

Г. М. Миргалеев, С. В. Шилова, В. П. Барабанов

НАНОЧАСТИЦЫ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНОГО КОМПЛЕКСА ХИТОЗАН-КАРРАГИНАН КАК БИОСОВМЕСТИМЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ВАНКОМИЦИНА

Ключевые слова: хитозан, каррагинан, полиэлектrolитный комплекс, ванкомицин, системы доставки лекарственных средств, высвобождение.

Получены наночастицы полиэлектrolитного комплекса природных полисахаридов хитозана и каппа-каррагинана как потенциальные биосовместимые системы доставки гликопептидного антибиотика ванкомицина. Определены коллоидно-химические характеристики частиц комплекса – диаметр (130÷180 нм) и электрокинетический потенциал. Методом сканирующей электронной микроскопии подтвержден нанометровый диапазон размера исходных частиц полиэлектrolитного комплексов и комплексов с иммобилизованным ванкомицином. Показано, что с добавлением каррагинана в раствор хитозана отмечается уменьшение ζ -потенциала частиц вследствие электростатического взаимодействия полиэлектrolитов. Иммобилизация ванкомицина на частицах комплекса не приводит к значительным изменениям их характеристик. В ИК-спектрах продукта взаимодействия комплекса с ванкомицином обнаружено появление полосы, отнесенной к деформационным колебаниям связей N–H в пептидах и полосы, соответствующей фенольным гидроксилам ванкомицина, что свидетельствует о иммобилизации антибиотика на частицах комплексов. Высвобождение ванкомицина из полимерных носителей контролировали спектрофотометрически в УФ-диапазоне с использованием в качестве приемных сред воды и трис-буфера, имитирующего физиологические жидкости организма человека. Исследование оптических характеристик растворов ванкомицина показало наличие характерного пика поглощения при длине волны 280 нм, положение которого сохраняется при введении в раствор добавок полиэлектrolитного комплекса. Определены пределы обнаружения и количественного определения лекарственного средства. Выявлено, что в случае применения в качестве приемной среды трис-буфера отмечается существенное замедление скорости выхода ванкомицина из полиэлектrolитного комплекса по сравнению с водной средой. Анализ механизма высвобождения биологически активного вещества из наночастиц, проведенный в рамках математической модели Корсмейера-Пеппаса, показал, что процесс диффузии ванкомицина сопровождается разрушением полимерного носителя.

G. M. Mirgaleev, S. V. Shilova, V. P. Barabanov

NANOPARTICLES OF POLYELECTROLYTE COMPLEX CHITOSAN-CARRAGEENAN AS BIOSYNTHETIC VANCOMYCIN DELIVERY SYSTEMS

Keywords: chitosan, carrageenan, polyelectrolyte complex, drug delivery systems, release.

Nanoparticles of a polyelectrolyte complex of natural polysaccharides chitosan and kappa-carrageenan have been obtained as potential biocompatible delivery systems for the glycopeptide antibiotic vancomycin. Colloidal and chemical characteristics of the complex particles, namely, diameter (130÷180 nm) and electrokinetic potential, have been determined. The nanometer size range of the initial particles of the polyelectrolyte complexes and complexes with immobilized vancomycin has been confirmed by scanning electron microscopy. It has been shown that with the addition of carrageenan to the chitosan solution, a decrease in the ζ -potential of the particles is observed due to the electrostatic interaction of the polyelectrolytes. Immobilization of vancomycin on the particles of the complex does not lead to significant changes in their characteristics. In the IR spectra of the product of the interaction of the complex with vancomycin, a band attributed to deformation vibrations of N–H bonds in peptides and a band corresponding to phenolic hydroxyls of vancomycin have been detected, which indicates immobilization of the antibiotic on the particles of the complexes. Vancomycin release from polymer carriers was monitored spectrophotometrically in the UV range using water and TRIS buffer simulating physiological fluids of the human body as receiving media. The study of the optical characteristics of vancomycin solutions showed the presence of a characteristic absorption peak at a wavelength of 280 nm, the position of which is preserved when adding additives of the polyelectrolyte complex to the solution. The limits of detection and quantitative determination of the drug were determined. It was found that when TRIS was used as a receiving medium, the rate of vancomycin release from the polyelectrolyte complex was significantly slower than in an aqueous medium. Analysis of the mechanism of release of the biologically active substance from nanoparticles, carried out within the framework of the Korsmeyer-Peppas mode drug release mathematical model, showed that the process of vancomycin diffusion is accompanied by the destruction of the polymer carrier.

Введение

Ванкомицин (ВНЦ) представляет собой времязависимый трициклический гликопептидный антибиотик с длительным бактерицидным эффектом, с преимущественной активностью в отношении аэробных грамположительных бактерий, таких как стафилококк, стрептококк, энтерококк [1, 2]. Достаточно часто данный антибиотик относят к, так называемым, «последним средствам защиты» в лечении тяжелых воспалитель-

ных процессов, поскольку ряд возбудителей инфекционных заболеваний проявляют резистентность к антибиотикам других классов (бета-лактамов, аминогликозидов, макролидов, рифамицинов и др.). [3]. Особенностью ВНЦ является то, что он имеет узкое терапевтическое окно (эффективная концентрация близка к токсической). Недостаточная концентрация препарата может приводить к развитию бактериальной резистентности, а введение слишком высокой дозы антибиотика чревато серьезными неблагоприят-

ятными воздействиями на организм человека, такими как нефротоксичность, ототоксичность, гипотония, флебит, реакции гиперчувствительности и др. [4]. Поэтому разработка новых систем доставки ВНЦ, позволяющих контролируемо высвобождать его в определенных пораженных тканях и органах организма человека, является актуальной задачей биомедицины и фармацевтических технологий.

Перспективным материалов для создания контролируемых систем доставки биологически активных веществ могут выступать наночастицы, полученные на основе полиэлектролитных комплексов (ПЭК) природных полиэлектролитов. Нанометровый размер таких полимерных частиц и определенное соотношение их поверхности к объему способствуют усилению функциональности их поверхности [5-8]. Особая структура наночастиц ПЭК обеспечивает их высокую емкость по отношению к лекарственным веществам, быстрое начальное проникновение к очагу воспаления и пролонгированное высвобождение. Биосовместимые, нетоксичные и биоразлагаемые наночастицы хитозана (ХТЗ) представляют особый интерес, поскольку данный природный полисахарид сочетает в себе антимикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, гемостатическую активность и способность стимулировать регенерацию тканей. Катионная природа функциональных групп хитозана обуславливает его растворимость в разбавленных растворах кислот и комплексообразующую способность по отношению к лекарственным средствам и полиэлектролитам анионной природы [9-11]. Среди полианионных полисахаридов своими ценными для биомедицинского применения качествами выделяется каррагинан (КРГ) – высокомолекулярный линейный полисахарид, получаемый из красных водорослей и имеющий в своем составе сильные сульфатные группы [12, 13]. Особенности механизма образования ПЭК делают данные полимерные системы высоко чувствительными к различным внешним факторам (температура, pH раствора, состав среды), что позволяет относить их к «smart» материалам и использовать для получения стимул-чувствительных носителей биологически активных веществ.

В связи с вышеизложенным, целью данной работы являлось получение полиэлектролитных комплексов хитозана и каррагинана, имеющих нанометровый диапазон размеров, для их применение в качестве биосовместимых систем доставки антибиотика ванкомицина при парентеральном пути введения. Полученные полимерные носители должны обеспечивать пролонгированное высвобождение биологически активного вещества в среды, имитирующие физиологические жидкости организма человека, для поддержания его эффективной концентрации.

Экспериментальная часть

Полимерными объектами исследования являлись образцы природных полисахаридов. Катионным полиэлектролитом выступал аминополисахарид хитозан (ММ 38700, степень деацетилирования 80% (ЗАО «Биопрогресс»)). В качестве анионного полиэлектролита применяли к-каррагинан (ММ 400000, «Molecu-

larmeal»), содержащий сульфатные группы. Лекарственный препарат ВНЦ использовали в виде порошка для приготовления раствора для инъекций (торговое название – «Ванкомицин эльфа», «Эльфа Лабораториз») без дополнительной очистки. Структурные формулы объектов исследования приведены на рис. 1.

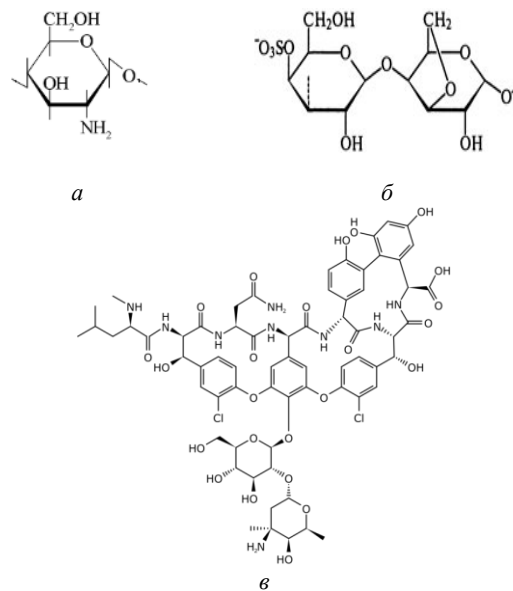


Рис. 1 – Структура звеньев макромолекул хитозана (а), каппа-каррагинана (б) и молекулы ванкомицина (в)

Fig. 1 – Structure of links of macromolecules of chitosan (a), kappa-carrageenan (b) and vancomycin molecule (c)

Для получения частиц ПЭК ХТЗ–КРГ смешивали водные растворы ХТЗ и КРГ с концентрацией 0,01 в различных объемных соотношениях $V_{\text{КРГ}}/V_{\text{ХТЗ}}$. Смеси перемешивали на магнитной мешалке в течение 30 минут со скоростью 800 об/мин. Отделение частиц ПЭК от непрореагировавших полимеров проводили центрифугированием (7000 об/мин) в течение 10 минут. Состав смесей полиэлектролитов выражали в виде отношения мольных концентраций к-каррагинана и хитозана $Z = [\text{КРГ}] : [\text{ХТЗ}]$. Для получения комплексов ХТЗ–КРГ с иммобилизованным ВНЦ, его раствор предварительно добавляли в раствор КРГ до смешения с ХТЗ.

Средний размер анализируемых частиц и ζ-потенциал их поверхности определяли методом динамического рассеяния света на анализаторе размера частиц серии Zetasizer Nano-ZS («Malvern Instruments Ltd.»), оснащенный гелий-неоновым лазером (633 нм, 4 мВт). Угол светорассеяния составлял 173°. При анализе автокорреляционной функции использовали приближение твердых сферических частиц. Определение ζ-потенциала в водных системах проводили методом электрофоретического рассеяния света с применением технологии МЗ-PALS. Перед выполнением измерений образцы фильтровали через фильтры Millipore с мембраной Durapore PVDF и диаметром пор 0,45 мкм. Ошибки измерений размера и ζ-потенциала составили ±2% и ±0,12 мВ соответственно.

Спектры поглощения растворов ВНЦ и ПЭК с иммобилизованным антибиотиком получали на сканирующем двухлучевом спектрофотометре «Lambda 35» («Perkin Elmer Instrumental») в кварцевых кюветах объемом 3 см³. Кювету сравнения заполняли дистиллированной водой. Интервал длин волн составлял 300–700 нм. Обработку спектров проводили при помощи программного обеспечения UV WinLab.

ИК-спектры исходных образцов полиэлектролитов и комплекса ХТЗ–КРГ с иммобилизованным ВНЦ записывали с помощью Фурье-спектрометра ALPHA-T S/N 102706 («Bruker») в диапазоне 4000–375 см⁻¹ с разрешением 4 см⁻¹. Образцы готовили в таблетках с КВг. Отнесение характеристических полос проводили по справочным материалам [14].

Для изучения морфологии полученных частиц использовали сканирующую электронную микроскопию (СЭМ). Лиофильно высушенные («Martin Christ») образцы исследовали на сканирующем электронном микроскопе Merlin («Carl Zeiss»).

Эффективность иммобилизации ВНЦ на частицах ПЭК оценивали по разности исходного количества лекарственного вещества, взятого для включения в ПЭК, и равновесного количества антибиотика. Кинетику высвобождения ВНЦ из частиц комплекса ХТЗ–КРГ изучали спектрофотометрически в условиях *in vitro* при температуре 37°C. В качестве приемных сред использовали воду и трис-буфер (pH 7.4). Выход лекарственного вещества из частиц ПЭК определяли по отношению количества лекарственного средства m_t , высвободившегося из носителя к моменту времени t , и равновесного количества ВНЦ m_∞ :

$$Q = \frac{m_t}{m_\infty} \times 100. \quad (1)$$

Количество ВНЦ, высвободившегося из частиц ПЭК ХТЗ–КРГ в приемную среду, рассчитывали по величине оптической плотности раствора при длине волны 280 нм с использованием предварительно полученной калибровочной зависимости.

Предел обнаружения (ПО) и предел количественного определения (ПКО) ВНЦ рассчитывали по величине стандартного отклонения сигнала и угловому коэффициенту калибровочного графика оптической плотности A от концентрации ВНЦ по уравнениям [15]:

$$ПО = 3,3 \cdot S / b, \quad (2)$$

$$ПКО = 10 \cdot S / b, \quad (3)$$

где S – стандартное отклонение аналитического сигнала; b – коэффициент чувствительности, представляющий собой отношение аналитического сигнала к определяемой величине (тангенс угла наклона калибровочной зависимости).

Коэффициенты диффузии ВНЦ в частицах ПЭК находили в рамках II закона Фика при $t = t_{1/2}$, т.е. в момент, когда m_t достигало половины равновесной величины m_∞ [16]:

$$D = \frac{0,25\pi^2}{16t_{1/2}}. \quad (4)$$

Анализ механизма высвобождения ВНЦ из полимерного носителя проводили в рамках математической модели Корсмейера-Пеппаса [17], которую можно описать уравнением:

$$m_t/m_\infty = kt^n, \quad (5)$$

где k – константа, связанная с параметрами взаимодействия полимер–диффундирующее вещество; n – показатель, характеризующий механизм переноса вещества.

Результаты и их обсуждение

Движущей силой образования ПЭК являются кооперативные электростатические взаимодействия между противоположно заряженными группами макромолекул полиэлектролитов. Множественность этих связей, а также дополнительная стабилизация гидрофобными и водородными связями обуславливают высокую устойчивость данных систем [18, 19]. В проведенных ранее исследованиях методами кондуктометрии и динамического рассеяния света было изучено комплексообразование ХТЗ с к-каррагинаном в водных растворах [11, 20]. Взаимодействие слабого катионного полиэлектролита ХТЗ с сильным анионным сульфатированным полисахаридом КРГ осуществляется за счет образования солевых связей между протонированными аминогруппами и сульфатными группами. Образование ПЭК ХТЗ–КРГ сопровождалось снижением удельной электропроводимости смешанных растворов полимеров за счет компенсации зарядов полиэлектролитов и, соответственно, электрокинетического потенциала частиц.

Как видно из таблицы 1, в водных средах ζ -потенциал макромолекул ХТЗ имеет положительное значение, что объясняется зарядом протонированных аминогрупп. При эквимольном соотношении концентрации полиэлектролитов в системе ([КРГ] : [ХТЗ] = 1 : 1) образуются частицы ПЭК с диаметром 134 нм. Добавление анионного полиэлектролита КРГ приводит к уменьшению ζ -потенциала частиц. Однако отмечается сохранение положительного электрокинетического потенциала частиц, что свидетельствует о преобладании поликатиона ХТЗ в составе комплекса. Электростатическое связывание макромолекул полиэлектролитов приводит к гидрофобизации частиц ПЭК и увеличению их размеров, что указывает на процесс ассоциации частиц.

Иммобилизация ВНЦ на частицах ПЭК оказывает сложное влияние на размер и ζ -потенциал полученных комплексов. Сначала размер частиц ПЭК увеличивается, но введение большего количества антибиотика не приводит к заметным изменениям размеров комплекса. ζ -потенциал также меняется незначительно. В целом, можно сделать вывод о том, что иммобилизация лекарственного вещества на частицах ПЭК ХТЗ–КРГ не сопровождается заметными изменениями их коллоидно-химических характеристик. Эффективность иммобилизации ВНЦ на наночастицах составила 95–97 %.

Таблица 1 – Средний размер и ζ -потенциал частиц ПЭК ХТЗ–КРГ в присутствии ванкомицина

Table 1 – Average size and ζ -potential of PEC CTZ-CRG particles in the presence of vancomycin

Состав системы	Средний размер частиц d, нм	ζ-потенциал, мВ
ХТЗ	130,0	30,1
ПЭК*	134,2	18,3
ПЭК+0,1 мл ВНЦ	181,1	14,2
ПЭК+0,2 мл ВНЦ	186,3	15,9
ПЭК +0,3 мл ВНЦ	180,4	16,1
ПЭК+0,5 мл ВНЦ	182,8	18,0

* Состав ПЭК – [КРГ] : [ХТЗ] = 1 : 1

Микрофотографии, полученные методом сканирующей электронной микроскопии, подтверждают нанометровый диапазон размера исходных частиц комплексов ХТЗ–КРГ и комплексов с иммобилизованным ВНЦ (рис. 2 а и 2 б).

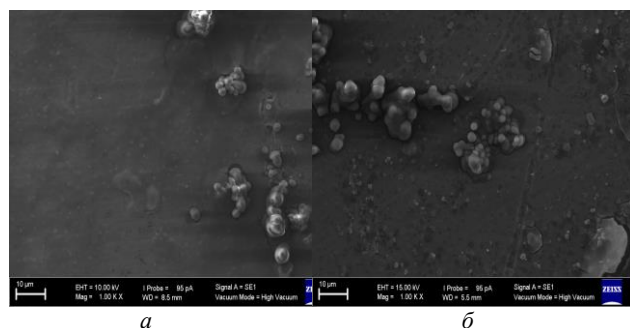


Рис. 2 – СЭМ-изображения частиц ПЭК ХТЗ–КРГ (а) и частиц ПЭК ХТЗ–КРГ с иммобилизованным ванкомицином (б)

Fig. 2 – SEM images of CTZ-CRG PEC particles (a) and CTZ-CRG PEC particles with immobilized vancomycin (b)

На образование межмолекулярных связей между ХТЗ и КРГ в процессе их комплексообразования указывают данные ИК-спектроскопии. В спектрах электролитов присутствуют характерные полосы поглощения, отражающие структуру их макромолекул. Сравнительный анализ спектров исходных образцов полимеров и продукта их взаимодействия показал изменение интенсивностей полос поглощения, относящихся к их ионогенным группам (протонированные аминогруппы ХТЗ (1525 см^{-1}) и сульфатные группы (1252 см^{-1}) КРГ), что служит доказательством их электростатического взаимодействия в процессе формирования ПЭК.

ИК-спектр ВНЦ отражает его сложную структуру, характерную для гликопептидов, содержащих углеводные фрагменты, ковалентно связанные с боковыми цепями аминокислотных остатков. В его спектре отмечаются интенсивные колебания, присущие аминокислотам и углеводам: $\nu_{\text{O-H}}$, $\nu_{\text{N-H}}$ ($3700\text{--}3000\text{ см}^{-1}$ с максимумом при 3391 см^{-1}), $\nu_{\text{C-H}}$ ($3000\text{--}2800\text{ см}^{-1}$), $\delta_{\text{N-H}} + \nu_{\text{C-N}}$ («Амид II» в пептидах, 1661 см^{-1}), $\nu_{\text{C-C}}$ ароматического кольца (1502 см^{-1}), $\nu_{\text{C=O}}$ карбоксилат-аниона (1412 см^{-1}), $\delta_{\text{O-H}}$ в фенольной группе (1231 см^{-1}), $\nu_{\text{C-C}}$, $\nu_{\text{C-O}}$ пиранозных колец ($1200\text{--}1000\text{ см}^{-1}$).

В ИК-спектрах наночастиц ПЭК с иммобилизованным антибиотиком наблюдается полоса поглощения в диапазоне $1650\text{--}1660\text{ см}^{-1}$, отнесенная к деформационным колебаниям связей N–H в пептидах («Аминокислотная полоса I»). Появление в спектре новой полосы при 1234 см^{-1} , которая была отнесена нами к фенольным гидроксилам ВНЦ, указывает на его включение в ПЭК полисахаридов. Обращает также на себя внимание увеличение интенсивности и выраженный сдвиг полосы поглощения в области валентных колебаний O–H- и N–H-связей ($3391\rightarrow 3418\text{ см}^{-1}$), что может служить косвенным доказательством взаимодействия функциональных групп компонентов этой сложной системы посредством водородных связей.

Исследование оптических характеристик водных растворов ВНЦ показало наличие характерного широкого пика поглощения при 270-290 нм с $\lambda_{\text{max}} = 280$ нм (рис. 3). При введении в раствор лекарственного вещества добавок ПЭК ($[\text{КРГ}] : [\text{ХТЗ}] = 1 : 1$) наблюдается сохранение контура спектра поглощения, но отмечается гиперхромный эффект для всех исследованных концентраций ВНЦ.

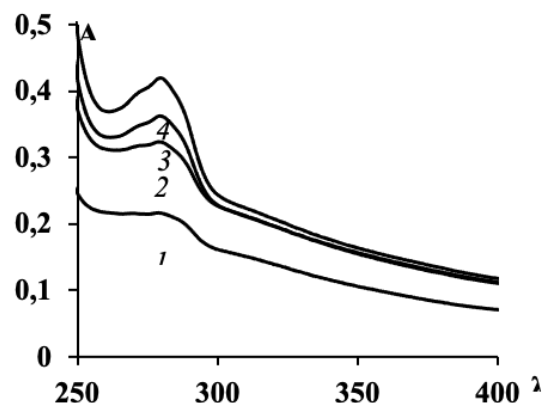


Рис. 3 – Спектры поглощения водных растворов ванкомицина различной концентрации в присутствии ПЭК ХТЗ–КРГ: 1 – 20; 2 – 30; 3 – 40; 4 – 50 мкг/мл

Fig. 3 – Absorption spectra of aqueous solutions of vancomycin of different concentrations in the presence of PEC CTZ-CRG: 1 - 20; 2 - 30; 3 - 40; 4 - 50 µg/mg

Высвобождение ванкомицина из полученных наночастиц ПЭК ХТЗ–КРГ контролировали спектрофотометрически в УФ-диапазоне. Предварительно, наряду с исследованием оптических свойств водных растворов ВНЦ, были получены спектры поглощения его растворов в трис-буфере, имитирующим физиологические жидкости в организме человека. Как для водных растворов антибиотика, так и растворов вещества в трис-буфере смещения максимумов поглощения с увеличением концентрации ВНЦ не обнаружено. Линейный характер зависимости оптической плотности от концентрации антибиотика сохраняется в интервале концентраций $25 \div 500$ мкг/мл для обеих сред.

По полученным зависимостям оптической плотности растворов ВНЦ от его концентрации была

проведена частичная валидация методики количественного обнаружения данного лекарственного вещества методом спектрофотометрии. Предел обнаружения и предел количественного определения ВНЦ рассчитывали по уравнениям 2 и 3. Результаты статистической обработки зависимостей оптической плотности приведены в таблице 2. Значения ПО и ПКО ВНЦ, рассчитанные с использованием данного подхода, позволяют оценивать концентрацию высвободившегося из полимерных систем доставки ванкомицина в используемые приемные среды.

Таблица 2 – Результаты частичной валидации количественного определения ванкомицина по данным УФ-спектрофотометрии

Table 2 – Results of partial validation of vancomycin quantification by UV spectrophotometry data

Приемная среда	Коэффициент корреляции	ПО, мкг/мл	ПКО, мкг/мл
Вода	0,999	5,18	15,7
Трис-буфер	0,998	11,8	35,4

На заключительном этапе работы изучали кинетику высвобождения ВНЦ из наночастиц полиэлектролитного комплекса ХТЗ–КРГ в условиях *in vitro* с использованием в качестве приемной среды воды и трис-буфера (рис. 4). Как видно из рисунка, высвобождение 50 % ВНЦ из частиц ПЭК в водную среду происходит за 30 мин, высвобождение более 70 % антибиотика отмечается за 1 час. Трис-буфер является буферным раствором, содержащим различные соли, поэтому он достаточно часто применяется при изучении кинетических закономерностей высвобождения в качестве приемной среды, имитирующей кровь человека. При проведении экспериментов по высвобождению с использованием трис-буфера отмечается существенное замедление скорости выхода лекарственного вещества из наночастиц ПЭК по сравнению с водной средой.

Для прогнозирования профилей высвобождения антибиотика ВНЦ из наночастиц ПЭК проводили анализ его механизма. Интерпретация кинетических данных высвобождения лекарственных веществ из полимерных носителей осложняется тем, что диффузия низкомолекулярного вещества протекает одновременно с изменениями, происходящими с самой полимерной матрицей в приемной среде. Это может быть растворение, набухание и, в отдельных случаях, деструкция полимерной системы доставки [21].

Поэтому для проведения анализа механизма высвобождения ВНЦ из частиц ПЭК была выбрана математическая модель Корсмейера-Пеппаса, как модель наиболее адекватно описывающая весь комплекс процессов, происходящих при попадании системы доставки в физиологическую жидкость. В данной модели механизм переноса низкомолекулярного вещества из полимерного носителя отражает показатель n , который был определен согласно уравнению 5 (таблица 3). В таблице также представлены коэффициенты диффузии ВНЦ, характеризующие его высвобождение из частиц комплекса ХТЗ–КРГ в приемные среды.

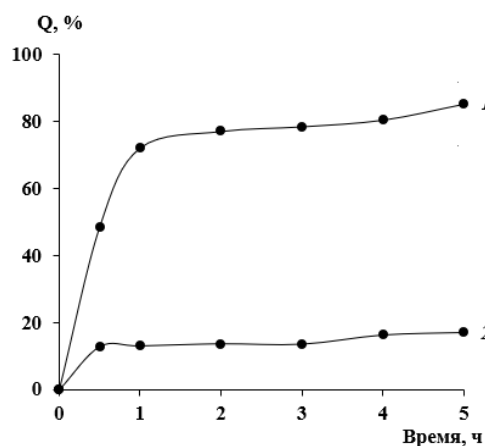


Рис. 4 – Кинетические кривые высвобождения ванкомицина из наночастиц ПЭК ХТЗ–КРГ в приемную среду: 1 – вода; 2 – трис-буфер

Fig. 4 – Kinetic curves of vancomycin release from PEC CTZ-CRG nanoparticles into the receiving medium: 1 - water; 2 - Tris-buffer

Таблица 3 – Параметры высвобождения ванкомицина из наночастиц ПЭК ХТЗ–КРГ в приемные среды

Table 3 – Parameters of vancomycin release from PEC CTZ-CRG nanoparticles into receiving media

Вода		Трис-буфер	
n	$D \times 10^7, \text{см}^2/\text{с}$	n	$D \times 10^7, \text{см}^2/\text{с}$
0,783	1,81	0,484	1,23

Анализ результатов проводился путем сравнения полученных нами значений показателя n со значениями, приведенными в литературных источниках (см. таблицу 4), в предположении, что наночастицы ПЭК имеют форму сферы.

Как видно из таблицы 4, значение показателя n лежит в интервале $0,43 \div 0,85$ для обеих приемных сред, что указывает на аномальное высвобождение антибиотика из наночастиц ПЭК (нефиковскую кинетику, соответствующую одновременной диффузии лекарственного вещества и релаксации полимерного носителя). Коэффициент диффузии ВНЦ в приемной среде трис-буфер имеет меньшее значение по сравнению с водой, что согласуется с кинетическими кривыми высвобождения.

Таблица 4 – Показатель степени n в уравнении Корсмейера-Пеппаса и механизм высвобождения биологически активного вещества из полимерных частиц сферической формы [17]

Table 4 – Degree n in the Korsmeyer-Peppas equation and the mechanism of bioactive substance release from polymeric particles of spherical shape [17]

Показатель n	Механизм высвобождения
0,43	Диффузия Фика
$0,43 < n < 0,85$	Аномальный транспорт
$\geq 0,85$	Case-II транспорт

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения наноразмерных частиц полиэлектролитных комплексов хитозана с к-каррагинаном в качестве биосовместимых полимерных носителей для антибиотика ванкомицина. Разработанные системы доставки обеспечивают высокую эффективность инкапсулирования и пролонгированное высвобождение биологически активного вещества в среде, имитирующие кровь человека.

Литература

1. B.A. Cunha, *Med. Clin. N. Am.*, **79**, 817-831 (1995).
2. S.V. Shilova, D.O. Sagdeev, G.M. Mirgaleev, K.A. Romanova, Y.G. Galyametdinov, *Phys. Scr.*, **100**, 3, ID: 035906 (2025).
3. S. Elyasi, H. Khalili, S. Dashti-Khavidak, A. Mohammadpour, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **68**, 1243-1255 (2012).
4. F.R. Bruniera, F.M. Ferreira, L.R.M. Saviolli, M.R. Bacci, D. Feder, M. Pedreira, M.A.S. Peterlini, L. Azzalis, V.B.C. Junqueira, F.L. Fonseca, *Eur. Rev. Med. Pharm. Sci.*, **19**, 694-700 (2015).
5. T. Price, K. Chelani, J. Bouillard, S. Calaminus, *iScience*, **5**, 24-29 (2021).
6. J.K. Patra, G. Das, L.F. Fraceto, E.V.R. Campos, M.D.P. Rodriguez-Torres, L.S. Acosta-Torres, H.S. Shin, *J. Nanobiotechnology*, **16**, 1, 1-33 (2018).
7. V.M. Shamilov, *SOCAR Proceedings*, **3**, 90-107 (2020).
8. D. Yuan, P. Wang, L. Yang, J.L. Quimby, Y.P. Sun, *Exp. Biol. Med.*, **247**, 4, 300-309 (2022).
9. L. Zhao, Y. Wang, X. Zhao, Y. Deng, Y. Xia, *Polymers*, **11**, ID: 1731 (2019).
10. S.V. Shilova, G.M. Mirgaleev, K.A. Romanova, Y.G. Galyametdinov, *Biopolymers*, ID: 23555 (2023).
11. G.M. Mirgaleev, S.V. Shilova, V.P. Barabanov, *Herald of Technological university*, **26**, 11, 37-41 (2023).
12. Y. Wang, Y. Liu, L. Zhao, L. Sun, X. Zhao, Y. Xia, *J. Materials Sci.*, **56**, 1272-1285 (2021).
13. A.M. Villalba-Rodríguez, A.M. Villalba-Rodríguez, R.B. González-González, M. Martínez-Ruiz, E.A. Flores-Contreras, M.F. Cárdenas-Alcaide, H.M.N. Iqbal, R. Parra-Saldivar, *Marine Drugs*, **20**, 12, ID: 782 (2022).
14. Б.Н. Тарасевич. ИК-спектры основных классов органических соединений. Справочные материалы. М.: МГУ, 14-27 (2012).
15. A.A. Vizer, E.A. Ivanovskaya, A.V. Ligostaev, *J. Siberian Medical Sci.*, **1**, 73-80 (2021).
16. J. Crank. The mathematics of diffusion, Oxford: Clarendon Press, 167-213 (1975).
17. P.L. Ritger, N.A. Peppas, *J. Control. Release*, **5**, 1, 23-36 (1987).
18. М.А. Краюхина, Н.А. Самойлова, И.А. Ямсков, *Успехи химии*, **77**, 9, 854-869 (2008).
19. R.F.N. Quadrado, A.R. Fajardo, *Arab. J. Chem.*, **13**, 1, 2183-2194 (2020).
20. Г.М. Миргалеев, С.В. Шилова, *Коллоидный журнал*, **86**, 3, 379-389 (2024).
21. E.I. Kulish, A.S. Shurshina, S.V. Kolesov, *Polym. Sci. Ser. A*, **56**, 3, 289-295 (2014).

References

1. B.A. Cunha, *Med. Clin. N. Am.*, **79**, 817-831 (1995).
2. S.V. Shilova, D.O. Sagdeev, G.M. Mirgaleev, K.A. Romanova, Y.G. Galyametdinov, *Phys. Scr.*, **100**, 3, ID: 035906 (2025).
3. S. Elyasi, H. Khalili, S. Dashti-Khavidak, A. Mohammadpour, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **68**, 1243-1255 (2012).
4. F.R. Bruniera, F. M. Ferreira, L. R. M. Saviolli, M. R. Bacci, D. Feder, M. Pedreira, M.A.S. Peterlini, L. Azzalis, V.B.C. Junqueira, F.L. Fonseca, *Eur. Rev. Med. Pharm. Sci.*, **19**, 694-700 (2015).
5. T. Price, K. Chelani, J. Bouillard, S. Calaminus, *iScience*, **5**, 24-29 (2021).
6. J.K. Patra, G. Das, L.F. Fraceto, E.V.R. Campos, M.D.P. Rodriguez-Torres, L.S. Acosta-Torres, H.S. Shin, *J. Nanobiotechnology*, **16**, 1, 1-33 (2018).
7. V.M. Shamilov, *SOCAR Proceedings*, **3**, 90-107 (2020).
8. D. Yuan, P. Wang, L. Yang, J.L. Quimby, Y.P. Sun, *Exp. Biol. Med.*, **247**, 4, 300-309 (2022).
9. L. Zhao, Y. Wang, X. Zhao, Y. Deng, Y. Xia, *Polymers*, **11**, ID: 1731 (2019).
10. S.V. Shilova, G.M. Mirgaleev, K.A. Romanova, Y.G. Galyametdinov, *Biopolymers*, ID: 23555 (2023).
11. G.M. Mirgaleev, S.V. Shilova, V.P. Barabanov, *Herald of Technological university*, **26**, 11, 37-41 (2023).
12. Y. Wang, Y. Liu, L. Zhao, L. Sun, X. Zhao, Y. Xia, *J. Materials Sci.*, **56**, 1272-1285 (2021).
13. A.M. Villalba-Rodríguez, A. M. Villalba-Rodríguez, R. B. González-González, M. Martínez-Ruiz, E.A. Flores-Contreras, M.F. Cárdenas-Alcaide, H.M.N. Iqbal, R. Parra-Saldivar, *Marine Drugs*, **20**, 12, ID: 782 (2022).
14. B.N. Tarasevich. IR spectra of the main classes of organic compounds. Reference materials. M.: MGU, 14-27 (2012).
15. A.A. Vizer, E.A. Ivanovskaya, A.V. Ligostaev, *J. Siberian Medical Sci.*, **1**, 73-80 (2021).
16. J. Crank. The mathematics of diffusion, Oxford: Clarendon Press, 167-213 (1975).
17. P.L. Ritger, N. A. Peppas, *J. Control. Release*, **5**, 1, 23-36 (1987).
18. M.A. Krayukhina, N.A. Samoylova, I.A. Yamskov, *Uspekhi Khimii*, **77**, 9, 854-869 (2008).
19. R.F.N. Quadrado, A.R. Fajardo, *Arab. J. Chem.*, **13**, 1, 2183-2194 (2020).
20. G.M. Mirgaleev, S.V. Shilova, *Russian Colloid Journal*, **86**, 3, 379-389 (2024).
21. E.I. Kulish, A.S. Shurshina, S.V. Kolesov, *Polym. Sci. Ser. A*, **56**, 3, 289-295 (2014).

© Г. М. Миргалеев – аспирант кафедры Физической и коллоидной химии (ФКХ), Казанский национальный исследовательский технологический университет (КНИТУ), Казань, Россия, combat9713@mail.ru; С. В. Шилова – д-р. хим. наук, проф. Кафедры ФКХ, КНИТУ, s_shilova74@mail.ru; В. П. Барабанов – д-р. хим. наук, проф. Кафедры ФКХ, КНИТУ, phys-col-chem@mail.ru.

© G. M. Mirgaleev – PhD-student, Department of Physical and Colloid Chemistry (PCC), Kazan national research Technological University (KNRTU), Kazan, Russia, combat9713@mail.ru; S. V. Shilova – Doctor of Sciences (Chemical Sci.), Professor, the PCC department, KNRTU, s_shilova74@mail.ru; V. P. Barabanov – Doctor of Sciences (Chemical Sci.), Professor, the PCC department, KNRTU, phys-col-chem@mail.ru.

Дата поступления рукописи в редакцию – 14.02.25.

Дата принятия рукописи в печать – 22.03.25.