26. Knox P. Leukocyte activation and rheological changes: Effect of pentoxifylline. In: Mandell GL, NovickWG Jr eds. *Pentoxifilline and leukocyte function.* Sommerville, NJ: Hoechst – Russel Pharmaceuticals, 1993. – P. 96–104.
27. Odds, F.C. Activities of an intravenous formulation of itraconazole in experimental disseminated *Aspergillus*, *Candida*, and *Cryptococcus* infectionsn / F.C. Odds, M. Oris, P. Van Dorsseleer // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2000. – Vol. 44(11). – P. 3180–3183.

28. Pai, S. S. Poly(ethylene glycol)-modified proteins: implications for poly(lactide-co-glycolide)-based microsphere delivery / S. S. Pai, R. D. Tilton, T. M. Przybycien // *AAPS. J.* – 2009. - Vol. 11(1). – P. 88-98.
29. Pai, S. S. Poly(ethylene glycol)-Modified Proteins: Implications for Poly(lactide-co-glycolide)-Based Microsphere Delivery / S. S. Pai, R. D. Tilton, T. M. Przybycien // *AAPS J.* – 2009. - Vol.11(1). - P. 88–98.
30. Polymer erosion in PLGA microparticles produced by phase separation method/ M. Husmann, S. Schenderlein, M. Lück et al. // *Int. J. Pharm.* - 2002. - Vol. 2. - P. 277–280.
31. Porous silicon oxide-PLGA composite microspheres for sustained ocular delivery of daunorubicin / K. Nan, F. Ma, H. Hou et al. // *Acta Biomater.* – 2014. - Vol. 10(8). – P. 3505-3512.
32. Quintiliani, R. Clinical role of fluoroquinolones in patients with respiratory tract infections / R. Quintiliani, R. Owens Jr, E. Grant // *Infect Dis Clin Pract.* - 1999. - Vol. 8. - P. 28–41.
33. Repair of spinal cord injury by inhibition of astrocyte growth and inflammatory factor synthesis through local delivery of flavopiridol in PLGA nanoparticles / H. Ren, M. Han, J. Zhou et al. // *Biomaterials.* – 2014. -Vol. 35(24). – P. 6585-6594
34. Rudzinski, D. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices / D. Rudzinski, K. Soppimath // *J. Controlled Release.* – 2001. - Vol. 70. - P. 1 – 20.
35. The potential of using biodegradable microspheres in retinal diseases and other intraocular pathologies / R. Herrero-Vanrell, I. Bravo-Osuna, V. Andrés-Guerrero et al. // *Prog Retin Eye Res.* – 2014. - Vol. 42. – P. 27-43.
36. Uhrich, K. E. Effect of in vitro degradation on properties of poly(D,L,-lactide-co-glycolide) pertinent to its biological performance / K. E. Uhrich, M. Deng // *J. Mater. Sci. – Mater. Med.* – 2002. – Vol. 13. – P. 1091-1096.

Рецензенты:

Попова О.И., д.фарм.н., профессор кафедры фармакогнозии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград;

Кодониди И.П., д.фарм.н., доцент кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград.