

Министерство образования и науки Российской Федерации  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра общей и неорганической химии

**ВКЛЮЧЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ИОДА В СТРУКТУРУ  
"ЯДРО-ОБОЛОЧКА": СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ И  
КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ**

АВТОРЕФЕРАТ ВЫПУСКНОЙ КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ  
БАКАЛАВРА

Студенки 4 курса 411 группы  
направления 04.03.01

Института химии СГУ

Шороховой Елены Сергеевны

Научный руководитель

к.х.н., доцент

  
\_\_\_\_\_

подпись, дата

Бурмистрова Н.А.

Зав. кафедрой

член-корр. РАЕН

доктор хим. наук, профессор

  
\_\_\_\_\_

подпись, дата

Муштакова С.П.

Саратов, 2016

## **ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время можно отметить постоянно растущий интерес исследователей к проблеме поиска новых биоформ препаратов, а также создание более совершенных форм уже существующих биологически активных веществ и задачей доставки этих препаратов в организм, регулирования скорости их действия и времени пребывания в организме. Многие биологически активные вещества (БАВ) не способны длительное время находиться в организме человека, так как они быстро выводятся или метаболизируются. В связи с этим БАВ используются не совсем полно, что приводит к снижению лечебного свойства конечного фармацевтического препарата. Среди перспективных форм доставки различных веществ (ферментов, гормонов, витаминов, активаторов) выделяют липосомы, наночастицы и полиэлектролитные микрокапсулы (ПЭ МК). Разработка новых систем адресной доставки БАВ, обеспечивающих их продолжительное и контролируемое высвобождение является одной из задач современной биомедицины.

Наибольший интерес представляют ПЭ МК, как новая форма инкапсулирования заданного вещества за счет контроля и способов введения БАВ на различных этапах формирования капсул (инкапсуляция в момент формирования ядра, адсорбция на поверхности ядер, капсуляция в состав полиэлектролитной (ПЭ) оболочки, а также в полую капсулу). В ряде случаев это позволяет добиться более высокой эффективности загрузки веществ в микрочастицы (МЧ). Также на эффективность загрузки влияет природа полимера и ядер.

Иод относится к числу незаменимых биогенных элементов. Щитовидная железа секретирует гормон тироксин, который регулирует обмен веществ в организме и выполняет ряд важных функций (стимулирует рост и развитие организма, регулирует рост тканей, повышает артериальное давление, частоту сердечных сокращений, регулирует обмен энергии, белковый, жировой, водно-электролитный обмен, обмен витаминов,

повышает потребление тканями кислорода. Иод является единственным известным микроэлементом, участвующим в образовании гормона тироксина, задача которого - активировать процессы метаболизма. Тироксин ускоряет процессы окисления в клетках всего организма, в частности и клетках мозга. Помимо этого иод обладает антибактериальной и противовирусной активностями, также рентгеноконтрастными свойствами.

Потребность в иоде зависит от возраста человека и его физиологического состояния. Суточная потребность взрослого человека составляет 50-200 мкг иода (0,05-0,2 мг). Следует отметить, несмотря на то, что иод и его соединения широко используются для профилактики инфекций и лечения ран, иод является токсичным соединением (смертельная доза 3г). В связи с этим актуальным является поиск новых форм иода, обладающих меньшей токсичностью при сохранении антимикробных свойств.

В этом плане интерес представляет капсулирование иода в МК, позволяющее снизить токсичность иода, получить новую иодсодержащую лекарственную форму пролонгированного действия, а также контролировать движение МК в кровеносной системе за счет рентгеноконтрастных свойств иода.

Целью данной работы является получение и исследование свойств полиэлектролитных микрокапсул и микрочастиц с иммобилизованными комплексами высокомолекулярных соединений иода, а также изучение комплексов иод-полимер методами квантовой химии.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В настоящее время можно отметить растущий интерес к проблеме поиска новых биоформ препаратов, усовершенствование имеющихся форм, содержащих биологически активные вещества для доставки в организм человека, регулирование скорости их действия и времени пребывания в организме.

Многие биологически активные вещества быстро выводятся из организма человека или метаболизируются. Это приводит к снижению лечебного свойства препарата. Разработка новых систем адресной доставки позволит добиться продолжительного и контролируемого высвобождения веществ в организме человека.

Среди БАВ можно выделить йод, который обладает антивирусной и антибактериальной активностью, высокой токсичностью и др.

Капсулирование йода в МЧ и МК представляет особый интерес, т.к. позволяет снизить токсичность йода, получить новые йодсодержащие лекарственные формы пролонгированного действия. Кроме того рентгеноконтрастные свойства йода позволяют контролировать движение МК в кровеносной системе.

Йодсодержащие контрастные вещества – это водорастворимое рентгеноконтрастное вещество, контрастный эффект которого обусловлен атомом йода. Йод повышает интенсивность рентгеновского изображения сосудистых структур и внутренних органов при его введении в организм.

Йод широко используется в медицине и является лекарственным веществом, однако в чистом виде он практически не применяется. При образовании и последующем структурировании йодсодержащих комплексов используют водный раствор полимера и необходимое количество раствора йода в форме иодида калия, который образуется согласно схеме 1.

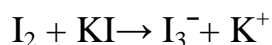


Схема 1. Механизм образования трийодид-иона.

Образование комплекса трийодид-иона возможно как с синтетическими (поливиниловый спирт (ПВС), поливинилпирролидон (ПВП), так и с природными (крахмал, пектин, хитозан (ХТЗ), арабиногалактан) полимерами. Комплексы полимер-йод представляют собой цепочки скрученных полимеров, между которыми включены трийодид-ионы.

Комплексы йода с полимерами обладают биосовместимостью, биodeградируемостью и нетоксичностью по сравнению с молекулярным йодом. Кроме того, использование комплексов полимер-йод позволяет увеличить связывание трийодид-иона с поверхностью ПЭ оболочки за счет электростатического взаимодействия.

В таблице 1 приведены основные характеристики комплексов, характеризующихся различными спектральными характеристиками, устойчивостью и соотношением полимер-йод.

*Таблица. 1. Характеристики комплексов йода с полимерами.*

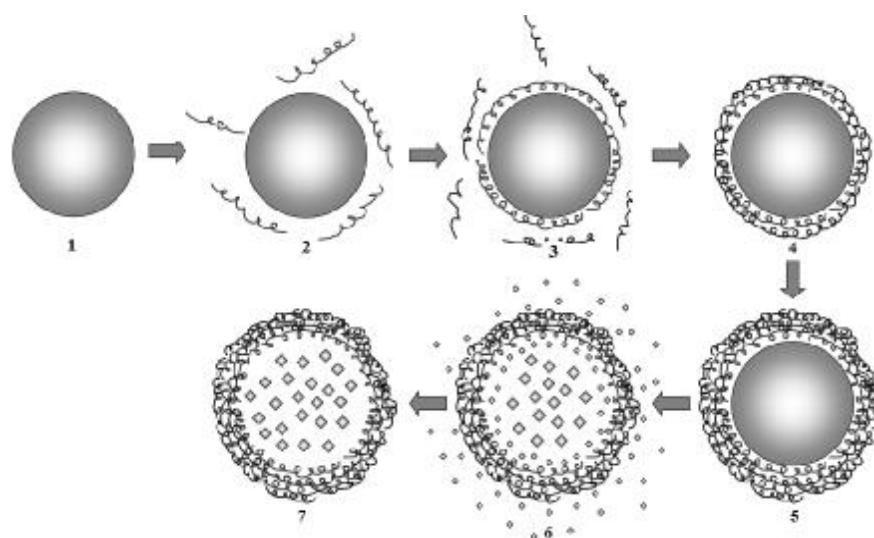
Название комплекса	$\lambda_{\max}$	$\epsilon$ , (см/моль)	$K_{\text{уст}}$	Соотношение ПЭ: $I_3^-$
ХТЗ-йод	500	1303	$8,1 \cdot 10^4$	10:1
ПВП-йод	350	4053*	35,5	10:1
ПВС-йод	670-680	-	$2,1 \cdot 10^3$	24:1
Крахмал-йод	610	4010	$9,0 \cdot 10^2$	10:1

\* Определено экспериментально

В литературе не найдено значение молярного коэффициента поглощения для комплекса ПВП-йод. В связи с этим, были сняты спектры поглощения водных растворов комплекса концентраций  $0,25 \cdot 10^{-3}$  М;  $0,50 \cdot 10^{-3}$  М;  $0,66 \cdot 10^{-3}$  М;  $0,70 \cdot 10^{-3}$  М;  $0,75 \cdot 10^{-3}$  М;  $1 \cdot 10^{-3}$  М для определения экспериментального значения  $\epsilon$ .

Согласно данным спектров поглощения по закону Бугера-Ламберта-Бера был определен молярный коэффициент поглощения  $\epsilon_{\text{сред}}$  для комплекса иод-поливинилпирролидон, равный 4053 л/см·моль.

Данные комплексы полимер-иод характеризуются высокими константами связывания. Инкапсуляцию комплексов проводили методом полиионной сборки, который основан на последовательной адсорбции противоположно заряженных ПЭ на поверхность коллоидных частиц с последующим их растворением (рис. 1).



*Рис. 1 - Процесс формирования полиэлектролитных микрокапсул.*

Капсулирование иода в виде комплексов было проведено 4-мя способами: адсорбцией молекул комплекса на ядра; включение в состав ядра на стадии формирования МЧ; адсорбция в состав ПЭ оболочки; капсулирование в полую ПЭ капсулу.

В качестве «подложки» были использованы ядра карбоната кальция  $\text{CaCO}_3$ . Такие ядра просты в получении, биосовместимы, обладают сферической формой, а также легко растворимы в мягких условиях для получения полых капсул. Размер и форму микрочастиц контролировали методом оптической микроскопии. Синтезированные ядра имели

сферическую форму, средний размер ядер карбоната кальция составлял 4-5 мкм.

Полые капсулы были получены путем выдерживания микрочастиц  $\text{CaCO}_3$ , покрытых ПЭ оболочкой в 0,1М растворе натриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты.

Установлено, что комплекс крахмал-йод – неустойчив и разрушается при введении в ПЭ оболочку, а растворы ПВС-йод характеризуются высокой вязкостью, что препятствует проведению исследований. Следовательно, для капсулирования наиболее перспективным является использование комплексов ХТЗ – иод и ПВП – иод.

Установлено, что при адсорбции комплексов на ядра и в полую капсулу в обоих случаях происходило полное вымывание комплекса с поверхности МЧ и капсул.

Наилучшие результаты получены при адсорбции комплексов в ПЭ оболочку, средний размер МЧ составлял ~ 7 мкм.

Однако в случае комплекса ПВП-йод промывка ядер  $\text{CaCO}_3$  приводит к высвобождению комплекса с поверхности ядер, что визуально видно по высокой интенсивности окраски промывных вод. По спектрам поглощения супернатанта водного раствора комплекса ПВП-йод видно, что длительное выдерживание микрочастиц в растворе не приводит к лучшей сорбции комплекса, а наоборот - к его вымыванию с поверхности частиц. Это препятствует использованию ПВП-йод в поставленных целях.

Использование комплекса иод-хитозан дает наилучшие результаты: данный комплекс хорошо удерживается на поверхности ядер  $\text{CaCO}_3$ , после трехкратной промывки цвет ядер остается фиолетовым. Количественную оценку эффективности адсорбции рассчитывали на основе спектральных характеристик по величине загрузки, полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты изготовления полиэлектrolитных микрокапсул (ПМК) со встроенным комплексом йод-хитозан (КИХ).

<i>Введение иода в ПМК<sup>2</sup></i>	<i>Среда формирования CaCO<sub>3</sub></i>	<i>Цвет: ПМК / супернатант</i>	<i>Загрузка I<sub>2</sub>, мкг/1 г CaCO<sub>3</sub></i>
<i>Соосаждение КИХ с МЧ CaCO<sub>3</sub> до образования ПМК</i>	<i>Хитозан - 0,2 % I<sub>2</sub> - 7,8 % KI - 4,8 % ИПС – 87,4 %</i>	<i>+/+</i>	<i>450</i>
<i>Сорбция иода в ПЭ оболочки (1)</i>	<i>Вода</i>	<i>+/+</i>	<i>310</i>
<i>Сорбция иода в ПЭ оболочки (2)</i>	<i>Хитозан - 0,2 %</i>	<i>+/+</i>	<i>210</i>

Достаточно высокая загрузка микрочастиц иодом 450 мкг/1 г позволяет использовать микрокапсулы в качестве лекарственных средств с пролонгированным выделением иода.

Для объяснения эффективности включения комплексов полимер-йод проведено квантово-химическое изучение взаимодействия иода с поливинилпирролидоном и хитозаном, а также полиаллиламином.

Расчет проводили полуэмпирическим квантово-химическим методом – РМ6.

Согласно литературным данным наиболее вероятно образование комплексов полимер-йод в соотношении 10:1 (2 полимерные цепочки из 5 мономеров на 1 молекулу йода-в голове). Включение иода в структуры полимеров сопровождается увеличением расстояния между цепочками исходных полимеров и приводит к образованию спиралевидных структур.

Согласно данным расчета комплекс иод-ПАА является термодинамически не устойчивым, комплекс иод-ПВП более устойчив в менее полярном спирте по сравнению с водой, растворитель не влияет на устойчивость комплекса иод-хитозан.



Расчет энтальпии химической реакции образования комплексов иод-полимер показал, что в водных и спиртовых средах энергетически выгодным является только образование комплекса иод-хитозан.

Таким образом согласие данных теоретического расчета с экспериментальными может свидетельствовать о возможности применения полуэмпирического метода РМб для предсказания эффективности загрузки иодом полимерных микроапсул.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучена возможность включения йода в виде комплексов (поливинилпирролидон, хитозан, поливиниловый спирт, крахмал) в ПЭ микрочастицы и микрокапсулы двумя способами: адсорбцией на ядрах  $\text{CaCO}_3$  и введением йода в полиэлектролитные оболочки. Наилучшим способом инкапсуляции  $\text{I}_3^-$ -иона является метод включения в ПЭ оболочку «-»-заряженным слоем в случае ПВП-йод, и адсорбция на ядра в случае ХТЗ-йод. Причиной различной эффективности инкапсуляции различными методами может служить природа комплекса полимер-йод.

Инкапсуляция йода в состав микрочастиц возможна в виде комплексов ПВП-йод, ХТЗ-йод. Определить степень загрузки комплекса ПВП-йод не представляется возможным вследствие вымывания йода на этапе формирования ПЭ оболочки, в случае комплекса ХТЗ-йод загрузка равна 450 мкг/1 г  $\text{CaCO}_3$ .

Эффективность включения комплексов подтверждена квантово-химическими расчетами (полуэмпирический метод РМ-6). Метод РМ-6 может быть применен для прогнозирования эффективности включения комплексов йода в структуру «ядро-оболочка».