

УДК 615.012:543.422.3

**ВЛИЯНИЕ СКОРОСТИ, ВРЕМЕНИ ГОМОГЕНИЗАЦИИ,
ВИДА ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА НА РАЗМЕР И ФОРМУ
НАНОЧАСТИЦ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА
НА ОСНОВЕ ПОЛИ-DL-ЛАКТИД-КО-ГЛИКОЛИДА**

***Т.В. Тимченко¹, А.В. Блинов², А.В. Серов², Л.И. Щербакова¹,
В.А. Компанцев¹, О.М. Маркова¹, А.И. Медвецкий¹, А.Ю. Платонова¹***

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ
Минздрава России, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11
²Институт электроэнергетики, электроники и нанотехнологий
ФГАОУ ВО СКФУ, 355009, Россия, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1
E-mail: akmivan@mail.ru

**INFLUENCE OF SPEED, TIME OF HOMOGENIZATION,
TYPE OF SURFACE ACTIVE SUBSTANCE ON THE SIZE OF PENTOXYPHILLINE
NANOPARTICLES BASED ON POLY-DL-LAKTIDE-CO-GLICOLIDE**

***T.V. Timchenko¹, A.V. Blinov², A.V. Serov², L.I. Shcherbakova¹,
V.A. Kompantsev¹, O.M. Markova¹, A.I. Medvetskiy¹, A.Y. Platonova¹***

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University,
11, Kalinin ave., Pyatigorsk, 357532, Russia
²Institute of Electric Power Engineering, Electronics and Nanotechnologies
FGAOU VO SKFU, 1, Pushkina St., Stavropol, 355009, Russia

Нанофармакология – это совокупность методов и приемов, используемых при изучении, создании, использовании и производстве наноструктур (размер около 1–700 нм) с новыми биологическими, физическими, химическими свойствами. Уже давно фармакологи для синтеза новых лекарственных веществ и пояснения их механизма действия, ведут работу на молекулярном, а порой даже на субмолекулярном уровне. Благодаря этому, сегодня интерес фармакологии к нанотехнологиям связан с новыми способами получения и использования лекарственных средств. Одним из способов получения новых форм лекарственных препаратов является синтез наночастиц, поскольку они позволяют действующему веществу преодолевать защитные барьеры организма таких, как, например, иммунная система. За счет того, что поверхность наночастиц (нанокапсул) многослойна, увеличивает их устойчивость к действию защитных механизмов организма, что позволяет лекарственному веществу сохранить активность фармакологического действия, а также свою структуру на долгое время. Возможность проникновения через биологические барьеры, тканеспецифичность, скорость высвобождения лекарственного вещества во многом зависят от размера и поверхностных свойств наночастиц. **Целью** нашей работы явилось исследование влияния таких важных факторов, как

время, скорость гомогенизации и вид поверхностно-активного вещества, на размер получаемых наночастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида (PLGA). **Материалы и методы.** Исследование проводилось с использованием информационно-поисковой базы данных (PubMed), а также результатов собственных исследований. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что дисперсионная фаза образца, в котором в качестве поверхностно-активного вещества (ПАВ) использовался поливиниловый спирт (ПВС), обладала наименьшим размером наночастиц, а именно, средний гидродинамический радиус частиц был равен 175,4 нм. Экспериментально было доказано влияние скорости и времени гомогенизации на размер и форму наночастиц пентоксифиллина на основе PLGA. В работе также представлены микрофотографии наночастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида. **Заключение.** Проведенные нами исследования доказывают влияние скорости и времени гомогенизации, а также вида ПАВ на размер наночастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида. В результате проведенных исследований была скорректирована методика получения наночастиц пентоксифиллина.

Ключевые слова: нанофармакология, наночастицы, размер наночастиц, пентоксифиллин, поли-DL-лактид-ко-гликоид, условия получения

*Nanopharmacology is a set of methods and techniques used in the creation, study, production and use of nanostructures (size about 1–700 nm) with new chemical, physical, and biological properties. For a long time pharmacologists have been working on molecular, and sometimes even on a submolecular level for synthesizing new drugs and explaining their mechanism of action. Thanks to this, the interest of pharmacology in nanotechnology is connected with new ways of obtaining and using medicines. One way of obtaining new forms of drugs is the synthesis of nanoparticles, since they allow the active substance to overcome the protective barriers of the body such as, for example, the immune system. Due to the fact that the surface of nanoparticles (nanocapsules) is multilayered, their resistance to the action of the protective mechanisms of the body increases, which allows the drug to retain the activity of the pharmacological action, as well as its structure for a longer time. The possibility of penetration through biological barriers, tissue-specificity, rate of drug release depends largely on the size and surface properties of nanoparticles. **The aim** of our study was to study the influence of such important factors as time, homogenization rate and the type of surface active substance, on the size of the obtained nanoparticles of pentoxifylline based on poly-DL-lactide-co-glycolide (PLGA). **Materials and methods.** The research was carried out using the information retrieval database (PubMed), as well as the results of our own research. **Results and discussion.** It has been found that the dispersion phase of the sample, in which polyvinyl alcohol was used as the surfactant, had the smallest size, particularly, the average hydrodynamic radius of the particles amounted to 175.4 nm. The influence of the speed and time of homogenization on the size of nano particles of pentoxifylline based on PLGA was experimentally proved. Also, microphotographs of nanoparticles of pentoxifylline based on poly-DL-lactide-co-glycolide (PLGA) are presented. **Conclusion.** Our studies prove the effect of the speed and time of homogenization, as well as the type of surfactant, on the size of nanoparticles of pentoxifylline based on poly-DL-lactide-co-glycolide. As a result of the studies, the procedure for obtaining nanoparticles of pentoxifylline was adjusted.*

Keywords: nanopharmacology, nanoparticles, nanoparticle size, pentoxifylline, poly-DL-lactide-co-glycolide, preparation conditions

Введение. Начиная с 70-х гг. XX в., исследуется возможность изобретения систем доставки лекарственных средств напрямую к патологическому очагу методом связывания молекул лекарственного вещества и некоторых других молекул (векторов), имеющих сродство к определенным клеткам (метод «мечения»), а также методом включения молекул лекарственного средства в «биоактивные» капсулы на основе искусственных, полупроницаемых или естественных мембран (метод «упаковки») [1, 2].

Уже давно фармакологи при изобретении новых лекарственных веществ и объяснения их механизма действия, работают на молекулярном, а иногда даже на субмолекулярном уровне, т.е. с размерами молекул менее 1 нм и их электронными облаками [3, 4]. Исходя из этого, интерес к нанотехнологиям в фармакологии связан не столько с геометрическими размерами, сколько с передовыми методами синтеза и использования лекарственных средств, с помощью методов нанотехнологии. Нанолечения работают на уровне отдельных наночастиц, и их возможно направлять целенаправленно к нужному органу, ткани или группе клеток, это позволяет существенно уменьшить дозу лекарственного вещества и при этом миновать его побочных действий. Таким путем, уменьшается его токсичность и одновременно достигается его большая эффективность [5].

Из двух компонентов состоит нанолечение:

- матрицы (на которую наносится активное вещество и с помощью которой оно доставляется к намеченной цели);
- действующего фармакологически активного лекарственного вещества.

Кроме лекарственного вещества, на матрицу можно наносить и другие компоненты, способствующие более точному попаданию лекарственного средства в

Introduction. Since 1970s, the possibility of creating drug delivery systems directly to a pathological focus have been being studied using methods of binding molecules of a drug substance and certain other molecules (vectors) that have tropicity to certain cells (the “tagging” method), as well as by concluding drug molecules in “bioactive” capsules based on semipermeable artificial or natural membranes (the “packing” method) [1, 2].

For a long time pharmacologists have been working on the molecular, and sometimes even on a submolecular level, when inventing new drugs and explaining their mechanism of action. With molecular sizes less than 1 nm and their electron clouds [3, 4]. On this basis, interest in nanotechnology in pharmacology is associated not so much with geometric dimensions as with advanced methods of synthesizing and using drugs, using nanotechnology methods. Nanoparticles work at the level of individual nanoparticles, and they can be directed specifically to the desired organ, tissue or a group of cells, this allows to substantially reduce the dose of the drug substance and at the same time to avoid its side effects. In this way, its toxicity is reduced and at the same time its greater efficiency is achieved [5].

Nano-drug consists of two components:

- matrix (on which the active substance is applied and by means of which it is delivered to the intended purpose);
- active pharmacologically active drug substance.

In addition to the drug substance, other components can also be applied to the matrix to facilitate a more accurate drug delivery to the intended target. It is possible

намеченную цель. Возможно включение биологических индикаторов, которые с легкостью распознаются именно теми клетками организма, на которые направлено действие этих лекарственных веществ. В роли матрицы (носителя) лекарственного вещества можно использовать липосомы – капсулы, размер которых составляет 100–200 нм, внешняя мембрана липосом состоит из фосфолипидов, а действующее вещество растворено в водной фазе внутри липосомы или в ее липидной мембране, или полимерные материалы. Дендромеры – это сверхразветвленные полимеры, благодаря своему строению, они способны осуществлять адресную доставку в организм несколько различных препаратов. Уже сегодня нанолечения позволяют перейти на ориентированную к конкретному человеку систему лечения – «индивидуальной» терапии или «лечения по заказу» (*tailor-made therapy*) [3, 4, 5].

С помощью наночастиц стало возможным преодоление лекарственных веществ защитных барьеров организма, к примеру, таких как иммунная система. За счет того, что поверхность наночастиц (нанокапсул) многослойна, увеличивается их устойчивость к действию защитных механизмов организма, что позволяет лекарственному веществу сохранить активность фармакологического действия, а так же свою структуру на более долгое время. Для синтеза наночастиц наиболее часто используемым полимером является биоразлагаемый полиэфир полилактид гликолида. На основе данного лактида уже существуют такие препараты как: Соматулин, Бусерелин-депо, Сандостатин Лар, Октреотид-депо и т.д. [6, 7].

Биоразлагаемые полиэфиры полилактид гликолида (PGA) являются одними из наиболее часто применяемых полимеров для доставки лекарств и биомолекул. Полилактид гликолиды могут быть получены:

to include biological indicators, which are easily recognized by those cells of the body to which the action of these drugs is directed. In the role of the matrix (carrier) of the drug substance, it is possible to use liposomes - capsules, the size of which is 100–200 nm, the outer membrane of liposomes consists of phospholipids, and the active substance is dissolved in the aqueous phase inside the liposome or in its lipid membrane or polymeric materials. Dendromers are superbranched polymers, due to their structure they are able to carry out targeted delivery of several different drugs into the body. Already today, nano-drugs can move to a person-centered treatment system – “individual” therapy or “treatment by order” (*tailor-made therapy*) [3, 4, 5].

With the help of nanoparticles it became possible to overcome the medicinal substances of the body’s protective barriers, for example, such as the immune system. Due to the fact that the surface of nanoparticles (nanocapsules) is multilayered, their resistance to the action of the protective mechanisms of the body increases, which allows the drug to retain the activity of the pharmacological action, as well as its structure for a longer time. For the synthesis of nanoparticles, the most commonly used polymer is the biodegradable polyester polylactide-glycolide. On the basis of this lactide there are already such drugs as: Somatulin, Buserelin Depo, Sandostatin Lar, Octreotide Depot, etc. [6, 7].

Biodegradable polyesters of polylactiglycolide (PLGA) are one of the most commonly used polymers for the delivery of drugs and biomolecules. Polylactide-glicolides can be obtained:

– синтетическим путем, PGA получают из гликолевой и молочной кислот, между которыми образуется сложноэфирная связь;

– путь ферментативного брожения мальтозы или декстрозы, сусле картофеля или зерна, которые являются восполняемым сырьем биологического происхождения [8, 9, 10].

Физико-химические свойства PLGA зависят от расположения молочной и гликолевых кислот, точнее сказать от их последовательности, а также от молярного соотношения. Молочная кислота бывает в двух изомерных формах в L- и D-. Более того, бывает ее и рацемическая форма. Полученный в процессах ферментации продукт, содержит в себе 0,5% D-изомера и до 99,5% L-изомера [8, 10].

Молочная кислота, существует в виде бесцветных кристаллов, достаточно легко образует циклический димер – лактид, гигроскопична.

Полигликолид (polyglycolide – PGA) – это простой полиэфир, в котором из-за близкого расположения сложноэфирных групп хорошо проявлены межмолекулярные взаимодействия. Полигликолид имеет высокую величину точки плавления, примерно 300°C, а также высокую степень кристалличности; характеризуется высокой гидролитической нестабильностью.

Сегодня возможно получение сополимеров данных кислот с разными молекулярными массами и структурой макромолекул, данные факторы позволяют регулировать степень взаимодействия между макромолекулами. На базе молочной и гликолевой кислоты появляется возможность для синтеза целого семейства сополиэфиров, свойства которых будут иметь отличия в пределах названного диапазона [8, 9, 10, 11].

Следовательно, поли-DL-лактид-ко-гликолид можно получить с раз-

– synthetically, PLGA is derived from lactic and glycolic acids, which form an ester bond;

– by enzymatic fermentation of dextrose or maltose, grain or potato wort, which are a renewable raw material of biological origin [8, 9, 10].

Physico-chemical properties of PLGA depend on the location of lactic and glycolic acids, more precisely from their sequence, as well as on the molar ratio. Lactic acid is in two isomeric forms in L- and D. Moreover, there is its racemic form. The product obtained in the fermentation processes contains up to 0,5% D-isomer and 99,5% L-isomer [8, 10].

Lactic acid, exists in the form of colorless crystals, easily enough forms a cyclic dimer - lactide, hygroscopic.

Polyglycolide (PGA) is a polyether in which intermolecular interactions are well developed due to the close arrangement of ester groups. Polyglycolide has a high melting point value of about 300°C, as well as a high degree of crystallinity, is characterized by high hydrolytic instability.

Today, it is possible to obtain copolymers of these acids with different molecular weights and the structure of macromolecules, these factors allow us to regulate the degree of interaction between macromolecules. On the basis of lactic and glycolic acid, it becomes possible to synthesize a whole family of copolyesters whose properties will differ within the prescribed range [8, 9, 10, 11].

Therefore, poly-DL-lactide-co-glycolide can be obtained with different structure and

личной структурой и молекулярными массами, а также возможно включение практически любого размера молекул в данный полимер, что касается растворимости, то данный полимер растворим в различных растворителях, например, в таких как ацетон, этилацетат, тетрагидрофуран. Поли-DL-лактид-ко-гликолид разлагается в воде, вследствие гидролиза эфирных связей. Исходя из этого, в характеристиках, описывающих субстанцию полимера (содержание влаги, молекулярный вес), возможны изменения в течение времени. Влияние данных свойств полимера на скорость высвобождения лекарственного вещества из полимерной матрицы хорошо изучено [8, 9, 10].

Преимуществом пролонгированной лекарственной формы на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида является большая пролонгация пентоксифиллина. В тоже время, сам полимер не влияет на структуру лекарственного препарата, а в организме полимерные фрагменты отделяются и гидролизуются. Молочная кислота деградирует до воды и диоксида углерода, а гликолевая кислота выводится в неизменном виде. Данные продукты метаболизма не оказывают никакого негативного действия на организм, лекарственное вещество высвобождается из полимерной матрицы в неизменном виде и способно оказывать ожидаемый фармакологический и терапевтический эффект. Еще одним плюсом данной формы является то, что в зависимости от степени кристалличности, молекулярной массы, и других факторов, время действия препарата пентоксифиллина может составлять от нескольких суток до нескольких недель [10, 11].

Использование пролонгированных лекарственных форм на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида дает определенные преимущества:

– сокращение общего количества лекарственного вещества, необходимого в

molecular weights, and it is also possible to incorporate almost any molecule size into the polymer, as to solubility, this polymer is soluble in various solvents, for example acetone, ethyl acetate, tetrahydrofuran. Poly-DL-lactide-co-glycolide decomposes in water as a result of hydrolysis of ester bonds. Based on this, in the characteristics describing the polymer's substance (moisture content, molecular weight), changes are possible over time. The effect of these polymer properties on the release rate of the drug substance from the polymer matrix has been well studied. [8, 9, 10].

The advantage of a prolonged drug based on poly-DL-lactide-co-glycolide (PLGA) is a large prolongation of pentoxifylline. At the same time, the polymer itself does not affect the structure of the drug, and in the body the polymer fragments are separated and hydrolyzed. Lactic acid degrades to water and carbon dioxide, and glycolic acid is eliminated unchanged. These metabolic products do not have any negative effect on the body, the drug substance is released from the polymer matrix in unchanged form and is able to exert the expected pharmacological and therapeutic effect. Another advantage of this form is that depending on the degree of crystallinity, molecular weight, and other factors, the time of action of the drug pentoxifilin can range from several days to several weeks [10, 11].

The use of prolonged dosage forms based on poly-DL-lactide-co-glycolide gives certain advantages:

– reduction of a total amount of medicinal substance required as a

качестве терапевтической дозы и уменьшение кратности его приема, увеличение биодоступности лекарственного препарата;

– уменьшение возникновения побочных эффектов, связанных с накоплением его в крови, способность ускоренной доставки к органу мишени лекарственного вещества;

– поддержание постоянной терапевтической концентрации в крови [8, 11, 12, 13].

Одной из приоритетных задач фармацевтической промышленности является разработка и внедрение пролонгированных лекарственных форм на основе биodeградируемых полимеров. На сегодня препараты с улучшенной системой доставки занимают около 25% от мирового объема продаж [14].

На данный момент микро-, нано- и биотехнология дает возможность синтезировать уже с запрограммированными свойствами частицы, такими как: структура её поверхности, зависимый ответ на местные и удалённые воздействия, размер частиц, а также возможность визуализации действия лекарственного вещества и результатов диагностики [6, 15].

Возможность проникновения через биологические барьеры и тканеспецифичность таких препаратов может быть получена за счёт выбора размера частиц, а также их поверхностных свойств. Оптимальный размер частиц находится в интервале 10–300 нм [16, 17]. Размеры частиц могут повлиять не только на специфичность и транспортную функцию, но также и на скорость выделения лекарственного вещества при равных условиях [17].

Целью нашей работы является создание наночастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида, так как применение пентоксифиллина требует продолжительного курса лечения. Результатом является разработка новых

therapeutic dose and a decrease in the frequency of its administration, increasing the bioavailability of the drug;

– decrease in the occurrence of side effects associated with the accumulation of it in the blood, the ability to accelerate the delivery of the drug substance to the target organ;

– maintenance of a constant therapeutic concentration in the blood [8, 11, 12, 13].

One of the priorities of the pharmaceutical industry is the development and introduction of extended dosage forms based on biodegradable polymers. For today, preparations with an improved delivery system amount to about 25% of global sales [14].

At the moment, micro-, nano- and biotechnology makes it possible to synthesize already with programmed particle properties, such as: the structure of its surface, the dependent response to local and remote impacts, the particle size, and the ability to visualize drug action and diagnostic results [6, 15].

The possibility of penetration through biological barriers and the tissue-specificity of such preparations can be obtained through the choice of particle size, as well as their surface properties. The optimum particle size is in the range of 10–300 nm [16, 17]. The particle size can affect not only the specificity and transport function, but also the rate of drug release under equal conditions [17].

The particle size can affect not only the specificity and transport function, but also the rate of drug release under equal conditions since the use of pentoxifylline requires a long course of treatment. The

более эффективных пролонгированных лекарственных форм препарата, которые не требуют каждодневного 3-разового применения.

Цель исследования направлена на изучение влияния одних из основных факторов (скорость, время гомогенизации, вид поверхностно-активного вещества (ПАВ)) на размер и форму, получаемых нами, наночастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида, а также достижение оптимального размера наночастиц.

Материалы и методы. В данном исследовании использовалась субстанция пентоксифиллина, PLGA (50:50), ПВС, Твин-80. В качестве ПАВ использовались Твин -80, и поливиниловый спирт (ПВС), так как они соответствуют основным требованиям, которые предъявляются к вспомогательным веществам, а именно:

– должны не мешать проявлению необходимого фармакологического действия лекарственного средства с учетом его фармакокинетики;

– не вызывать аллергических реакций, не проявлять токсического действия на организм, быть безвредным;

– биосовместимым с тканями организма;

– обеспечивать необходимые параметры лекарственной форме: физико-химические, структурно-механические, как результат - улучшение ее биодоступности;

– на органолептические свойства лекарственных препаратов вспомогательные вещества не должны отрицательно влиять на вкус, запах, цвет и др;

– быть физико-химически совместимыми с укупорочными и упаковочными средствами, с лекарственными веществами, а также с технологическим оборудованием в процессе изготовления лекарственных препаратов и при дальнейшем

result is the development of new, more effective, prolonged dosage forms of the drug, which do not require an everyday 3-time use.

The aim of the study is to study the effect of one of the main factors (speed, time of homogenization, the type of surface active substance (surfactant)) on the size and shape of the pentoxifylline nanoparticles obtained on the basis of poly-DL-lactide-co-glycolide, and also to achieve the optimum nanoparticles.

Materials and methods. In this study, the substance of pentoxifylline, PLGA (50:50), PVA, tween-80 was used. As surfactants, Twin-80, and polyvinyl alcohol (PVA) were used, since they met the basic requirements for auxiliary substances, namely:

– should not interfere with the manifestation of the necessary pharmacological action of the drug taking into account its pharmacokinetics;

– do not cause allergic reactions, do not show a toxic effect on the body to be harmless;

– biocompatible with the tissues of the body;

– provide the necessary parameters for the dosage form: physico-chemical, structural-mechanical, as a result – improve its bioavailability;

– on the organoleptic properties of medicinal products, auxiliary substances should not adversely affect: taste, odor, color, etc.;

– to be physically and chemically compatible with the closures and packaging materials, with medicinal substances, as well as with the technological equipment in the process

их хранении;

– соответствовать степени микробиологической чистоты изготавливаемого препарата по требованиям предельно допустимой микробной контаминации;

– подвергаться стерилизации, так как вспомогательные вещества в некоторых случаях бывают одним из главных источников микробного загрязнения [9].

Исследование проводилось с использованием информационно-поисковой базы данных (PubMed), а также результатов собственных исследований.

Результаты и обсуждение. Первым было изучено влияние ПАВ (поливинилового спирта (ПВС) и Твин-80) на размер полученных микрочастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида. Для этого точные навески пентоксифиллина и поли-DL-лактид-ко-гликолида растворялись в небольшом объеме хлороформа, далее полученный раствор капельно вводился в водный раствор ПАВ (Твин-80 – образец №1, ПВС – образец №2), в течение 20–25 мин раствор подвергали гомогенизации при скорости 20000 об/мин гомогенизатором Ultra-Turrax T-18 (ИКА, ФРГ). Получение микрочастиц пентоксифиллина проводилось при комнатной температуре. Полученную эмульсию взбалтывали в течение 10–24 часов до полного удаления хлороформа. Далее полученный раствор центрифугировали со скоростью 6000 об/мин в течение 40 мин в центрифуге ОПН-8, после чего надосадочную жидкость сливали методом декантации и отправляли на анализ, осадок микрочастиц промывали водой очищенной и повторно центрифугировали [9].

Дисперсный состав образцов №1 и №2 исследовали с помощью фотонной корреляционной спектроскопии на установке Photocor Complex (производство ООО «Антекс-97», Россия). Компьютерную об-

of manufacturing medicinal preparations and at their further storage;

– correspond to the degree of microbiological purity of the manufactured product according to the requirements of the maximum permissible microbial contamination;

– subject to sterilization, since auxiliary substances in some cases are one of the main sources of microbial contamination [9].

Research was carried out using the information retrieval database (PubMed), as well as the results of our own research.

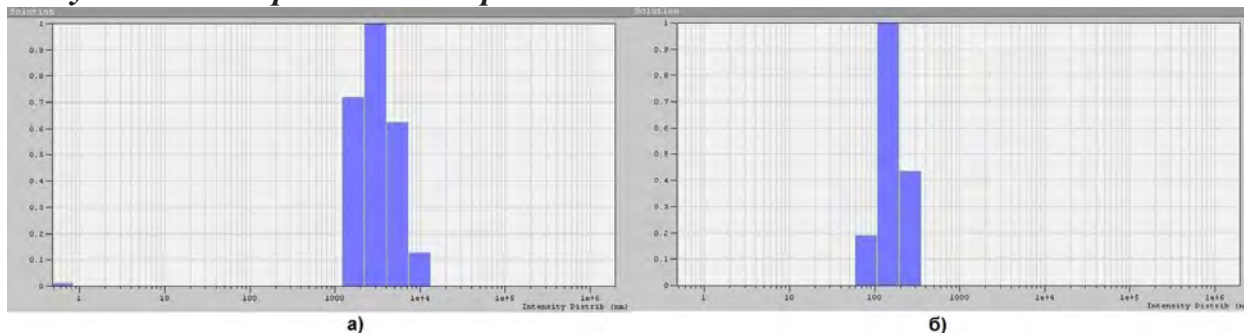
Results and discussion. The first study was the effect of surfactants (polyvinyl alcohol and Tween-80) on the size of the obtained pentoxifyllinemicroparticles based on PLGA. To do this, the exact weights of pentoxifylline and PLGA were dissolved in a small volume of chloroform, then the resulting solution was drip-fed into an aqueous solution of surfactants (tween-80-sample №1, polyvinyl alcohol – sample №2), for 20–25 minutes the solution was homogenized at a speed of 20000 r/min, homogenizer Ultra-Turrax T-18 (IKA, Germany). The preparation of pentoxifylline microparticles was carried out at room temperature. The resulting emulsion was shaken for 10–24 hours until the chloroform was completely removed. The resulting solution was centrifuged at a rate of 6000 r/min for 40 minutes in an OPN-8 centrifuge, after which the supernatant was decanted and sent for analysis, the precipitate of the microparticles was washed with purified water and re-centrifuged [9].

The dispersion composition of samples no.1 and no.2 was investigated by photon-correlation spectroscopy using the Photocor

работку массива данных спектроскопии проводили с применением программного обеспечения DynaLS. Полученные гистограммы распределения гидродинамического радиуса частиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида с использованием в качестве ПАВ Твин – 80 или ПВС представлены на рис.1.

Complex (produced by Antek-97 LLC, Russia). Computer processing of the array of spectroscopic data was carried out using the DynaLS software. The obtained histograms of the distribution of the hydrodynamic radius of particles of pentoxifylline based on PLGA using as a surfactant: Tween 80 or polyvinyl alcohol are presented in the figure 1.

Рисунок 1 – Распределение гидродина-



мических радиусов частиц

пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида, с использованием в качестве ПАВ: а) Твин – 80; б) ПВС

Figure 1 – Distribution of the hydrodynamic radii of pentoxifylline particles based on poly-DL-lactide-co-glycolide using as surfactants: а) Tween 80; б) PVC

Далее нами было изучено влияние скорости и времени гомогенизации на размер микрочастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида.

Приготовление и изучение дисперсного состава наночастиц пентоксифиллина осталось таким же, как в испытании на влияние ПАВ за некоторым исключением (скорости гомогенизации и времени). В качестве ПАВ использовался только ПВС, т.к. он позволяет получать наночастицы с более оптимальными размерами. С учетом зарубежных исследований, а также результатов, полученных в эксперименте по изучению степени включения пентоксифиллина в поли-DL-лактид-ко-гликоид, нами были рассмотрены 3 образца [8, 15, 16].

Образец №1 – время гомогенизации 40 минут, при скорости 7200 об/мин (рис. 2).

Образец №2 – время гомогенизации

Next, we studied the effect of the speed and time of homogenization on the size of the pentoxifylline microparticles based on PLGA.

Preparation and study of the dispersed composition of pentoxifylline nanoparticles remained the same as in the test on the effect of surface active agents with some exceptions (homogenization and time rates). As a surfactant, only polyvinyl alcohol was used; It allows to obtain nanoparticles of more optimal sizes. Taking into account foreign studies, as well as the results obtained by us in the experiment on the degree of incorporation of pentoxifylline into poly-DL-lactide-co-glycolide, we considered 3 samples [8, 15, 16].

sample no 1 – homogenization time 40 minutes, at a speed of 7200 r/min (fig. 2).

25 минут при скорости 20000 об/мин (рис. 2).

Образец №3 – время гомогенизации 15 минут при скорости 20000 об/мин (рис. 2).

sample no 2 – homogenization time 25 minutes, at a speed of 20000 r/min (fig. 2).

sample no 3 – homogenization time 15 minutes, at a speed of 20000 r/min (fig. 2).

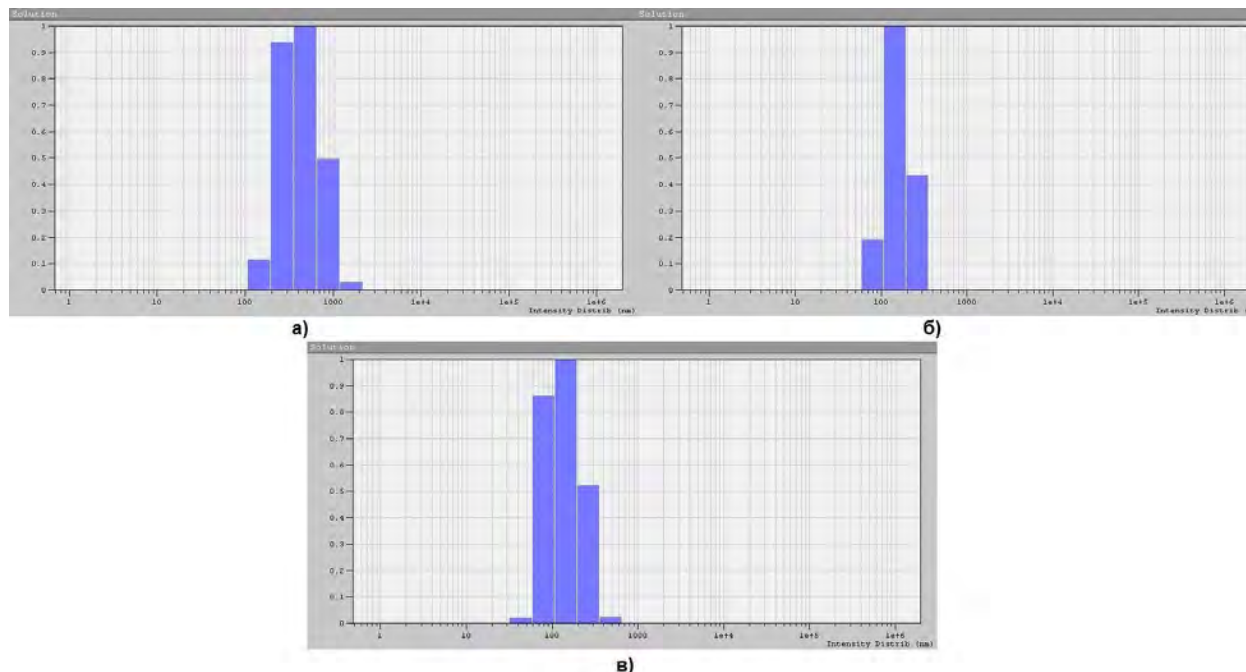


Рисунок 2 – Зависимость распределения гидродинамических радиусов частиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида от времени и скорости гомогенизации а) образец № 1; б) образец № 2; в) образец №3

Figure 2 – Dependence of distribution of the hydrodynamic radii of pentoxifylline particles based on poly-DL-lactide-co-glycolide on time and homogenization rate a) sample number 1; b) sample number 2; c) sample number 3

Полученные данные по эксперименту представлены в виде таблицы (табл. 1).

The obtained data on the experiment are presented in the form of a table (table 1).

Таблица 1 – Результаты исследования влияния скорости и времени гомогенизации на размер микрочастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида

Table 1 – Results of the study of the influence of speed and time of homogenization on the size of pentoxifylline microparticles based on poly-DL-lactide-co-glycolide

№ образца / Sample	Скорость гомогенизации, об/мин / Speed of homogenization, r/min	Время гомогенизации, мин / Homogenization time, min	Гидродинамический радиус, нм / Hydrodynamic radius, nm
1	7200	40	496.8
2	20000	25	175.4
3	20000	15	155.0

Наилучшим гидродинамическим радиусом обладали частицы в образце № 3, поэтому исследования морфологии наночастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида проводили на данном образце. Данное исследование проводили с помощью сканирующей электронной микроскопии MIRA-LMH с системой определения элементного состава «AZtecEnergy Standart / X-max 20 (standard)» фирмы «Tescan».

На стандартный приборный столик (12 мм) наносится двухсторонний проводящий углеродный скотч. Из сухого, растертого в ступке, порошка отбирается тщательно перемешанная проба и наносится на всю область скотча. Излишки сдуваются лабораторной грушей. Затем производится напыление углерода слоем порядка 10 нм на напылительной системе QR 150. На следующем этапе в систему микроскопа подается газ (азот). Затем осуществляется вход в программу «Tescan» по логину/паролю пользователя. Производится напуск азота в рабочую камеру микроскопа кнопкой «напуск», устанавливается стандартный столик с образцом в держатель образцов. Производится вакуумирование системы кнопкой «Откачивание». Открывается клапан пушки кнопкой «ВКЛ». Подбор параметров изучения морфологии частиц производился согласно поставленной задачи. При изучении морфологии частиц образца №3 микрофотографии были получены кнопкой «Накопить». Затем производится выгрузка данных и выход из системы «Tescan».

В результате полученные микрофотографии представлены на рис. 3

The best hydrodynamic radius was possessed by particles in sample no 3; therefore, studies of the morphology of pentoxifylline nanoparticles based on PLGA were performed on this sample. This study was carried out using scanning electron microscopy MIRA-LMH with the element determination system «Aztec Energy Standart / X-max 20 (standard)» company «Tescan».

On a standard instrument table (12 mm), double-sided conductive carbon tape is applied. From a dry powdered mortar, a carefully mixed sample is taken and applied to the entire area of the tape. Surplus is blown off by a laboratory pear. Next, the carbon deposition layer of about 10 nm on the sputtering system QR 150. In the next step in the microscope system supplied with gas (nitrogen). Then the user logs in to the «Tescan» program. Nitrogen is introduced into the working chamber of the microscope using the “admission” button, a standard table with a sample is placed in the sample holder. The system is evacuated using the “Pumping” button. The gun valve is opened with the “ON” button. The selection of parameters for studying the morphology of particles was carried out according to the problem posed. When studying the morphology of particles of sample №3, the micrographs were obtained with the “Accumulate” button. Then the data is downloaded and exited from the «Tescan» system.

As a result, the micrographs obtained are shown in the figure 3

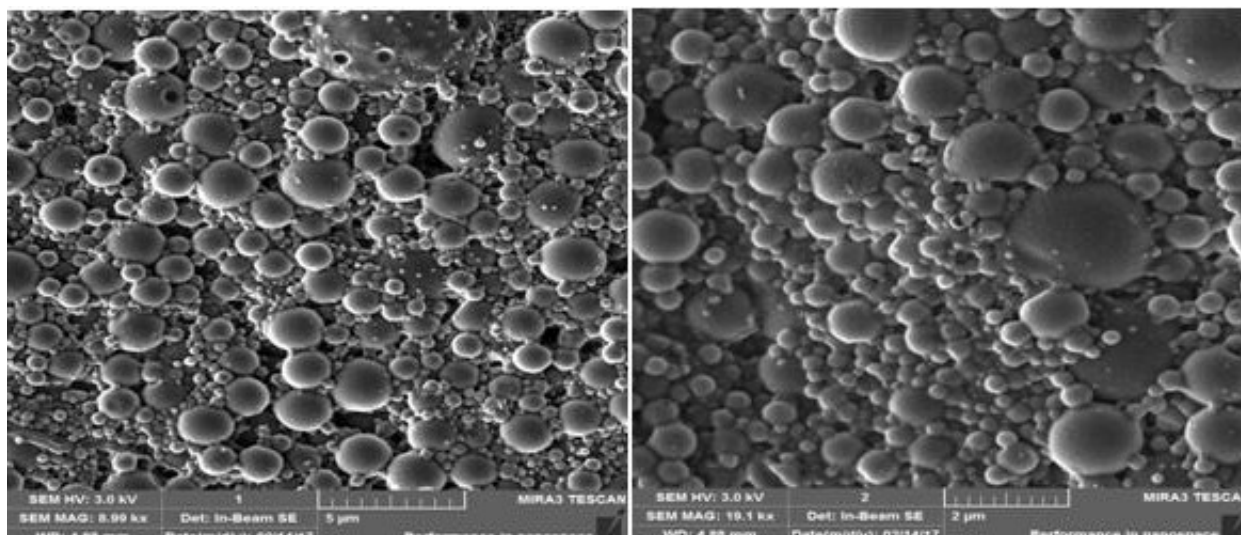


Рисунок 3 – Микрофотографии образца №3
Figure 3 – Micrographs of sample number 3

Было установлено, что дисперсионная фаза образца, в котором в качестве ПАВ был Твин-80, состоит из частиц со средним гидродинамическим радиусом порядка 3680 нм, а дисперсионная фаза образца с ПАВ–ПВС состоит из частиц со средним гидродинамическим радиусом порядка 175,4 нм. Следовательно, наименьшими размерами обладали наночастицы в образце с использованием в качестве ПАВ–ПВС.

По результатам эксперимента, было доказано влияние скорости гомогенизации на размер наночастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида, а также тот факт, что время гомогенизации равное 15 мин, достаточно для получения оптимального размера наночастиц пентоксифиллина, и дальнейшее увеличение времени перемешивания не приводит к уменьшению размера частиц.

Анализ микрофотографий, представленных на рис. 3, показал, что в образце № 3 присутствуют частицы сферической формы, имеющие бимодальное распределение. Средний диаметр частиц меньшей фракции порядка 300 ± 50 нм, большей фракции – более 1 микрометра. Полученные данные по меньшей фракции согла-

It has been found that the dispersion phase of the sample, in which the surface-active substances was Tween-80, consists of particles with an average hydrodynamic radius of about 3680 nm, and the dispersion phase of the sample with surface-active substances - polyvinyl alcohol, consists of particles with an average hydrodynamic radius of the order of 175.4 nm. Therefore, nanoparticles in the sample had the smallest dimensions, using polyvinyl alcohol as surfactants.

Based on the results of the experiment, the effect of the homogenization rate on the size of the nanoparticles of pentoxifylline based on PLGA was proved, and also the fact that the homogenization time of 15 minutes is sufficient to obtain the optimum nanoparticle size of pentoxifylline, and further increase in the mixing time does not lead to a decrease in particle size.

Analysis of the microphotographs presented in Fig. 3 showed that in sample No. 3 there are spherical particles having a bimodal distribution. The average particle diameter of the smaller fraction is of the order of 300 ± 50 nm, the larger fraction is more than 1 micrometer. The obtained

суются с результатами фотонной корреляционной спектроскопии. Фракция частиц с большим размером сформировалась, по-видимому, либо в процессе хранения препарата, либо в процессе подготовки образца для анализа, при высушивании суспензии препарата.

Заключение. По данным, полученным в ходе исследования, было доказано влияние скорости и времени гомогенизации, а также вида ПАВ на размер и форму наночастиц пентоксифиллина на основе PLGA. Учитывая результаты наших исследований, была скорректирована методика получения наночастиц пентоксифиллина: при использовании в качестве поверхностно-активного вещества поливинилового спирта в концентрации 3%, при скорости гомогенизации 20000 об/мин в течение 15 мин образуются наиболее оптимального размера (155 нм) наночастицы сферической формы, имеющие бимодальное распределение.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта Всероссийского молодежного научно-инновационного конкурса «УМНИК-2015» №7894ГУ/2015.

Библиографический список

1. Бегдуллаев А.К., Маншарипова А.Т., Джусипов А.К., Абылайулы Ж.А. ПРОБЛЕМА НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ // *Терапевтический вестник*. 2008. № 1. С. 32–36.
2. Ивонин А.Г., Пименов Е.В., Оборин В.А., Девришов Д.А., Копылов С.Н. НАПРАВЛЕННЫЙ ТРАНСПОРТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА И ПЕРСПЕКТИВЫ // *Известия Коми научного центра УрО РАН*. 2012. № 1. С. 46–55.
3. Чазов Е.И., Смирнов В.Н., Торчилин В.П. НАПРАВЛЕННЫЙ ТРАНСПОРТ ЛЕ-

data on the smaller fraction are consistent with the results of photon correlational spectroscopy. The fraction of particles with a large size was formed, apparently, either during the storage of the preparation, or during the preparation of the sample for analysis, when the suspension of the preparation is dried.

Conclusion. According to the data obtained during the study, the influence of the speed and time of homogenization, as well as the type of surface-active substances on the size of pentoxifylline nanoparticles based on PLGA, has been confirmed, taking into account the results obtained in this study, the procedure for obtaining nanoparticles of pentoxifylline has been corrected, when using surfactants-polyvinyl alcohol concentrations of 3%, at a homogenization rate of 20,000 r/min for 15 minutes, the most optimal size spherical bimodal particles (155 nm) are formed.

Acknowledgments. The work was supported by the grant of the All-Russian Youth Scientific and Innovation Contest “UMNIK-2015” №7894GY/2015.

References

1. Begdullaev A.K., Mansharipova A.T., Djusipov A.K., Abilayayli J.A. PROBLEMA NAPRAVLENNOGO TRANSPORTA LEKARSTVENNYH VESHCHESTV V KLINICHESKOJ PRAKTIKE [THE PROBLEM OF DIRECTIONAL TRANSPORT OF DRUGS IN CLINICAL PRACTICE]. *Terapevticheskij vestnik* [Therapeutic Bulletin]. 2008. No. 1. P. 32–36. (In Russ.)
2. Ivonin A.G., Pimenov E.V., Oborin V.A., Devrishov D.A., Kopilov S.N. NAPRAVLENNYJ TRANSPORT LEKARSTVENNYH PREPARATOV SOVREMENNOE SOSTOYANIE VOPROSA I PERSPEKTIVY [DIRECTIONAL TRANSPORT OF DRUGS: THE CURRENT STATE OF THE ISSUE AND PROSPECTS]. *Izvestiya Komi nauchnogo centra UrO RAN* [Proceedings of the Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences]. 2012. No. 1. P. 46–55. (In Russ.)
3. Chazov E.I., Smirnov V.N., Torchilin V.P.

- КАРСТВ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ // *Журнал Всесоюзного химического общества им. Д.И. Менделеева*. 1987. Т. 32. № 5. С. 485–487.
4. Шляхто Е.В. ИННОВАЦИОННЫЕ НАНОТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ И БИОЛОГИИ // *Инновации*. 2008. № 6. С. 54–59.
 5. Мейдер В.А. НАНОТЕХНОЛОГИЯ КАК НОВАЯ РЕАЛЬНОСТЬ // *Здравый смысл*. 2011. № 3. URL: <http://razumru.ru/humanism/journal/60/authors.htm/> (дата обращения: 22.02.2017).
 6. Ebbesen M., Jensen T.G. NANOMEDICINE: TECHNIQUES, POTENTIALS, AND ETHICAL IMPLICATIONS // *J. Biomed. Biotechnol.* 2006. N. 5. P. 515–516. DOI: 10.1155/JBB/2006/51516
 7. Young M. B., MacConell L., Sarin V., Trautmann M., Herbert P. ENCAPSULATION OF EXENATIDE IN POLY-(D,L-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE) MICROSPHERES PRODUCED AN INVESTIGATIONAL LONG-ACTING ONCE-WEEKLY FORMULATION FOR TYPE 2 DIABETES // *Diabetes Technol Ther.* 2011. No. 13. P. 1145–1154. DOI: 10.1089/dia.2011.0050
 8. Минько Н.И., Строкова В.В., Жерновский И.В., Нарцев В.М. Методы получения и свойства нанообъектов. Флинта: Наука, 2009. 168 с.
 9. Тишков Т.М., Погребняк А.В., Погребняк Л.В. СОВРЕМЕННЫЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 2 (1). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22742/>(дата обращения: 22.02.2017). DOI: 10.17513/spno.2015.2
 10. Тимченко Т.В., Щербаклова Л.И., Компанцев В.А. ПОЛИ-D,L-ЛАКТИД-КО-ГЛИКОЛИД: МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ, СВОЙСТВА И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ СО СРЕДСТВАМИ МИКРО- И НАНОДОСТАВКИ // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. №4. URL: (дата обращения: 17.07.2016).
 - NAPRAVLENNYJ TRANSPORT LEKARSTV PROBLEMY I PERSPEKTIVY [DIRECTIONAL TRANSPORT OF DRUGS: PROBLEMS AND PROSPECTS]. *Hurnal Vsesoyuznogo himicheskogo obshchestva im D I Mendeleeva* [Journal of the All-Union Chemical Society. D.I. Mendeleev University]. 1987. Vol. 32. No. 5. P. 485–487. (In Russ.)
 4. Shlyakhto E.V. INNOVACIONNYYE NANOTEKHNOLOGII V MEDICINE I BIOLOGII [INNOVATIVE NANOTECHNOLOGIES IN MEDICINE AND BIOLOGY]. *Инновации* [Innovations]. 2008. No. 6. P. 54–59. (In Russ.)
 5. Meider V.A. NANOTEKHNOLOGIYA KAK NOVAYA REALNOST [NANOTECHNOLOGY AS A NEW REALITY]. *Zdravyy smysl* [Common sense]. 2011. № 3. URL: <http://razumru.ru/humanism/journal/60/authors.htm/> (date of the application: 22.02.2017). (In Russ.)
 6. Ebbesen M., Jensen T.G. NANOMEDICINE: TECHNIQUES, POTENTIALS, AND ETHICAL IMPLICATIONS. *J. Biomed. Biotechnol.* 2006. N. 5. P. 515–516. DOI: 10.1155/JBB/2006/51516
 7. Young M. B., MacConell L., Sarin V., Trautmann M., Herbert P. ENCAPSULATION OF EXENATIDE IN POLY-(D,L-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE) MICROSPHERES PRODUCED AN INVESTIGATIONAL LONG-ACTING ONCE-WEEKLY FORMULATION FOR TYPE 2 DIABETES. *Diabetes Technol Ther.* 2011. No. 13. P. 1145–1154. DOI: 10.1089/dia.2011.0050
 8. Minko N.I., Strokovaya V.V., Jernovskii I.V., Narcev V.M. Metody polucheniya i svojstva nanoobektov [Methods of obtaining and properties of nanoobjects]. Flinta: Nauka [Flinta: Science], 2009. 168 p. (In Russ.)
 9. Tishkov T.M., Pogrebnyak A.V., Pogrebnyak L.V. SOVREMENNYE VSPOMOGATELNYE VESHCHESTVA [MODERN EXCIPIENTS]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2015. № 2(1). URL:<https://science-education.ru/ru/article/view?id=24996/> (date of the application: 22.02.2017). DOI: 10.17513/spno.2015.2 (In Russ.)
 10. Timchenko T.V., Shcherbakova L.I., Kompantsev V.A. POLI-D L-LAKTID-KO-GLIKOLID METODY POLUCHENIYA SVOJSTVA I ISPOLZOVANIE DLYA RAZRABOTKI LEKARSTVENNYH PREPARATOV SO SREDSTVAMI MIKRO- I NANODOSTAVKI [POLY-D, L-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE: METHODS OF PREPARATION, PROPERTIES AND USE FOR THE DEVELOPMENT OF DRUGS WITH MICRO- AND NANOSCALE SUPPLIES]. *Sovremennyye problemy nauki i*

11. 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.
12. Квинх Буй Тхи Зьонг, Блынская Е.В., Аляутдин Р.Н., Раменская Г.В., Балабаньян В.Ю. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НАНОСОМАЛЬНОЙ И СВОБОДНОЙ ФОРМ СПАРФЛОКСАЦИНА // *Фармация*. 2010. № 2. С. 42–44.
13. Климова О. В., Годованный А.В., Рябцева М.С., Воронцов Е. А., Северин Е.С. ИЗУЧЕНИЕ НАНОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ЛОМЕФЛОКСАЦИНА, ПОЛУЧЕННОЙ НА ОСНОВЕ СОПОЛИМЕРОВ МОЛОЧНОЙ И ГЛИКОЛЕВОЙ КИСЛОТ НА НАЛИЧИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ПРОЛОНГИРОВАННОГО ЭФФЕКТА // *Молекулярная медицина*. 2010. № 5.
14. Dutta R.C. DRUG CARRIERS IN PHARMACEUTICAL DESIGN: PROMISES AND PROGRESS // *Curr. Pharm.* 2007. No. 7. P. 761–769.
15. Euliss L.E. IMPARTING SIZE, SHAPE, AND COMPOSITION CONTROL OF MATERIALS FOR NANOMEDICINE // *Chem. Soc. Rev.* 2006. N 35 (11). P. 1095-104. DOI: 10.1039/b600913c
16. Medvedeva N.V., Ipatova O.M., Ivanov IuD, Drozhzhin A.I., Archakov A.I. NANOBIO-TECHNOLOGY AND NANOMEDICINE // *Biomed Khim.* 2006. No. 52 (6). P. 529–546.
17. Cai Q., Wang L., Deng G., Liu J., Chen Q., Chen Z. SYSTEMIC DELIVERY TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM BY ENGINEERED PLGA NANOPARTICLES // *Am J Transl Res.* 2016. No. 8(2). P. 749–764.
11. *obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2015. №4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20840> (date of the application: 17.07.2016). (In Russ.)
11. Kuznetsova I.G., Severin S.E. ISPOLZOVANIE SOPOLIMERA MOLOCHNOJ I GLIKOLEVOJ KISLOT DLYA POLUCHENIYA NANORAZMERNYH LEKARSTVENNYH FORM [USE OF A COPOLYMER OF LACTIC AND GLYCOLIC ACIDS FOR THE PREPARATION OF NANOSIZED DOSAGE FORMS]. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv* [Development and registration of drugs]. 2013. №5. P. 30–38. (In Russ.)
12. Quinh Bui Thi Zuong., Blinskaya E.V., Alyautdin R.N., Ramenskaya G.V., Balabaniyan V.U. FARMAKOKINETICHESKOE IZUCHENIE NANOSOMALNOJ I SVOBODNOJ FORM SPARFLOKSACINA [PHARMACOKINETIC STUDY NANOSOMAL AND FREE FORMS OF SPARFLOXACIN]. *Farmaciya* [Pharmacy]. 2010. № 2. P. 42–44. (In Russ.)
13. Klimova O.V., Godovanniy A.V., Ryabceva M.C., Voroncov E.A., Severin E.S. IZUCHE- NIE NANOSOMALNOJ LEKARSTVENNOJ FORMY LOMEFLOKSACINA POLUCHEN- NOJ NA OSNOVE SOPOLIMEROV MO- LOCHNOJ I GLIKOLEVOJ KISLOT NA NA- LICHIE SPECIFICHESKOJ AKTIVNOSTI I PROLONGIROVANNOGO EFFEKTA [THE STUDY NANOSOMAL DOSAGE FORMS OF LOMEFLOXACIN DERIVED FROM CO- POLYMERS OF LACTIC AND GLYCOLIC ACIDS IN THE PRESENCE OF SPECIFIC ACTIVITY AND PROLONGED EFFECT]. *Molekulyarnaya medicina* [Molecular medicine]. 2010. No. 5 (In Russ.)
14. Dutta R.C. DRUG CARRIERS IN PHARMA- CEUTICAL DESIGN: PROMISES AND PROG- RESS. *Curr. Pharm.* 2007. No. 7. P. 761–769.
15. Euliss L.E. IMPARTING SIZE, SHAPE, AND COMPOSITION CONTROL OF MATERI- ALS FOR NANOMEDICINE. *Chem. Soc. Rev.* 2006. N 35 (11). P. 1095-104. DOI: 10.1039/ b600913c
16. Medvedeva N.V., Ipatova O.M., Ivanov IuD, Drozhzhin A.I., Archakov A.I. NANOBIO- TECHNOLOGY AND NANOMEDICINE. *Biomed Khim.* 2006. No. 52 (6). P. 529–546.
17. Cai Q., Wang L., Deng G., Liu J., Chen Q., Chen Z. SYSTEMIC DELIVERY TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM BY ENGINEERED PLGA NANOPARTICLES. *Am J Transl Res.* 2016. No. 8(2). P. 749–764.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии кон- фликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of inte- rest.

* * *

Тимченко Татьяна Викторовна – аспирант кафедры неорганической, физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ, г. Пятигорск, Россия. Область научных интересов: разработка и исследование наночастиц пентоксициллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида. E-mail: akmivan@mail.ru

Блинов Андрей Владимирович – ассистент кафедры технологии наноматериалов, института электроэнергетики, электроники и нанотехнологий ФГАОУ ВО СКФУ, г. Ставрополь, Россия. Область научных интересов: синтез наноразмерных материалов, изучение физико-химических и медико-биологических свойств наноматериалов.

Серов Александр Владимирович – доктор технических наук, заведующий кафедрой технологии наноматериалов, профессор, института электроэнергетики, электроники и нанотехнологий ФГАОУ ВО СКФУ, г. Ставрополь, Россия. Область научных интересов: синтез наноразмерных материалов, изучение физико-химических и медико-биологических свойств наноматериалов.

Щербакова Лариса Ивановна – заведующий кафедрой неорганической, физической и коллоидной химии, кандидат фармацевтических наук Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ, г. Пятигорск, Россия. Область научных интересов: разработка и исследование наночастиц лекарственных препаратов на основе различных полимеров.

Компанцев Владислав Алексеевич – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры неорганической, физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ, г. Пятигорск, Россия. Область научных интересов: разработка и исследование наночастиц лекарственных препаратов на основе различных полимеров.

Маркова Ольга Михайловна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ, г. Пятигорск, Россия. Область научных интересов: исследование и анализ наночастиц лекарственных препаратов на основе различных полимеров.

Медвецкий Александр Игоревич – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры неорганической, физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО

* * *

Timchenko Tatiana Viktorovna – postgraduate student of the Department of Inorganic, Physical and Colloid Chemistry Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. Research interests: development and research of nanoparticles of pentoxifylline based on poly-DL-lactide-co-glycolide. E-mail: akmivan@mail.ru

Blinov Andrey Vladimirovich – Assistant of the Department of Nanomaterials Technology, Institute of Electric Power Engineering, Electronics and Nanotechnologies, FGAOU VO SKFU, Stavropol, Russia. Research interests: synthesis of nanoscale materials, study of physico-chemical and medical-biological properties of nanomaterials.

Serov Alexander Vladimirovich – Head of the Department of Nanomaterials Technology, department of nanomaterials technology, Doctor of Sciences (Technique), Professor, Institute of Electric Power Engineering, Electronics and Nanotechnologies of the Federal State Optical University of Russia, SKFU, Stavropol, Russia. Research interests: synthesis of nanoscale materials, study of physico-chemical and medical-biological properties of nanomaterials.

Shcherbakova Larisa Ivanovna – head. chair, Candidate of Sciences (Pharmacy), Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. Research interests: development and investigation of nanoparticles of drugs based on various polymers.

Kompantsev Vladislav Alekseevich – Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor of the Department of Inorganic, Physical and Colloid Chemistry, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. Research interests: development and investigation of nanoparticles of drugs based on various polymers.

Markova Olga Mikhailovna – Candidate of Sciences (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. Research interests: research and analysis of nanoparticles of drugs based on various polymers.

Medvetsky Alexander Igorevich – Candidate of Sciences (Pharmacy), Senior Lecturer in the Department of Inorganic, Physical and Colloid Chemistry, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of the Volgograd State Medical

ВолГМУ, г. Пятигорск, Россия. Область научных интересов: разработка и исследование наночастиц лекарственных препаратов на основе различных полимеров.

Платонова Анна Юрьевна – студентка 3 курса Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ, г. Пятигорск. Область научных интересов: разработка и исследование наночастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида.

Для цитирования: Тимченко Т.В., Блинов А.В., Серов А.В., Щербаклова Л.И., Компанцев В.А., Маркова О.М., Медвецкий А.И., Платонова А.Ю. ВЛИЯНИЕ СКОРОСТИ, ВРЕМЕНИ ГОМОГЕНИЗАЦИИ, ВИДА ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА НА РАЗМЕР И ФОРМУ НАНОЧАСТИЦ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА НА ОСНОВЕ ПОЛИ-DL-ЛАКТИД-КО-ГЛИКОЛИДА. *Фармация и фармакология*. 2017;5(2):177-194. DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-2-177-194

Поступила в редакцию: 01.02.2017

Принята к печати: 10.04.2017

University, Pyatigorsk, Russia. Research interests: development and investigation of nanoparticles of drugs based on various polymers.

Platonova Anna Yurievna – 3-year student of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. Research interests: development and research of nanoparticles of pentoxifylline based on poly-DL-lactide-co-glycolide.

For citation: Timchenko T.V., Blinov A.V., Serov A.V., Shcherbakova L.I., Kompantsev V.A., Medvetskiy A.I., Platonova A.Y. INFLUENCE OF SPEED, TIME OF HOMOGENIZATION, TYPE OF SURFACE ACTIVE SUBSTANCE ON THE SIZE OF PENTOXYPHILLINE NANOPARTICLES BASED ON POLY-DL-LAKTIDE-CO-GLICOLIDE. *Pharmacy & Pharmacology*. 2017;5(2):177-194. (In Russ.) DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-2-177-194

Received: 01.02.2017

Accepted for publication: 10.04.2017