

СИНТЕТИЧЕСКИЕ БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ МАТРИКСЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИМОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ КАК АГЕНТЫ ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ХЛОРАМФЕНИКОЛА

А.А. Ракина

Научный руководитель: к. ф.-м. н. С.И. Твердохлебов
Институт физики высоких технологий, кафедра Наноматериалов и нанотехнологий
Национальный исследовательский Томский политехнический университет
E-mail: aar37@tpu.ru

Введение

В последние несколько десятилетий в современной науке наблюдается значительный интерес к совершенствованию способов лечения путем перехода от общей терапии к локальной, адресной доставке к пораженному участку лекарственных средств. В частности, весьма перспективными материалами для реализации эффективной доставки лекарств в организм человека представляются синтетические биodeградируемые полимерные матриксы на основе полимолочной кислоты (PLA), получаемые методом электроспиннинга [1]. Электроспиннинг – вытягивание тончайшего волокна (микро- или нано-толщин) из жидкости под действием электростатических сил создаваемых источником питания высокого напряжения. В результате процесса получается высокопористый материал с развитой поверхностью – матрикс.

Полимолочная кислота – биоразлагаемый полиэфир с низкой температурой плавления. В теле человека разлагается на нетоксичные компоненты и полностью резорбируется, разрешен для применения в медицине, используется в хирургии и имплантологии. Хлорамфеникол – антибиотик широкого спектра действия. Применяется в медицине, ветеринарии, животноводстве, причем в данный момент преимущественно в последней сфере в силу крайней токсичности и значительных возможных побочных эффектов. Локализация высвобождения за счет применения мазей и спреев снижает негативный эффект, однако такое решение требует постоянного обновления наносимого слоя и контроля его целостности, что затруднительно в условиях реальных животноводческих хозяйств [2]. Помещение препарата в биodeградируемый матрикс представляется в данном случае весьма перспективным: введение единовременное, удаление не требуется, выход препарата стабильный и предсказуемый [3].

Целью данного исследования было создание опытных образцов матриксов на основе PLA и хлорамфеникола и оценка темпов выхода препарата в буферную среду, имитирующую биологические жидкости.

Материалы и методы

Для приготовления прядильных растворов был использован полилактид (PLA) М ~ 38 кДа (Corbion Purac, Нидерланды), как основа матрикса, гексафторизопропанол (ГФИП), как растворитель, (хлорамфеникол (левомецитин) (Фармстандарт, Россия). Фосфатно-солевой буферный раствор (рН = 7,4) получали путем смешивания 100 мл дистиллированной воды с 1 таблеткой порошка фосфатно-солевого буфера (Биолот, Россия). Экспериментальные образцы изготавливали методом электроспиннинга путем распыления прядильных растворов на вращающийся цилиндрический коллектор (Nanon-01 (MECC CO., Япония).

Контрольный раствор PLA в ГФИП имел концентрацию 3 масс.%. Для приготовления раствора с действующим веществом добавляли дополнительно порошок хлорамфеникола в количестве, составляющем 50 масс.% гранул полимера.

Формование волокнистого материала выполнялось на установке для электроспиннинга Nanon-01 (MECC CO., Япония) на цилиндрическом коллекторе диаметром 200 мм при средней температуре в камере 23 °С и относительной влажности $\varphi=15\%$. Основные параметры процесса: формирующее напряжение – 20 кВ, скорость подачи – 5 мл/ч.

Результаты и обсуждение

Полученные случайным образом ориентированные волокна имеют гладкую поверхность, распределение их по диаметрам близко к нормальному (рис. 1).

Средний диаметр нановолокон определялся с помощью СЭМ (Quanta 200 3D Dual Beam, FEI Company, США). Как видно, введение лекарства уменьшает средний диаметр волокон. Кристаллы хлорамфеникола (их наличие подтверждают данные микроанализа), распространены по матрице равномерно (рис. 1б). Выдерживание материала в фосфатно-солевом буфере в течение трех месяцев приводит к утончению волокна (рис. 1б), что указывает на протекание процесса деградации.

Для проведения эксперимента подготовленные образцы выдерживались при комнатной температуре в течение трех месяцев при одновременном перемешивании на магнитной мешалке. Через заранее определенные промежутки времени 200 мкл раствора отбирали на пробу и возвращали равный объем чистого буфера. После центрифугирования (3 мин, 50000 мин⁻¹) образец анализировали с помощью ВЭЖХ (МИЛИХРОМ А-02, Россия) для определения концентрации хлорамфеникола в растворе.

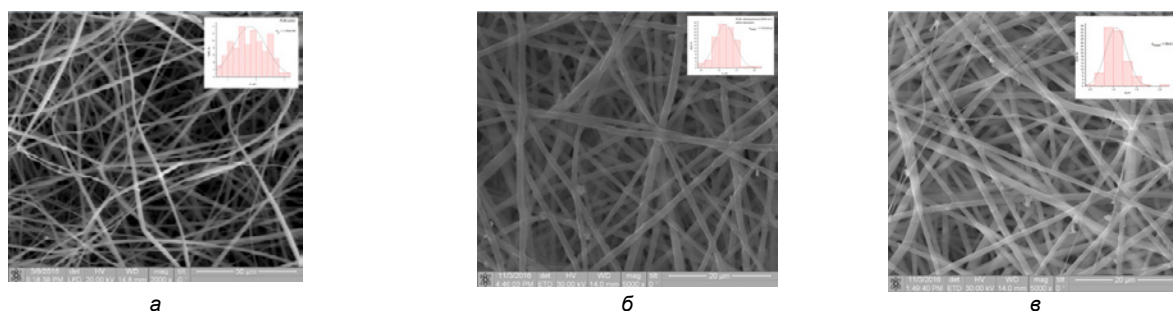


Рис. 1. СЭМ-изображения нановолокон: а – контрольный образец ($d_{cp}=1,78\pm 0,58$ мкм); б – 50 масс.% хлорамфеникола до десорбции ($d_{cp}=1,17\pm 0,28$ мкм); в – 50 масс.% хлорамфеникола после десорбции ($d_{cp}=1,06\pm 0,23$ мкм)

По результатам обработки данных ВЭЖХ строилась кинетическая зависимость концентрации препарата в растворе от времени от начала эксперимента. Показано, что через 30 секунд после начала эксперимента концентрация в пробе достигла 15 мкг/мл и продолжала плавно увеличиваться с течением всего времени эксперимента. За три месяца из образца в раствор выделилось порядка 40 масс.% лекарства, процесс замедлился, однако не прекратился.

Исследование было финансово поддержано Российским научным фондом (проект № 16-13-10239) и проведено в Национальном исследовательском Томском политехническом университете.

Список литературы

1. Sill T.J., von Recum H.A. Electrospinning: applications in drug delivery and tissue engineering // *Biomaterials*. – 2008. – Vol. 29, No. 13. – P. 1989–2006.
2. Ковалев В.Ф. и др. Антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны в ветеринарии : справочник. – М. : Агропромиздат. – 1988.
3. Zong X. et al. Structure and process relationship of electrospun bioabsorbable nanofiber membranes // *Polymer*. – 2002. – Vol. 43, No. 16. – P. 4403–4412.