

ПОЛИ(L-ЛАКТИД-СО-ГЛИКОЛИД) И ШЕЛЛАК В РАЗРАБОТКЕ ФАЗОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ *IN SITU* ИМПЛАНТАТОВ

П.С. Сахарова, В.С. Пыжов, Е.О. Бахрушина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Для цитирования: Сахарова П.С., Пыжов В.С., Бахрушина Е.О. Поли(l-лактид-со-гликолид) и шеллак в разработке фазочувствительных *in situ* имплантатов. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2022;22(4):51-57. doi: 10.55531/2072-2354.2022.22.4.51-57

■ Сведения об авторах

Сахарова П.С. – студентка Образовательного департамента Института фармации им. А.П. Нелюбина. ORCID: 0000-0003-4870-6232

E-mail: sakharova_p_s@student.sechenov.ru

Пыжов В.С. – студент Образовательного департамента Института фармации им. А.П. Нелюбина. ORCID: 0000-0003-2174-7157

E-mail: pyzhov_v_s@student.sechenov.ru

Бахрушина Е.О. – канд. фарм. наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина.

ORCID: 0000-0001-8695-0346 E-mail: bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru

Рукопись получена: 30.09.2022

Рецензия получена: 12.11.2022

Решение о публикации: 21.11.2022

■ Аннотация

Цель – рассмотреть потенциальную перспективность применения PLGA и шеллака для получения фазозависимых *in situ* имплантатов.

Материал и методы. Исследование проходило в два тура: I тур был посвящен оценке составов NMP-полимер, II тур – оценке составов NMP-полимер-ПЭГ. В работе использовали PLGA с различными соотношениями лактидных и гликолидных звеньев (75:25, 50:50), отбеленный обезвоженный шеллак, N-метилпирролидон (NMP) в качестве растворителя, а также ПЭГ-1500 в концентрации 5% (масс/об) как сорастворитель. Экспериментальные составы содержали матрицеобразователи в концентрации 33%. Скрининг составов проводили по растворимости полимеров в NMP, гомогенности и проходимости через иглу полученной системы полимер-NMP, скорости образования имплантата в ходе жидкость-жидкостной экстракции в среде фосфатного буферного раствора (pH=6.8), а также морфологии имплантата. Скорость образования имплантата и диффузию красителя из систем доставки изучали также посредством разработанной ранее на базе лаборатории Института фармации им. А.П. Нелюбина *in vitro* агаровой модели десны.

Результаты. I тур исследований показал, что система NMP-PLGA (75:25) образует твердый имплантат за 1 час, а система NMP-шеллак – за 2 часа. Составы были положительно оценены по предъявленным критериям, несмотря на сильно различающиеся показатели объема диффузии – 1414 мкл для NMP-шеллак, 1065 мкл для NMP-PLGA (75:25), что говорит о возможности их использования без введения дополнительных вспомогательных веществ. NMP-PLGA(50:50) не полностью осадился по истечении критического времени (3 ч) и был признан нуждающимся в корректировке из-за недостаточной скорости образования имплантата.

Во II туре наблюдалась менее интенсивная диффузия красителя из имплантатов в агар (например, для NMP-PLGA(50:50) 641 мкл, а для NMP-PLGA(50:50)-ПЭГ 25 мкл), но вместе с тем положительная динамика по времени их осаждения как в среде фосфатного буфера (мгновенное осаждение без необходимости встряхивания), так и в *in vitro* агаровой модели десны (по истечении 3 часов состав NMP-PLGA(50:50)-ПЭГ в отличие от NMP-PLGA(50:50) образовал полутвердый имплантат).

Заключение. В ходе проведенных экспериментов в качестве наиболее перспективных для дальнейшей разработки фазочувствительного *in situ* стоматологического имплантата были отобраны составы NMP-шеллак и NMP-PLGA(75:25). Добавление ПЭГ было признано рациональным с точки зрения увеличения скорости осаждения имплантата и уменьшения начальной диффузии растворителя.

■ **Ключевые слова:** ПЛГА, шеллак, *in situ* технологии, N-метилпирролидон, имплантаты.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

POLY(L-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE) AND SHELLAC IN THE DEVELOPMENT OF PHASE-SENSITIVE *IN SITU* IMPLANTS

Polina S. Sakharova, Viktor S. Pyzhov, Elena O. Bakhrushina

Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Citation: Sakharova PS, Pyzhov VS, Bakhrushina EO. Poly(l-lactide-co-glycolide) and shellac in the development of phase-sensitive *in situ* implants. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2022;22(4):51-57. doi: 10.55531/2072-2354.2022.22.4.51-57

■ Information about authors

Polina S. Sakharova – a student of Educational department, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin. ORCID: 0000-0003-4870-6232

E-mail: sakharova_p_s@student.sechenov.ru

Viktor S. Pyzhov – a student of Educational department, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin. ORCID: 0000-0003-2174-7157

E-mail: pyzhov_v_s@student.sechenov.ru

Elena O. Bakhrushina – PhD, Associate professor, Department of Pharmaceutical technology, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin.

ORCID: 0000-0001-8695-0346 E-mail: bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru

Received: 30.09.2022

Revision Received: 12.11.2022

Accepted: 21.11.2022

■ Abstract

Aim – to consider the potential prospects of using Poly(*l*-lactide-*co*-glycolide) (PLGA) and shellac to obtain phase-dependent *in situ* implants.

Material and methods. The study required two stages: stage I was the evaluation of NMP-polymer compositions, and stage II was the evaluation of NMP-polymer-PEG compositions. We used PLGA with various ratios of lactide and glycolide units (75:25, 50:50), dewaxed bleached shellac, N-methylpyrrolidone (NMP) as a solvent, and PEG-1500 at a concentration of 5% (wt/vol) as a co-solvent. The experimental formulations contained matrix formers at a concentration of 33%. The formulations were screened for polymer solubility in NMP, homogeneity and permeability through the needle of the resulting polymer-NMP system, the implant formation rate during the liquid-liquid extraction in a phosphate buffer solution (pH=6.8), and the implant morphology. The rate of implant formation and the diffusion of the dye from the delivery systems were also studied using the *in vitro* agar gingiva model, previously developed in the laboratory of the A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy.

Results. The first stage of the study showed that the NMP-PLGA system (75:25) formed a solid implant in 1 hour, and the NMP-shellac system – in 2 hours. The formulations were positively assessed according to the presented criteria, despite the very different diffusion volumes – 1414 μ l for NMP-shellac and 1065 μ l for NMP-PLGA (75:25) – which indicates the possibility of their use without the introduction of additional excipients. The NMP-PLGA system (50:50) had not completely precipitated after the critical time (3 hours) and was considered as requiring an adjustment due to the insufficient implant formation rate.

In the stage II, a less intense diffusion of the dye from the implants into agar was observed. For example, for NMP-PLGA(50:50) – 641 μ l, and for NMP-PLGA(50:50)-PEG – 25 μ l. At the same time, there was the positive dynamics in the time of their precipitation both in phosphate buffer medium (instantaneous precipitation without the need for shaking) and in the *in vitro* agar gingiva model – after 3 hours, the composition of NMP-PLGA (50:50)-PEG, in contrast to NMP-PLGA (50:50), had formed a semi-solid implant.

Conclusion. In the course of the experiments, the compositions of NMP-shellac and NMP-PLGA (75:25) were selected as the most promising for further development of a phase-sensitive *in situ* dental implant. The addition of PEG was found to be rational in terms of increasing the rate of implant precipitation and reducing the initial diffusion of the solvent.

■ **Keywords:** PLGA, shellac, *in situ* technologies, N-methylpyrrolidone, implants.

■ **Conflict of interest:** nothing to disclose.

ВВЕДЕНИЕ

In situ технологии позволяют разрабатывать имплантаты нового поколения – биodeградируемые, вводимые без операционного вмешательства, путем направленной инвазии. Такие системы доставки позволяют обеспечивать длительный эффект с минимальными болезненными ощущениями при введении у пациента, что существенно повышает комплаенс к проводимой терапии.

In situ образуемые системы доставки принимают свою окончательную лекарственную форму на месте введения. Фазовый переход, лежащий в основе их формирования, потенцируется различными физическими, химическими, в том числе биохимическими, патологическими или физиологическими стимулами. Одним из наиболее изученных стимулов является смена растворителя – жидкость-жидкостная экстракция раствора матрицеобразующего полимера в индифферентном растворителе в среде физиологической жидкости в месте введения. Подобные системы доставки в научной литературе принято называть «фазочувствительными».

В настоящее время применение фазочувствительных *in situ* систем востребовано в различных медицинских отраслях – стоматологии, оториноларингологии [1–3]. Активно развивается и направление внутриопухолевой (интратуморальной) имплантации [4]. Постоянство потенцирования, основанного на базовом физическом процессе диффузии, делает фазочувствительные *in situ* системы наиболее надежными и стабильными среди прочих селективных *in situ* композиций.

В формировании матрицы фазочувствительной *in situ* системы важную роль играет растворитель. Для сравнительной оценки популярности

использования различных растворителей в разработке *in situ* имплантатов были проанализированы более 50 экспериментальных исследований. Согласно проведенному анализу публикаций, выполненному по базе научных медицинских публикаций PubMed, результаты которого представлены на **рисунке 1**, лидирующие позиции занимают растворители «золотого стандарта» N-метилпирролидон (N-methylpyrrolidone, NMP) и диметилсульфоксид (dimethyl sulfoxide, DMSO), а также смесь бензилбензоата и бензилового спирта (benzyl benzoate and benzyl alcohol, BB&BA) и 2-пирролидон (2-pyrrolidone, 2-P). Реже в качестве растворителей используются ПЭГи различной молекулярной массы, триацетин (triacetin, TA), гликофуrol, соляные бензилбензоат и бензиловый спирт, этиллактат, пропиленкарбонат, триэтилцитрат и другие. Исследователями рассматриваются как моnorазтворители, так и комбинации, где самостоятельный растворитель может выполнять роль соразтворителя. Так, TA и ПЭГи довольно часто выступают в роли соразтворителей в составах с NMP и DMSO.

Обзор базы данных научных публикаций PubMed с 1994 по 2017 гг. показал, что наиболее востребованным в технологии *in situ* фазочувствительных систем является сополимер молочной и гликолевой кислот, называемый в литературе PLGA (полилактид-согликолид). После анализа различных статей был сделан вывод, что в сфере применения фазочувствительных полимеров в медицине как систем доставки лекарственных веществ на долю PLGA приходится примерно 65–66% разработок [5–28]. Вдвое меньшую долю применения имеет гомополимер молочной кислоты полилактид (PLA). Остальные системы доставки состоят из таких полимерных матриц, как плюроники, поликапролактон, метиловый эфир

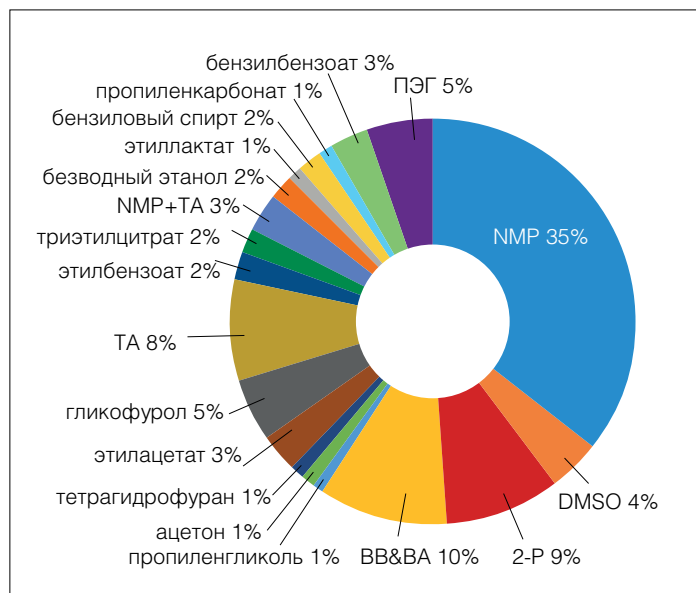


Рисунок 1. Популярность использования различных растворителей в разработке *in situ* имплантатов.

Figure 1. The use of various solvents in the development of *in situ* implants.

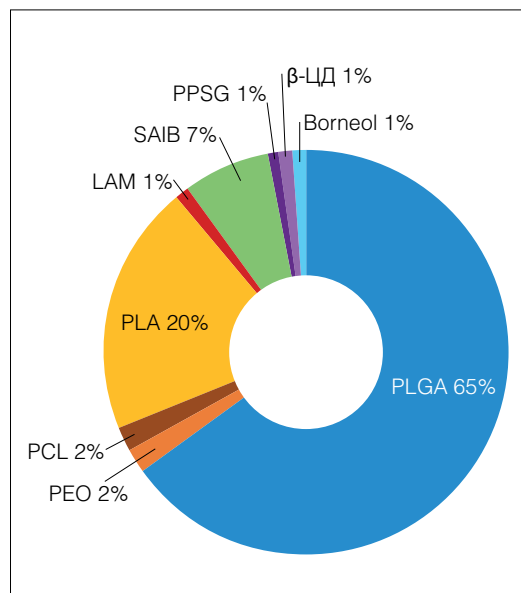


Рисунок 2. Частота использования различных полимеров в системах доставки ЛВ.

Figure 2. Frequency of use of various polymers in drug delivery systems.

Н-лауроил-L-аланина, изобутират ацетата сахарозы, борнеол и иные полимеры. Результаты анализа публикаций представлены на **рисунке 2**.

PLGA (**рисунк 3**) представляет собой линейный алифатический сополимер, полученный при блок-сополимеризации взятых в различных соотношениях составляющих его мономеров, молочной кислоты (LA) и гликолевой кислоты (GA). Он может быть синтезирован с любым соотношением LA и GA, а его молекулярная масса (Mw) находится в широком диапазоне от менее 10 000 до 200 000 Да.

Соотношение LA:GA напрямую влияет на свойства конечного полимера. Полимеры растворимы в широком диапазоне растворителей: дихлорметане, тетрагидрофуране, этилацетате, хлороформе, гексафтор-изопропанол, ацетоне и бензиловом спирте и других. Они имеют более высокую кинетику деградации, чем их гомополимеры, PLA или PGA по отдельности. Аморфные формы демонстрируют низкую механическую устойчивость, что позволяет эффективно их использовать при создании систем доставки лекарств, так как такая форма дает лучшее распределение активного компонента в полимерной матрице [8, 12, 13].

Помимо полимеров, уже применяемых в различных системах доставки и встречающихся в различных биомедицинских исследованиях, внимания также заслуживают некоторые вещества, которые используются в пищевой технологии. Одним из таких веществ является шеллак, полимер природного происхождения, одобренный FDA и используемый как пищевая добавка E904 [29].

Шеллак представляет собой амфифильную биомакромолекулу с характерной молекулярной структурой, состоящую из эфиров алевритовой

($C_{16}H_{32}O_5$) и шеллоновой ($C_{15}H_{20}O_5$) жирных кислот (**рисунк 4**). Шеллак предложен к использованию в качестве матрицы фазочувствительных *in situ* систем в последних работах группы тайских исследователей [29].

ЦЕЛЬ

Сравнительная оценка перспективности применения поли(L-лактида-со-гликолида) с различными соотношениями лактида и гликолида, а также отбеленного обезвоженного шеллака в комбинации с ПЭГ-1500 и без него для разработки стоматологического *in situ* имплантата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании в качестве фазозависимых матрицеобразователей использовали образцы поли(L-лактида-со-гликолида) с соотношением молочной и гликолевой кислот 75:25 и 50:50 (оба ООО «ЦМХ»,

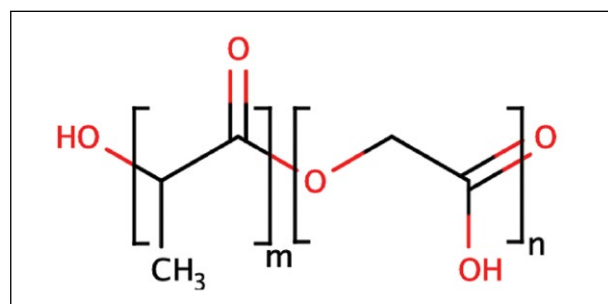


Рисунок 3. Структура ПЛГА: m – количество фрагментов молочной кислоты; n – количество фрагментов гликолевой кислоты.

Figure 3. PLGA structure: m - the number of lactic acid fragments, n - the number of glycolic acid fragments.

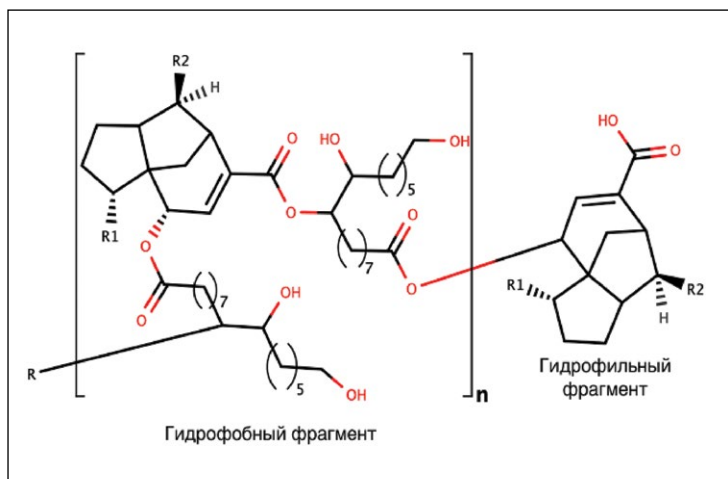


Рисунок 4. Структура шеллака.

	R1	R2	
Яларовая к-та	-CHO	-CH ₂ OH	R – звенья полимера; n – количество звеньев полимера
Шелловая к-та	-COOH	-CH ₂ OH	
Лакшоловая к-та	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	
Лакцигаларовая к-та	-CHO	-CH ₃	
Лакцишелловая к-та	-COOH	-CH ₃	
Лакцилакшоловая к-та	-CH ₂ OH	-CH ₃	

Figure 4. Shellac structure.

	R1	R2	
Jaloric acid	-CHO	-CH ₂ OH	R – polymer units; n – number of polymer units
Shellolic acid	-COOH	-CH ₂ OH	
Laksholic acid	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	
Laccijaloric acid	-CHO	-CH ₃	
Laccishellolic acid	-COOH	-CH ₃	
Laccilaksholic acid	-CH ₂ OH	-CH ₃	

Россия), (рисунок 3); шеллак DBS натуральный (ООО «Русский Химик», Россия), (рисунок 4). В качестве растворителя был выбран N-метилпирролидон (ООО «РеаХимЛаб», Россия), в качестве соразтворителя – ПЭГ-1500 (Plurol E 1500, BASF) в концентрации 5% (масс/об).

Для оценки полученных фазочувствительных *in situ* систем было предложено использовать следующие параметры: простоту получения и устойчивость раствора полимера в NMP (длительность и интенсивность нагревания, необходимую мощность ультразвукового воздействия для растворения, седиментационную устойчивость), гомогенность и проходимость через иглу полученной системы полимер-NMP, скорость образования имплантата в ходе жидкость-жидкостной экстракции в среде фосфатного буферного раствора (pH=6.8), а также морфологию имплантата; скорость образования имплантата и диффузию красителя из систем доставки, изучаемую на *in vitro* агаровой модели десны [30].

На первом этапе исследований растворы полимеров в NMP (33% масс/об) получали по следующей методике: на аналитических весах отweighивали необходимое количество полимера и вносили в пробирки типа Эппендорф, заранее наполненные соответствующими

объемами растворителя. Для ускорения процесса использовали нагревание составов до температуры 37°C и сопутствующую обработку ультразвуковыми волнами. В составы, получаемые на втором этапе исследований, также добавляли ПЭГ-1500 в концентрации 5% (масс/об). Седиментационную устойчивость определяли путем отстаивания полученных растворов в течение трех суток с последующей оценкой гомогенности и прозрачности. Гомогенность и прозрачность растворов оценивали визуально. Для теста на проходимость через иглу использовали шприцы инъекционные трехкомпонентные 1 мл U-40 однократного применения с несъемной иглой 29G (0,33 x 12,7) SFM (Германия).

Скорость образования имплантата оценивали в два этапа. На более раннем из этапов проводили жидкость-жидкостную экстракцию в среде фосфатного буфера. При этом в 3 пробирки типа Эппендорф, каждая из которых была заполнена 1 мл фосфатного буфера с pH=6.8, имитирующего слюнную жидкость, одноканальным дозатором Thermo Fisher Scientific (ЗАО «Термо Фишер Сайентифик», Россия) вводили по 250 мкл растворов каждого из полимеров в NMP и визуально наблюдали динамичность осаждения. Для более точной оценки скорости застывания имплантата в зубной лунке, а также определения показателя диффузии использовали разработанную ранее на базе Института фармации им. А.П. Нелюбина *in vitro* модель [30]. Агаровая модель десны представляет собой необходимое в рамках эксперимента количество агаровых блоков с заранее сформированными зубными лунками, по глубине, объему и форме полости идентичными лунке, образующейся после удаления среднего размера двухкорневого зуба.

Основной принцип определения параметра диффузии основан на способности NMP экстрагироваться в агар, имитирующий мягкие ткани десны. Добавление в NMP индифферентного красителя позволяет визуально оценить скорость движения фронта растворителя в мягкие ткани, объем его распределения и вместе с тем предсказывать интенсивность высвобождения растворенного действующего вещества из системы доставки. В данном исследовании при определении в каждом из туров использовалось по 15 лунок (по 5 для каждой из систем с целью получения статистически корректных результатов). Предварительно растворы окрашивали с помощью красителя пищевого 07 красного (Kreda Decor, Россия). В лунки заливали по 400 мкл приготовленных гомогенных составов с помощью дозатора одноканального Thermo Scientific Thermo Fisher Scientific (ЗАО «Термо Фишер Сайентифик», Россия), определяли время образования

нерастворимого имплантата из раствора и оценивали объем распределения окрашенного растворителя по поперечному срезу агарового блока.

С целью более точной и корректной оценки, а также математического выражения интенсивности диффузии растворителя из вводимого имплантата в агаровую модель десны использовалось 3D-моделирование в программе Tinkercad (© 2022 Autodesk, Inc, All Rights Reserved). Для этого линейно измеряли область диффузии и вводили полученные данные в программу, где по заданным параметрам строились идентичные геометрические фигуры, сравнительные объемы которых соответствовали более или менее полной диффузии растворителя в окружающую полость.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования анализировались системы состава NMP-полимер. При определении растворимости полимера в NMP было отмечено, что для полного растворения навески PLGA (50:50) потребовалось минимальное количество времени (15 мин). Гомогенный раствор с содержанием шеллака образовывался через 30 мин после погружения состава в ультразвуковую ванну и подключения ультразвука. Растворение PLGA (75:25) оказалось наиболее длительным и трудоемким процессом – 60 мин в ультразвуковой ванне с дополнительным механическим измельчением полимера. Все образцы также успешно прошли испытания на седиментационную устойчивость.

Содержимое каждой из пробирок соответствовало заданным критериям оценки по параметрам гомогенности и прозрачности. Однако полученные системы полимер-NMP существенно отличались по проходимости через иглу, что связано с различной молекулярной массой растворенных полимеров и, следовательно, вязкостью полученных растворов. Так, для NMP-PLGA (75:25), как для системы с полимером, имеющим максимальную молекулярную массу (~52700 Да), было выявлено максимальное сопротивление при прохождении через иглу, а для NMP-PLGA (50:50), напротив, минимальное.

При проведении предварительного теста на скорость образования имплантата наблюдался фазовый переход полимера из растворенного в осажденное состояние при попадании составов в среду фосфатного буфера во всех трех случаях. При этом для систем NMP-PLGA (75:25) и NMP-шеллак этот переход был моментальным (от 1 до 5 с), а составу NMP-PLGA (50:50) на образование нерастворимой матрицы потребовалось около 5 мин и плавное встряхивание пробирки.

Введение ПЭГ-1500 на параметрах растворимости составов не отразилось. Растворы полимеров в NMP получали по аналогичным ранее описанным методам. Полученные растворы были седиментационно устойчивы, гомогенны и прозрачны. При прохождении через иглу максимальное сопротивление

соответствовало составу NMP-PLGA (75:25)-ПЭГ, наименьшее – составу NMP-PLGA (50:50)-ПЭГ.

Бесомое различие между составами с применением ПЭГ в качестве сорастворителя и не содержащих его было отмечено на этапе оценки скорости образования имплантата при жидкость-жидкостной экстракции в среде фосфатного буфера (предварительный тест на скорость образования имплантата). Состав NMP-PLGA (50:50)-ПЭГ, в отличие от NMP-PLGA (50:50), продемонстрировал мгновенное (менее 5 с) осаждение при попадании в среду фосфатного буфера.

В ходе основного эксперимента, направленного на измерение скорости образования имплантата в условиях, близких к физиологическим, обнаружено, что в полости агаровой лунки NMP-PLGA (75:25) образует нерастворимую в воде матрицу уже по истечении 1 часа, как и NMP-PLGA (75:25)-ПЭГ, NMP-шеллак, как и NMP-шеллак-ПЭГ, полностью осаждается через 2 часа. К 3 часам выдерживания система NMP-PLGA (50:50)-ПЭГ продемонстрировала неполное осаждение, однако образовался внешний каркас, благодаря наличию которого имплантат удалось извлечь из лунки. Состав NMP-PLGA (50:50) не удалось извлечь из-за неполной диффузии растворителя и частичного осаждения формы даже после 3 часов инкубирования (**рисунок 5**). Дальнейшее выдерживание было решено считать неэффективным, так как более длительный период осаждения недопустим для данной *in situ* образуемой системы.

По истечении 3 часов были сделаны поперечные срезы агаровых блоков. Согласно визуальной оценке, наименьший объем распределения растворителя среди систем полимер/растворитель дал состав NMP-PLGA (50:50), что коррелирует с его неокончательным осаждением по истечении отведенного времени; средний объем распределения был выявлен у NMP-PLGA (75:25), наибольший – у системы NMP-шеллак. Среди составов с добавлением сорастворителя была отмечена та же зависимость. Объем диффузии возрастает в ряду: NMP-PLGA (50:50)-ПЭГ, NMP-PLGA (75:25)-ПЭГ, NMP-шеллак-ПЭГ.

По результатам компьютерного 3D-моделирования были определены объемы диффузии изучаемых составов, а их значения соотнесены с временем осаждения и диффузии изучаемых образцов (таблица 1).

Предполагается, что меньший объем диффузии для составов с применением ПЭГ-1500 в качестве сорастворителя связан с его гидрофильными свойствами. При введении системы NMP-полимер-ПЭГ в агаровую модель десны ПЭГ образует дополнительную полимерную матрицу, которая одновременно способствует более быстрому осаждению имплантата и препятствует диффузии растворителя в окружающие ткани. Это свойство ПЭГ-1500 может оказаться полезным для дальнейшей разработки фазозависимых *in situ* стоматологических имплантатов, так как вместе с уменьшением диффузии растворителя уменьшится и высвобождение растворенного в нем действующего

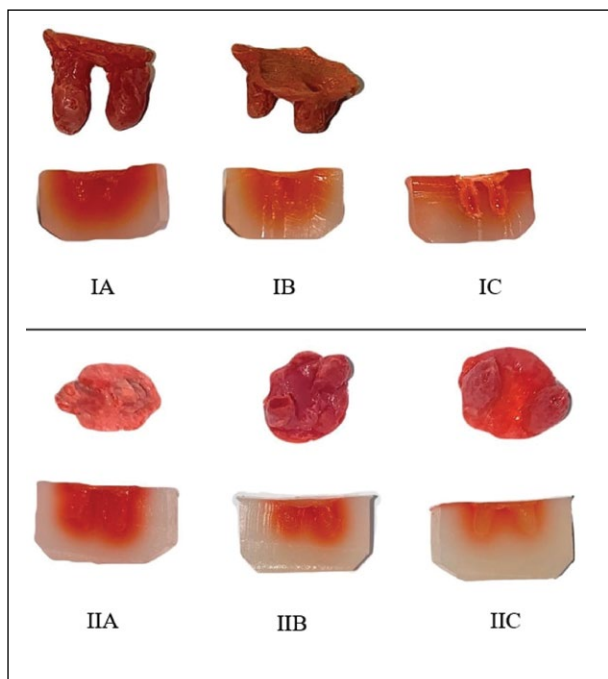


Рисунок 5. Сформированные имплантаты и поперечные срезы агаровых блоков после их изъятия. IA – NMP-шеллак, IB – NMP-PLGA (75:25), IC – NMP-PLGA (50:50); IIA – NMP-шеллак-ПЭГ, IIB – NMP-PLGA (75:25)-ПЭГ, IIC – NMP-PLGA (50:50)-ПЭГ.

Figure 5. Formed implants and cross sections of agar blocks after their removal. IA – NMP-shellac, IB – NMP-PLGA (75:25), IC – NMP-PLGA (50:50); IIA – NMP-shellac-PEG, IIB – NMP-PLGA (75:25)-PEG, IIC – NMP-PLGA (50:50)-PEG.

вещества в первые часы после введения, что является необходимым для пролонгации терапевтического эффекта, оказываемого лекарственной формой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало перспективность использования шеллака и поли(*l*-лактида-со-гликолида) с различными отношениями лактида к гликолиду в качестве матрицеобразующих компонентов в составе *in situ* стоматологических имплантатов. В результате экспериментов было выявлено, что система NMP-PLGA (75:25), как и система NMP-шеллак, может использоваться в качестве матрицеобразователя и без введения вспомогательных веществ. Оба состава были положительно оценены

по всем предъявленным критериям (проходимость через иглу, скорость образования имплантата, объем диффузии красителя), несмотря на различные показатели объема диффузии, тогда как состав NMP-PLGA (50:50) был признан нуждающимся в корректировке из-за недостаточной скорости образования имплантата на месте применения.

Также в ходе исследований была показана перспективность применения ПЭГ-1500 как сорастворителя в подобного рода системах. После добавления сорастворителя наблюдалась замедленная диффузия красителя из имплантата в агар, а также была замечена положительная динамика по времени их осаждения как в среде фосфатного буфера, так и в *in vitro* агаровой модели десны.

Таким образом, для продолжения работы по созданию оригинального отечественного препарата в форме *in situ* имплантата, предназначенного для введения в альвеолярную лунку, могут быть рекомендованы составы NMP-шеллак-ПЭГ и NMP-PLGA (75:25)-ПЭГ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rein SMT, Lwin WW, Tuntarawongsa S, et al. Meloxicam-loaded solvent exchange-induced *in situ* forming beta-cyclodextrin gel and microparticle for periodontal pocket delivery. *Materials Science and Engineering C*. 2020;117:111275. doi: 10.1016/j.msec.2020.111275
2. Li Z, Mu H, Weng Larsen S, Jensen H, et al. An *in vitro* gel-based system for characterizing and predicting the long-term performance of PLGA *in situ* forming implants. *Int J Pharm*. 2021;609:121183. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121183
3. Solorio L, Sundarapandian D, Olear A, et al. The Effect of Additives on the Behavior of Phase Sensitive *in Situ* Forming Implants. *J Pharm Sci*. 2015;104(10):3471-80. doi: 10.1002/jps.24558
4. Al-Abd AM, Hong KY, Song SC, et al. Pharmacokinetics of doxorubicin after intratumoral injection using a thermosensitive hydrogel in tumor-bearing mice. *Journal of Controlled Release*. 2010;142(1):101-7. doi: 10.1016/j.jconrel.2009.10.003
5. Tang Y, Singh J. Controlled delivery of aspirin: Effect of aspirin on polymer degradation and *in vitro* release from PLGA based phase sensitive systems. *Int J Pharm*. 2008;357(1-2):119-25. doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.01.053
6. Ravivarapu HB, Moyer KL, Dunn RL. Sustained activity and release of leuprolide acetate from an *in situ* forming

Таблица 1 / Table 1

Зависимость времени осаждения имплантата и объема диффузии растворителя от состава
The influence of the composition on implant settling time and solvent diffusion volume

	Состав	Время осаждения в среде фосфатного буфера, с	Время осаждения в <i>in vitro</i> агаровой модели десны, ч	Объем диффузии, мкл
I тур	NMP-шеллак	5	2	1414
	NMP-PLGA (75:25)	3	1	1065
	NMP-PLGA (50:50)	60	-	641
II тур	NMP-шеллак-ПЭГ	3	2	751
	NMP-PLGA (75:25)-ПЭГ	1	1	236
	NMP-PLGA (50:50)-ПЭГ	4	3	25

- polymeric implant. *AAPS PharmSciTech*. 2000;1(1):3014-3026. doi: [10.1007/bf02830516](https://doi.org/10.1007/bf02830516)
7. Lambert WJ, Peck KD. Development of an *in situ* forming biodegradable poly-lactide-coglycolide system for the controlled release of proteins. *Journal of Controlled Release*. 1995;33(1):283-292. doi: [10.1016/0168-3659\(94\)00083-7](https://doi.org/10.1016/0168-3659(94)00083-7)
 8. Eliaz RE, Kost J. Characterization of a polymeric PLGA-injectable implant delivery system for the controlled release of proteins. *J Biomed Mater Res*. 2000;50(3):388-96. doi: [10.1002/\(SICI\)1097-4636\(20000605\)50:3<388::AID-JBM13>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(20000605)50:3<388::AID-JBM13>3.0.CO;2-F)
 9. McHugh AJ. The role of polymer membrane formation in sustained release drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*. 2005;109:211-21. doi: [10.1016/j.jconrel.2005.09.038](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.09.038)
 10. Dong WY, Körber M, López Esguerra V, et al. Stability of poly(*D,L*-lactide-co-glycolide) and leuprolide acetate in the *in situ* forming drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*. 2006;115(2):158-67. doi: [10.1016/j.jconrel.2006.07.013](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.07.013)
 11. Luan X, Bodmeier R. Influence of the poly(*L*-actide-co-glycolide) type on the leuprolide release from *in situ* forming microparticle systems. *Journal of Controlled Release*. 2006;110(2): 266-272. doi: [10.1016/j.jconrel.2005.10.005](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.10.005)
 12. Graham PD, Brodbeck KJ, McHugh AJ. Phase inversion dynamics of PLGA solutions related to drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 1999;58(2):233-245. doi: [10.1016/S0168-3659\(98\)00158-8](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(98)00158-8)
 13. Brodbeck KJ, DesNoyer JR, McHugh AJ. Phase inversion dynamics of PLGA solutions related to drug delivery: Part II. The role of solution thermodynamics and bath-side mass transfer. *Journal of Controlled Release*. 1999;62(3):333-344. doi: [10.1016/S0168-3659\(99\)00159-5](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00159-5)
 14. Kang F, Singh J. *In vitro* release of insulin and biocompatibility of *in situ* forming gel systems. *Int J Pharm*. 2005;304(1-2):83-90. doi: [10.1016/j.ijpharm.2005.07.024](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.07.024)
 15. Lu Y, Yu Y, Tang X. Sucrose acetate isobutyrate as an *in situ* forming system for sustained risperidone release. *J Pharm Sci*. 2007;96(12):3252-62. doi: [10.1002/jps.21091](https://doi.org/10.1002/jps.21091)
 16. Okumu FW, Dao LN, Fielder PJ, et al. Sustained delivery of human growth hormone from a novel gel system: SABERTM. *Biomaterials*. 2002;23(22):4353-4358. doi: [10.1016/S0142-9612\(02\)00174-6](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00174-6)
 17. Kranz H, Brazeau GA, Napaporn J, et al. Myotoxicity studies of injectable biodegradable *in situ* forming drug delivery systems. *Int J Pharm*. 2001;212(1):11-18. doi: [10.1016/S0378-5173\(00\)00568-8](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(00)00568-8)
 18. Rungseewijitprapa W, Brazeau GA, Simkins JW, et al. Myotoxicity studies of O/W-*in situ* forming microparticle systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008;69(1):126-33. doi: [10.1016/j.ejpb.2007.10.009](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.10.009)
 19. Kranz H, Bodmeier R. A novel *in situ* forming drug delivery system for controlled parenteral drug delivery. *Int J Pharm*. 2007;332(1-2):107-14. doi: [10.1016/j.ijpharm.2006.09.033](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.09.033)
 20. Schoenhammer K, Petersen H, Guethlein F, et al. Poly(ethyleneglycol) 500 dimethylether as novel solvent for injectable *in situ* forming depots. *Pharm Res*. 2009;26(12):2568-77. doi: [10.1007/s11095-009-9969-0](https://doi.org/10.1007/s11095-009-9969-0)
 21. Liu H, Venkatraman SS. Cosolvent effects on the drug release and depot swelling in injectable *in situ* depot-forming systems. *J Pharm Sci*. 2012;101(5):1783-1793. doi: [10.1002/jps.23065](https://doi.org/10.1002/jps.23065)
 22. Kapoor DN, Katore OP, Dhawan S. *In situ* forming implant for controlled delivery of an anti-HIV fusion inhibitor. *Int J Pharm*. 2012;426(1-2):132-143. doi: [10.1016/j.ijpharm.2012.01.005](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.01.005)
 23. Mashak A, Mobedi H, Ziaee F, et al. The effect of aliphatic esters on the formation and degradation behavior of PLGA-based *in situ* forming system. *Polymer Bulletin*. 2011;66(8):1063-1073. doi: [10.1007/s00289-010-0386-7](https://doi.org/10.1007/s00289-010-0386-7)
 24. Lin X, Yang S, Gou J, et al. A novel risperidone-loaded SAIB-PLGA mixture matrix depot with a reduced burst release: Effects of solvents and PLGA on drug release behaviors *in vitro* / *in vivo*. *J Mater Sci Mater Med*. 2012;23(2):443-55. doi: [10.1007/s10856-011-4521-2](https://doi.org/10.1007/s10856-011-4521-2)
 25. Wang L, Venkatraman S, Kleiner L. Drug release from injectable depots: Two different *in vitro* mechanisms. *Journal of Controlled Release*. 2004;99(2):207-16. doi: [10.1016/j.jconrel.2004.06.021](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.06.021)
 26. Wang K, Jia Q, Yuan J, et al. A novel, simple method to simulate gelling process of injectable biodegradable *in situ* forming drug delivery system based on determination of electrical conductivity. *Int J Pharm*. 2011;404(1-2):176-9. doi: [10.1016/j.ijpharm.2010.10.042](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.10.042)
 27. Kempe S, Metz H, Mäder K. Do *in situ* forming PLG/NMP implants behave similar *in vitro* and *in vivo*? A non-invasive and quantitative EPR investigation on the mechanisms of the implant formation process. *Journal of Controlled Release*. 2008;130(3):220-5. doi: [10.1016/j.jconrel.2008.06.006](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.06.006)
 28. Schoenhammer K, Petersen H, Guethlein F, et al. Injectable *in situ* forming depot systems: PEG-DAE as novel solvent for improved PLGA storage stability. *Int J Pharm*. 2009;371(1-2):33-9. doi: [10.1016/j.ijpharm.2008.12.019](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.12.019)
 29. Senarat S, Wai Lwin W, Mahadlek J, et al. Doxycycline hyclate-loaded *in situ* forming gels composed from bleached shellac, Ethocel, and Eudragit RS for periodontal pocket delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2021;29(3):252-263. doi: [10.1016/j.jsps.2021.01.009](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2021.01.009)
 30. Sakharova PS, Bakhrushina EO, Krasnyuk II. *In vitro* modeling for the evaluation of biopharmaceutical parameters of phase inversion-based dental *in situ* implants. *Medical Pharm J Pulse*. 2022;8:31-35. (In Russ). [Сахарова П.С., Бахрушина Е.О., Краснюк И.И. *In vitro* моделирование для оценки биофармацевтических показателей фазозависимых стоматологических *in situ* имплантатов. *Медико-фармацевтический журнал «Пультс»*. 2022;8:31-35]. doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-8-31-35

■ Автор для переписки

Сахарова Полина Сергеевна

Адрес: Сеченовский университет, пр. Вернадского, 96, корп. 1, г. Москва, Россия, 119571.

■ Corresponding Author

Polina S. Sakharova

Address: Sechenov University, 96/1 Vernadsky ave., Moscow, Russia, 119571.

E-mail: sakharova_p_s@student.sechenov.ru