

А. Л. Иорданский, Е. Л. Иванцова, Р. Ю. Косенко,
Ю. Н. Зернова, С. З. Роговина, А. Г. Филатова,
К. З. Гумаргалиева, С. Н. Русанова, О. В. Стоянов, Г. Е. Заиков

ДИФфуЗИОННЫЕ И СТРУКТУРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИГИДРОКСИБУТИРАТА И ХИТОЗАНА

ДЛЯ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ. ЧАСТЬ 3

Ключевые слова: диффузия, структура, композиции, хитозан, поли(3-гидроксибутират), транспорт лекарств.

Исследованы структурные характеристики композиций на основе поли(3-гидроксибутирата) и хитозана, содержащих рифампицин. Установлен механизм и кинетические особенности десорбции лекарственных веществ из полимерных пленок. Предложена обобщенная схема процесса направленного транспорта лекарственных веществ.

Keywords: diffusion, structure, compositions, chitosan, poly(3-hydroxybutyrate), transport of drugs.

The structural characteristics of the compositions on the basis of poly(3-hydroxybutyrate) and chitosan, containing rifampicin, were investigated. The mechanism and kinetic peculiarities of the medicinal substances desorption from polymeric films were set. A generalized diagram of the process of a directed transport of medicinal substances was offered.

Введение

В настоящее время для создания конструктивных и функциональных материалов, способных к биоразложению, используют три группы наиболее перспективных природных полимеров: поли- α -оксикислоты (полилактид и его сополимеры), поли- β -оксиалканоаты (поли-3-гидроксибутират [ПГБ] и его производные), а также полисахариды (хитин, хитозан, целлюлоза и т.п.). Преимуществом ПГБ, хитозана и т.п. по сравнению с традиционными синтетическими материалами являются: независимость от нефтегазовых ресурсов, практически неограниченное воспроизводство в природе, а также экологическая и биологическая безопасность [1-5].

ПГБ находит широкое применение в качестве модельного объекта физики кристаллического состояния и научно-прикладных разработок при создании селективных барьерных материалов для биоразлагаемых упаковок, а также в клеточной инженерии и при создании нового поколения терапевтических систем для направленного транспорта лекарственных веществ (ЛВ). С целью улучшения механических характеристик ПГБ, его модификацию проводят двумя разными способами: на биотехнологическом уровне - путем сополимеризации ПГБ с мономерами 3-гидроксивалерата, 3-гидроксиоктаноата и т.п. или получая смесевые композиции с другими материалами [6-8]. Разработка процедуры его смешения с хитозаном (ХТ) имеет определенные преимущества, т.к. полученные композиции полностью биоразлагаются до нетоксичных продуктов (H_2O , CO_2), т.е. экологически безопасны. Они биосовместимы, и, как показывают данные исследования, имеют широкие перспективы в качестве матриц для адресной и пролонгированной доставки инкапсулированных ЛВ в медицине. Ранее нами были представлены результаты исследований морфологии пленок поли(3-гидроксибутирата), равновесной сорбции воды и подвижности рифампицина

(РФП) в исследованных пленках, а также кинетики высвобождения рифампицина из них [9-10].

Объекты и методы исследования

В работе использовали природный биоразлагаемый полимер полигидроксибутират, полученный микробиологическим синтезом компанией BIOMER® (Германия), серия 16F: белый мелкодисперсный порошок, $MM_{ПГБ} = 2,06 \cdot 10^5$ г/моль, $d = 1,248$ г/см³, $T_{пл} = 177$ °С, степень кристалличности 75 %. Неплавкий полисахарид хитозан (компания «Биопрогресс», г.Щелково): мелкодисперсный порошок, $MM_{ХТ} = 4,4 \cdot 10^5$ г/моль, степень деацетилирования 82,3 %.

В качестве лекарственного компонента использован антибиотик широкого спектра действия рифампицин (РФП).

При получении пленок методом полива использовали следующие растворители: для ПГБ - $CHCl_3$ и диоксан марки ЧДА (ЗАО «Экос-1», РФ), для ХТ - CH_3COOH марки ЧДА. В связи с необходимостью введения РФП в пленки была предварительно проверена стабильность РФП в этих растворителях.

Были получены и изучены образцы пленок трех типов:

1. полимерные пленки исходного ПГБ с инкапсулированным лекарственным веществом РФП.
2. Композиционные пленки ПГБ и хитозана.
3. Композиционные пленки ПГБ и хитозана с инкапсулированным в них РФП.

При получении пленок ПГБ, содержащих различное количество ЛВ, методом полива на стеклянной подложке использовали хлороформ как совместный растворитель для ЛВ и ПГБ. Содержание воды в пленках ПГБ с различным количеством РФП измеряли на кварцевых весах Мак-Бена или аналитических весах с точностью $\pm 0,1$ мг. В качестве суммарной концентрации ЛВ принимали загрузочную концентрацию РФП. Модельная среда: фос-

форнокислый буферный раствор (KH_2PO_4 : Na_2HPO_4) с общей концентрацией 0,05 М («Хим-мед», Россия), рН 6,86. Концентрацию РФП в пленках варьировали в пределах 2,5 - 15%.

Для получения смесевых композиций ПГБ-хитозан с антибиотиком РФП нами были разработаны оригинальные методики, которые позволяют получить смесевые пленки с содержанием ПГБ от 10 - 90 мас. %.

*Метод А: для содержания ПГБ в смеси
60-90масс. %*

Прессованную пленку ПГБ растворяли в CHCl_3 . В полученный раствор вводили хитозан в виде порошка и затем при интенсивном перемешивании в полученную эмульсию по каплям прибавляли раствор рифампицина в хлороформе. Доля введенного РФП не превышала 10%.

*Метод Б: для содержания ПГБ в смеси
10-50масс. %*

Пленки ПГБ-хитозан готовили путем смешения раствора хитозана в водно-кислых средах и раствора ПГБ в диоксане. После формирования и удаления растворителей пленки вакуумировали до постоянного веса. Рифампицин сорбировали полученными смесевыми пленками из его насыщенного раствора в фосфатном буфере.

Структурно-морфологические особенности композиций на микро- и наноуровнях (формирование водородных связей, анизотропия и гетерогенность матрицы, ее кристалличность) выясняли с помощью электронных микрофотографий регистрацией вторичных электронов с низкой энергией на сканирующем электронном микроскопе фирмы «JEOL» марки JSM-6510LV.

Исследования по термоанализу наших пленочных композиций проводили на дифференциальном сканирующем калориметре DSC – 60 («Shimadzu», Япония) Научно-образовательного центра полимерных материалов ВятГУ. Испытания образцов проводили со скоростью сканирования 10 град./мин.

Результаты и их обсуждение

Характеристика структуры смесевых композиций ПГБ-ХТ с помощью методов электронной микроскопии (СЭМ) и ДСК

Предполагая изменения структуры и кристалличности при введении в систему полимерного компонента – хитозана, методами СЭМ, ДСК и ИКС нами был исследован ряд смесевых композиций ПГБ-ХТ с различным соотношением компонентов ПГБ-ХТ от 10 до 60 мас. % ПГБ.

На рисунках 1 и 2 в качестве примера приведены термограммы индивидуального поли-3-гидроксibuтирата, а также смесевой композиции ПГБ с хитозаном.

Термограмма исходного ПГБ (рис. 1) в области температуры плавления (140 – 185°C) имеет 2 эндотермических максимума: высокотемпературный пик (174,4°C) принадлежит плавлению хорошо организованной кристаллической структуры, а низко-

температурный пик в области 157,5°C относится к плавлению менее совершенной кристаллической структуры. При образовании смесевой композиции ПГБ-ХТ термограммы (рис. 2) сохраняют максимумы, характерные для каждого индивидуально компонента, с некоторым сдвигом в область более низких температур. Следует также отметить, что бимодальная форма пика плавления ПГБ переходит в одиночный максимум, что косвенно свидетельствует о слиянии двух форм кристаллического состояния ПГБ. Более того, для всех смесевых пленок наблюдается снижение температуры плавления ПГБ по сравнению с чистым ПГБ, примерно на 4-5°C.

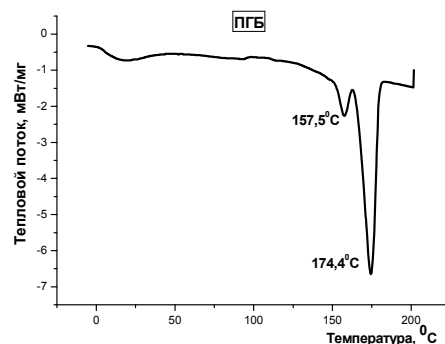
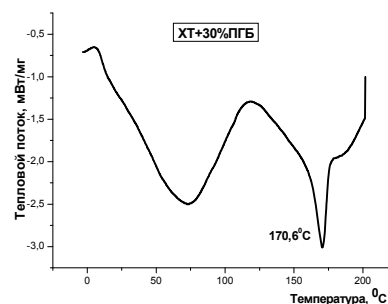
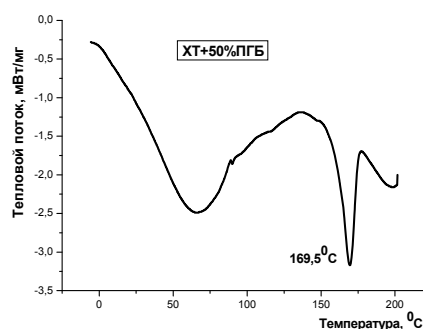


Рис. 1 - Термограмма нагрева индивидуального поли-3-гидроксibuтирата



а



б

Рис. 2 - Термограммы нагрева смесевых композиций ПГБ с хитозаном

Для определения кристалличности наших образцов графическим методом мы определяли площадь под кривой пика плавления. Показано, что степень кристалличности ПГБ в системе имеет экстремальную зависимость (рис. 3) с хорошо выра-

женным минимумом в области тех же составов ПГБ, где методом СЭМ наблюдается расслоение системы на фазы индивидуальных полимеров. Вычисленные значения степени кристалличности ПГБ для разных смесевых композиций представлены в табл. 1.

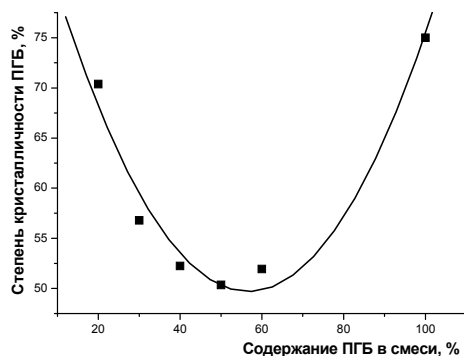


Рис. 3 - Зависимость степени кристалличности ПГБ в смеси с хитозаном от его процентного содержания

Таблица 1 - Значения площади пика и кристалличности ПГБ для смесевых композиций с различным содержанием ПГБ

Содержание ПГБ, %	Нормированная площадь пика, S	Кристалличность, %
10	6,95	-
20	8,22	70,4
30	9,95	56,8
40	12,2	52,2
50	14,7	50,3
60	18,2	51,9
100	43,8	75
Пересчет на 100% кристалличности ПГБ	58,4	

Для всех смесевых пленок в интервале соотношений ПГБ-ХТ 10-60% наблюдается снижение температуры плавления ПГБ по сравнению с чистым ПГБ. Снижение этой характеристики в зависимости от состава происходит экспоненциально во всем интервале концентраций. Две выпадающие точки в области составов 50-60% ПГБ, по нашему мнению отражают несовместимость компонентов, что независимо подтверждается результатами СЭМ. Для выяснения особенностей морфологии пленочных композиций на основе смесевой композиции ПГБ и хитозана и подтверждения несовместимости компонентов в области составов 50-60% ПГБ были получены микрофотографии поверхностей пленок и торцевых сколов, зафиксированные методом СЭМ (рис. 4).

Сложная зависимость степени кристалличности от состава, ее минимум в этой же области концентраций, также характеризует разделение композиции на две фазы. Сочетание результатов ИК спектроскопии Фурье и результатов ДСК, а также

микрофотографии торцевых сколов СЭМ позволяет предположить, что за исключением области составов, где полимерные компоненты практически не смешиваются, ПГБ и хитозан взаимодействуют между собой путем формирования водородных связей между сложноэфирными группами ПГБ и аминными группами полисахарида.

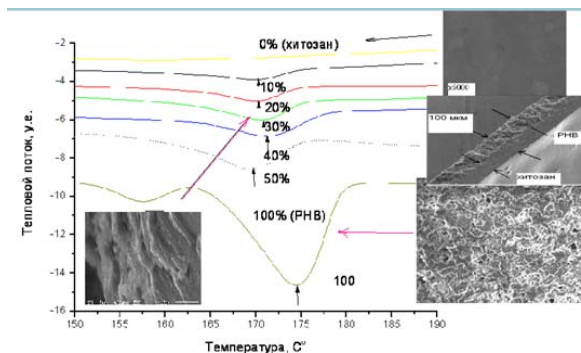


Рис. 4 - Результаты СЭМ в сочетании с ДСК термодинамиками плавления ПГБ в присутствии хитозана

При анализе микрофотографий поверхностей и сколов для смесевых пленок установлено, что по мере возрастания содержания ПГБ глобулярность структуры проявляется все более отчетливо (рис. 4). Глобулы как бы «вставлены» в матрицу хитозана и, в целом, оба компонента образуют гетерофазную структуру. Отметим, что несмотря на гетерофазность, практически при всех соотношениях полимерных компонентов сохраняется целостность матрицы ПГБ с нарастанием в ней концентрации глобул хитозана. Заметным исключением представляется морфологическая структура пленок с соотношением полимеров 1:1 (50% ПГБ). Здесь отчетливо наблюдается расслоение полимерных компонентов с образованием двухслойной пленки, где один слабоструктурированный слой относится к хитозану, а другой морфологически усложненный с явными структурными элементами относится к ПГБ. При высоком увеличении в слое хитозана можно заметить незначительное количество глобул ПГБ, однако в целом фазовое разделение происходит достаточно заметно. Образование бислойной структуры должно влиять на диффузионные, механические и другие физико-механические характеристики полимерной композиции.

Отсутствие совместимости полимерных компонентов в системе в случае разработки новых биоразлагаемых материалов не является недостатком. Доступность несмешивающихся гетерогенных структур, как правило, выше чем гомогенных сплошных структур. Поскольку гетерогенные структурные элементы более активно подвергаются атаке воды и других гидролизующих агентов (кислоты, ферменты), то регулируя степень гетерогенности и размеры структурных элементов появляется потенциальная возможность контролировать скорость гидролитического распада полимерной системы.

Литература

1. Chen G.Q., Wu Q., *Biomaterials*, **26**, 33, 6565-6578 (2005).
2. Lenz R.W., Marchessault R.H. *Biomacromolecules*, **6**, 1, 1-8 (2005).
3. Bonartsev A.P., Iordanskii A.L., Bonartseva G.A. and Zaikov G.E., *Polymers Research Journal*, **2**, 2, 127-160 (2008).
4. Иощенко Ю.П., Коблов В.Ф., Заиков Г.Е., Абзальдинов Х.С., *Вестн. Казан. технол. ун-та*, **15**, 7, 106-113 (2012).
5. Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Власов С.В., Косенко Р.Ю., Симонова Ю.С., Заиков Г.Е., Яруллин А.Ф., *Вестн. Казан. технол. ун-та*, **15**, 9, 108-111 (2012).
6. Iordanskii A. L., A. A. Ol'khov, Y. N. Pankova, A. P. Bonartsev, G. A. Bonartseva, and V. O. Popov. *Macromol. Symposium*, 157, 314 – 320 (2006).
7. Ольхов А.А., Иорданский А.А., Стоянов О.В., Заиков Г.Е., *Вестн. Казан. технол. ун-та*, **16**, 1, 145-148 (2013).
8. Карпова С.Г., Иорданский А.Л., Клемина Н.С., Попов А.А., Ломакин С.М., Шилкина Н.Г., Ребров А.В., Заиков Г.Е., Абзальдинов Х.С., *Вестн. Казан. технол. ун-та*, **16**, 2, 92-95 (2013).
9. Иорданский А.Л., Иванцова Е.Л., Косенко Р.Ю., Зернова Ю.Н., Роговина С.З., Филатова А.Г., Гумаргалиева К.З., Русанова С.Н., Стоянов О.В., Заиков Г.Е. *Вестн. Казан. технол. ун-та*, **16**, 8, 204-207 (2013).
10. Иорданский А.Л., Иванцова Е.Л., Косенко Р.Ю., Зернова Ю.Н., Роговина С.З., Филатова А.Г., Гумаргалиева К.З., Русанова С.Н., Стоянов О.В., Заиков Г.Е. *Вестн. Казан. технол. ун-та*, **16**, 9, 162-164 (2013).

© **А. Л. Иорданский** – д.х.н., проф., зав. лаб. диффузионных явлений в полимерных системах Института химической физики им. Н.Н. Семенова РАН; **Е. Л. Иванцова** – сотр. той же лаборатории; **Р. Ю. Косенко** – сотр. той же лаборатории; **Ю. Н. Зернова** – сотр. той же лаборатории; **С. З. Роговина** – сотр. той же лаборатории; **А. Г. Филатова** – сотр. той же лаборатории; **К. З. Гумаргалиева** – сотр. той же лаборатории; **С. Н. Русанова** – канд. техн. наук, доц. каф. технологии пластических масс КНИТУ; **О. В. Стоянов** – д-р техн. наук, проф., зав. каф. технологии пластических масс КНИТУ, ov_stoyanov@mail.ru; **Г. Е. Заиков** – д-р хим. наук, проф. той же кафедры.