

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра полимеров на базе ООО «АКРИПОЛ»

КИНЕТИКА СОРБЦИИ МОДИФИЦИРОВАННЫМИ ПЛЕНКАМИ ХИТОЗАНА ЭФФЕКТОРНЫХ ЖИДКОСТЕЙ

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 4 курса 412 группы

направления 04.03.01 «Химия»

Института химии

Пелипенко Дианы Федоровны

Научный руководитель

ассистент

подпись, дата

О.Н. Малинкина

Саратов 2022

Введение в научно-исследовательскую работу: создание полимерных носителей, способных осуществлять направленный транспорт лекарственного вещества в заданную область организма, является актуальной задачей. Использование биосовместимых и биоразлагаемых полимеров, например, аминополисахарида хитозана (ХТЗ), в качестве носителя лекарственного вещества привлекает внимание такими свойствами, и их роль в контролируемом высвобождении лекарств *in vitro* и *in vivo* в нужном месте и с необходимой скоростью, скорректированной на прогрессирование заболевания [1, 2] в течение длительного периода времени [3]. Такие системы можно классифицировать либо как диффузионно-контролируемые, химически-контролируемые или набухающие системы высвобождения [4-8]. Способность хитозана к пленкообразованию позволяет использовать его при получении пленочных покрытий для временной защиты лекарственных средств и полимерных матриц для лечения ран и ожогов в тканевой инженерии [9]. Для получения пленок ХТЗ с заданным комплексом свойств их подвергают модификации. Модификация пленок ХТЗ улучшает характеристики материала, а также создает возможность регулирования контролируемого высвобождения лекарственного вещества (ЛВ) из полимерной матрицы.

Целью работы является получение модифицированных пленок хитозана без и с добавлением лекарственного вещества, изучение кинетики сорбции, физико-механических и адгезионных свойств, ликвации препарата в эффекторных жидкостях.

Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Исследование сорбционных свойств плёнок ХТЗ разной модификации (C^T , C^T -О, О) и изменение их геометрических размеров в эффекторных средах: моделирующих биологические жидкости организма (желудка, кишечника, плазмы крови, слюны); диастереомерной кислоте (*L*- и *D*-аскорбиновая кислота); аминокислот (*L*-триптофан, *DL*-триптофан, *DL*- β -фенил- α -аланин, глицин), а так же их смеси.

2. Оценка ликвации лекарственного препарата (цефтриаксон, цефазолин) из модифицированных пленок хитозана (C^T , C^T -O, O) в среды, имитирующие биологические жидкости организма;

3. Изучение физико-механических и адсорбционных свойств модифицированных пленок хитозана (C^T , C^T -O, O) без и с добавлением цефтриаксона;

4. Анализ спектральных характеристик модифицированных пленок хитозана без и с добавлением цефтриаксона.

Структура и объем работы. Работа изложена на 64 листах, содержит 25 рисунков, 14 таблиц, состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов и списка используемых источников, включающего 54 наименований.

В литературном обзоре осуществлен поиск литературных данных о способах модификации материалов на основе хитозана, использующихся как полимерные матриксы медико-биологического применения, о способах загрузки лекарственных препаратов и влиянии различных физико-химических факторов на свойства модифицированных пленок хитозана.

В экспериментальной части получены модифицированные пленочные образцы (C^T , C^T -O, O) из водных растворов 2% ацетата ХТЗ с молекулярной массой 200 кДа с добавкой и без ЛВ (цефазолин и цефтриаксон). С-формы получены методом поливом исходного раствора на подложку с последующим высушиванием в условиях естественной атмосферы. C^T -формы получены термообработкой С-формы при 120°C в течение 2 ч. C^T -O- и O-формы получены выдерживанием соответственно C^T - и С-форм в растворе 1N NaOH в течение 1 ч с последующей промывкой дистиллированной водой до pH = 7 и сушкой при 20°C. Модификации C^T , C^T -O и O отличаются набором функциональных групп, поскольку при термообработке протекает дегидратация солевых групп и образование амидных заместителей и возможна межмолекулярная сшивка. При обработке раствором щелочи происходит депротонирование свободных аминогрупп.

ЛВ добавляли в формовочный раствор непосредственно перед приготовлением пленки. Содержание цефазолина в пленочном материале составляло 0.05 моль/моль аминогрупп хитозана, цефтриаксона (Ц) – 0.05, 0.1 моль/моль аминогрупп хитозана.

С помощью различных методов определены: сорбционно-диффузионные свойства систем (иммерсионный метод, потенциометрия, гравиметрия), кинетика высвобождения ЛВ (спектрофотометрия), упруго-пластические и адгезионные свойства пленок (механика одноосного растяжения и контактный угол смачивания), взаимодействие полимерной матрицы с ЛВ (ИК-спектроскопия).

Обсуждение результатов работы содержит результаты и выводы по проделанной научно-исследовательской работе. Методом иммерсионного анализа установлено, что выдерживание образцов в эффекторных растворах (модельные растворы с разным значением pH: 0.4 М CH_3COOH с pH = 2.5 (модель желудка), ацетатный буфер состава 0.2 М CH_3COOH + 0.2 М CH_3COONa с pH = 5.5 (модель слюны) и 0.5 Н NaOH с pH = 13 (модельная среда воспаленного кишечника) при 22 ± 2 и 37°C в течение 2–3 сут. сопровождалось существенным увеличением их линейных размеров. Понижение pH эффекторной среды или повышение температуры увеличивает сорбционные свойства, скорость сорбции и относительное изменение площади пленок ХТЗ. Модифицирование пленок влияет на максимальное значение степени сорбции, так пленки ХТЗ C^{T} формы сорбируют в среднем на ~15–20% больше по сравнению с пленкам $\text{C}^{\text{T}}\text{-O}$ и O формы.

Оценка сорбционных свойств в водных растворах изомеров *L*- и *D*-аскорбиновой кислоты (АК) разной концентрации (0.02, 0.2 и 2 %), но близким значением pH = 2.5–3.0 при $22 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 60 сут. показала, что увеличение относительного объема и степень набухания модифицированных образцов снижается в ряду $\text{C}^{\text{T}} \rightarrow \text{C}^{\text{T}}\text{-O} \rightarrow \text{O}$. Увеличение концентрации водных растворов дистереомеров АК повышает скорость и значения степени сорбции

всех исследуемых полимерных матриц. Установлено, что в среде *D*-АК реализуются наибольшие сорбционные свойства пленок в сравнении с *L*-АК. Определенные параметры взаимодействия между эффекторной средой и модифицированной пленкой ХТЗ меньше 1, что говорит об энергетически более выгодных межмолекулярных взаимодействиях полимер-полимер.

При использовании в качестве эффекторных жидкостей сред на основе некоторых аминокислот (*L*-Trp, рацемат *DL*-Trp, рацемат *DL*-β-Phe-α-Ala, Gly), а так же их смеси с диастереоизомерами АК. установлено, что изменение объема пленок ХТЗ (ΔV , %) в ряду *L*-Trp → *DL*-Trp → *DL*-β-Phe-α-Ala → Gly снижается, и обусловлено значениями ионной силы среды.

Значения исследуемых параметров выше в смесях аминокислот с АК, причем в присутствии *D*-изомера реализуются более высокие степень сорбции и изменения геометрических размеров. Вероятно, это обусловлено способностью диастереоизомера к образованию межмолекулярных водородных связей в случае *L*-АК, и внутримолекулярных водородных связей в *D*-АК, которые ведут к реализации больших по размеру макромолекулярных клубков.

Пленки S^T -формы изменяются в объеме значительно больше, это обусловлено наибольшим количеством катионных групп в солевой форме, число которых увеличивается в процессе выдерживания образца в водно-кислотной среде. Происходит отталкивание одноименно заряженных протонированных аминогрупп, присутствующих в межузловых участках макроцепей.

Введение в полимерную пленку ЛВ влияет на физико-химические свойства. При исследовании упругопластических и адгезионных свойств модифицированных пленок ХТЗ без и с добавлением ЛВ (цефтриаксон) так же выявлено, что модификация пленок ХТЗ существенно влияет на прочность и адгезию полимерных матриц. Все образцы обладают умеренной прочностью и удовлетворительной эластичностью, а их поверхность характеризуется лиофильностью. В ряду модифицированных форм $S^T \rightarrow S^T$ -

O→O наблюдается повышение разрывного напряжения и относительного удлинения пленок при разрыве, снижение адгезионных характеристик и увеличение свободной поверхностной энергии. Введение ЛВ и повышение концентрации в исходные образцы несколько ухудшает разрывное напряжение и гидрофильные свойства, однако повышает относительное удлинение, адгезию и поверхностную энергию.

Взаимодействие ЛВ (цефтриаксон) с модифицированными пленками ХТЗ подтверждается данными ИК–спектроскопии. В ИК-спектрах аддуктов реакции модифицированных пленок ХТЗ с ЛВ, по сравнению со спектрами ХТЗ происходит сдвиг полос поглощения, характерных для валентных колебаний C=O- связей (на 54 см^{-1}) и C-O- связей (на $22\text{--}25\text{ см}^{-1}$) в карбоксильной группе. Также наблюдается сдвиг полос поглощения, характерный для деформационного колебания HO- связи (на $9\text{--}11\text{ см}^{-1}$). В случаях полос первичной аминогруппы происходит сдвиг на $2\text{--}36\text{ см}^{-1}$ и вторичной на 40 см^{-1} . Сдвиг характеристических полос поглощения и в модифицированных пленках ХТЗ и в ЛВ в подавляющем большинстве случаев происходит в сторону меньших значений волновых чисел, что позволяет говорить о комплексообразовании ХТЗ с ЛВ, осуществляемом за счет водородных связей с участием аминогрупп ХТЗ и карбонильных групп ЛВ.

Сорбционная способность модифицированных пленок ХТЗ с добавлением антибиотика (цефтриаксон) в модельных жидких средах различной кислотности, имитирующие биологические жидкости организма ($\text{pH} = 4.5$ ($0.05\text{ М КН}_2\text{РO}_4$, модель желудка), $\text{pH} = 7.0$ (дистиллированная вода, слюна), $\text{pH} = 10.2$ ($0.1\text{ М КН}_2\text{РO}_4$, модельная среда кишечника)) при $22\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 50 сут. снижается в 2 раза при сравнении с образцами без ЛВ. С повышением концентрации лекарственного препарата в пленках ХТЗ наблюдаются аналогичные изменения.

Исследование кинетики высвобождения ЛВ (цефазолин, цефтриаксон) из полимерной матрицы изучали спектрофотометрически при 270 нм по

накоплению антибиотика в среде эффектора с разным значением pH при 22 ± 2 и 37°C в течение 22–35 сут. Установлено, что выход ЛВ из образцов ХТЗ C^{T} формы достигает ~80–90%, для C^{T} -О формы составляет 20–30%, а для О формы – всего 15–20%. При выдерживании свыше 20 сут. для C^{T} формы наблюдается переход в гелеподобное состояние и механическое разрушение для C^{T} -О и О формы. Показано, что pH модельной среды практически не влияет на количественный показатель ликвации препарата из полимерной матрицы.

Проведенная математическая обработка кинетических кривых по уравнению Корсмейера-Пеппаса показала, что высвобождение фармпрепарата из пленок C^{T} формы во всех исследуемых средах подчиняется контролируемой диффузии Фика, за счет набухания полимерной матрицы и релаксации макроцепей, приводящих к увеличению объема полимерного клубка. Выход ЛВ из образцов C^{T} -О и О форм представляет собой аномальный транспорт, преимущественно за счет механического разрушения полимерной матрицы. Выявлено, что кинетические параметры выхода лекарственного препарата из пленок ХТЗ коррелируют с их сорбционными свойствами.

Выводы работы можно представить следующим образом:

1. Кинетика сорбции и геометрические изменения размеров пленок ХТЗ зависят от способа модификации, pH и состава эффекторной среды, внедрения лекарственного препарата в пленочный образец и температуры.

2. В зависимости от модификации полимерной матрицы образцы обладают различными сорбционными свойствами. Наилучшими свойствами облают пленки ХТЗ C^{T} формы, т.к. не достигают сорбционного равновесия и через определенный временной интервал приобретают гелеподобную консистенцию с последующим растворением. В ряду модификаций $\text{C}^{\text{T}} \rightarrow \text{C}^{\text{T}}$ -О $\rightarrow$ О наблюдается снижение сорбционных свойств, образцы в ходе эксперимента подвергались механическим разрушениям с частичным растворением.

3. Проведена оценка ливкации лекарственного вещества из модифицированных пленок ХТЗ в среды, имитирующие биологические жидкости. Установлено, что при создании композиций с контролируемой диффузией лекарственного препарата основополагающими показателями являются свойства полимерной матрицы и механизм высвобождения из нее ЛВ.

4. В ряду модифицированных пленочных форм $C^T \rightarrow C^T-O \rightarrow O$ наблюдается повышение разрывного напряжения и относительного удлинения пленок при разрыве, снижение адгезионных характеристик и увеличение свободной поверхностной энергии. Введение Ц в исходные образцы несколько ухудшает разрывное напряжение и гидрофильные свойства пленочных структур, однако повышает относительное удлинение, адгезию и поверхностную энергию.

5. По данным ИК-спектроскопии пленочных структур модифицированных образцов без и с добавлением цефтриаксона, установлено комплексообразование полимерного материала с лекарственным препаратом посредством формирования водородных связей.

Список используемых источников

1. Moghanjoughi A.A., Khoshnevis D., Zarrabi A.A concise review on smart polymers for controlled drug release //DrugDelivTransl Res. 2016. T. 6. P. 333-340. doi:10.1007/s13346-015-0274-7
2. Tiwari G., Tiwari R., Sriwastawa B., et al. Drug delivery systems: an updated review // Int J Pharm Investig. 2012. V. 2. P. 2-11. doi:10.4103/2230-973X.96920
3. Pushpamalar J., Veeramachineni A.K., Owh C., Loh X.J. Biodegradable polysaccharides for controlled drug delivery // ChemPlusChem. 2016. P. 504-514. doi:10.1002/cplu.201600112
4. Schmitt H., Creton N., Prashantha K., Soulestin J., Lacrampe M., Krawczak P. Melt-blended halloysite nanotubes/wheat starch nanocomposites as drug delivery system // Polymer Eng Sci. 2015. V. 55. P. 573-580. doi:10.1002/pen.23919
5. Li J., Mooney D.J. Designing hydrogels for controlled drug delivery // Nat Rev Mater. 2016. V. 1. P. 1-17. doi:10.1038/natrevmats.2016.71
6. Maulvi F.A., Lakdawala D.H., Shaikh A.A., Desai A.R., Choksi H.H., Vaidya R.J., Ranch K.M., Koli A.R., Vyas B.A., Sha D.O. In vitro and in vivo evaluation of novel implantation technology in hydrogel contact lenses for controlled drug delivery // J Controlled Rel. 2016. P. 47-56. doi:10.1016/j.jconrel.2016.02.012
7. Khoee S., Rahimi S. Reversible core-shell crosslinked micelles for controlled release of bioactive agents In: Nanoarchitectonics in Biomedicine // Alexandru Mihai Grumezescu. Elsevier. 2019. P. 119-167.
8. Hyland S.J., Deliberato D.G., Fada R.A., Romanelli M.J., Collins C.L., Wasielewski R.C. Liposomal bupivacaine versus standard periarticular injection in total knee arthroplasty with regional anesthesia: a prospective randomized controlled trial //J Arthroplasty. 2019. V. 34 P. 488-494. doi:10.1016/j.arth.2018.11.026