

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ МАТРИКСЫ НА ОСНОВЕ
ПОЛИКАПРОЛАКТОНА ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ПАРАЦЕТАМОЛА**

А.А. Ракина^а, Я.С. Бабинская

Научный руководитель: к.ф.-м.н. С.И. Твердохлебов

^а Институт физики высоких технологий, кафедра Наноматериалов и нанотехнологий

Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, 634050

E-mail: aar37@tpu.ru

**SYNTETIC BIODEGRADABLE ELECTROSPUN POLY (ϵ -CAPROLACTONE) NANOFIBERS
FOR PARACETAMOL TARGETED DELIVERY**

A.A. Rakina^а

Scientific adviser: PhD, S.I. Tverdokhlebov

^аInstitute of High Technology Physics, Department of Nanomaterials and Nanotechnologies,

National Research Tomsk Polytechnic University, Russia, Tomsk, Lenin Avenue, 30, 634050

E-mail: aar37@tpu.ru

Abstract. *Electrospun poly (ϵ -caprolactone) (PCL) nanofibers with a 8 wt.%, 16 wt.%, 32 wt.% paracetamol load were successfully prepared. Shown, that drug load affects the morphology of scaffolds: increase of a loaded drug amount enhance a tendency to fusion between fibers. Kinetics of the paracetamol release from 16 wt.% scaffold in PBS medium was analysed by HPLC. In the first hour 97% of the total drug released into PBS-solution.*

Адресная доставка плохо растворимых в воде лекарственных препаратов и возможности их контролируемого высвобождения активно обсуждаются в научном сообществе. Основной причиной этого является необходимость, с одной стороны, в быстром и безопасном выходе лекарства, что весьма важно при использовании для таких пациентов, как дети и пожилые люди, и, с другой стороны, необходимость в высокой дозировке, связанная с плохой растворимостью в воде. Синтетические биоразлагаемые полимерные матриксы на основе поликапролактона (PCL) и нерастворимого в воде лекарственного препарата, получаемые методом электроспиннинга, представляются весьма перспективными материалами для реализации эффективной доставки лекарств в организм человека [1]. Хорошие результаты были достигнуты включением в матрицу ибупрофена и карведилола [2]. Целью данного исследования было создание опытных образцов матриксов на основе PCL и парацетамола и оценка темпов выхода препарата в буферную среду.

Для приготовления прядильных растворов были использованы поликапролактон (PCL) $M \sim 70,000-90,000$ г / моль (Sigma-Aldrich, Германия) и гексафторизопропанол (ГФИП) (Экос-1, Россия), парацетамол (Shandong Xinhia Pharmaceutical, Китай). Фосфатно-солевой буферный раствор (pH = 7,4) получали путем смешивания 200 мл дистиллированной воды с 2 таблетками порошка фосфатно-солевого буфера (Биолот, Россия). Контрольный раствор PCL (7 масс.%) готовили путем растворения 4,5 г гранул

PCL в 59,8 г ГФИП. Для приготовления (8 масс.%, 16 масс.% , 32 масс.%, в пересчете на сухую массу полимера) растворов PCL с парацетамолом, в предварительно растворенный в ГФИП порошок парацетамола добавляли 4,5 г гранул PCL, добавляли остальную массу растворителя (в расчете 59,8 г на весь раствор). Смеси выдерживали в течение 30 ч при комнатной температуре в герметичных стеклянных контейнерах до полной гомогенизации.

Формование нановолокон выполнялось на установке для электроспиннинга Nanon-01 (MECC CO., Япония) на цилиндрическом коллекторе диаметром 200 мм. Параметры процесса, использованные в данном исследовании, приведены в таблице 1.

Таблица 1

Параметры процесса, оптимизированные для изготовления нановолокон из PCL совместно с парацетамолом

Параметр, ед. измерения	Значение	Параметр, ед. измерения	Значение
Напряжение, кВ	20	Ширина матрикса, мм	70
Скорость подачи, мл/ч	5	Диаметр иглы, мм	1.2(18G)
Скорость вращения коллектора, об/мин	50	Расстояние между иглой и коллектором, мм	150
Объём раствора, мл	8	Частота/интервал очистки иглы, мин	10/0

Полученные матриксы показали различную адгезию к коллектору, которая усиливалась с увеличением содержания лекарственного средства. Для отделения матрикса с парацетамолом от поверхности коллектора без повреждения структуры материала был использован изопропиловый спирт в качестве увлажняющего агента. После отделения образцы были помещены в лабораторную вакуумную камеру на 24 часа (5×10^{-3} кПа) для удаления остаточных растворителей.

Средний диаметр нановолокон определялся с помощью СЭМ (Quanta 200 3D Dual Beam, FEI Company, США). Представители каждой группы образцов, помещенные на токопроводящий скотч, подвергались напылению тонкого слоя золота, чтобы обеспечить электрический контакт материала с подложкой и предотвратить накопление отрицательного заряда на поверхности образцов. Средний диаметр волокна и его стандартное отклонение указаны на рис. 1.

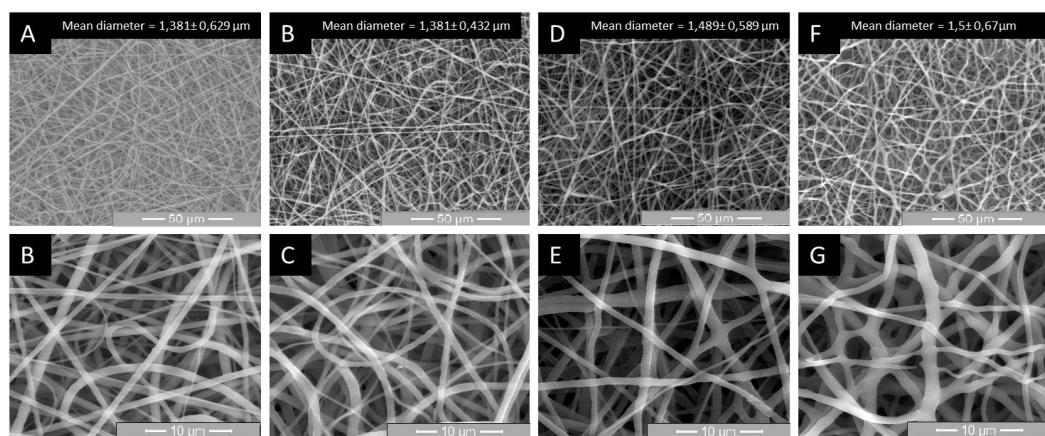


Рис. 1. СЭМ-изображения нановолокон PCL с концентрацией 8 масс.% (B($\times 1000$), C($\times 20000$)), 16 масс.% (D, E), 32 масс.% (F, G) парацетамола (от массы сухого полимера) и контрольного образца(A, B)

Электроспиннинг прядильных растворов по выбранным параметрам (таблица 1) позволил получить ориентированные случайным образом волокна с высокоразвитой поверхностью. Были успешно получены матрицы с высоким содержанием парацетамола (рис 1. F, G). Высокое содержание лекарственного вещества влияет на морфологию матриц, как показано на рис. 1 и сообщалось ранее в работе [3]. На СЭМ изображениях сформированных с включением парацетамола матриц видны нановолокна с гладкой поверхностью, без видимых кристаллов, что указывает на полное проникновение парацетамола в тело волокон. В то же время, заметна тенденция к слипанию волокон при увеличении содержания лекарственного препарата. На макроскопическом уровне это явление коррелирует с изменением адгезии между матрицей и коллектором.

Для первичного анализа скорости выхода парацетамола из матрицы был выбран матрикс с 16 масс. % содержанием парацетамола. Из матрицы были вырезаны четыре квадратных образца площадью 35 мм×35 мм. Образцы были помещены в четыре стеклянных сосуда и закреплены с помощью держателей из нержавеющей стали. Затем 35 мл фосфатно-солевого буфера, выбранного в качестве среды, моделирующей физиологические жидкости, добавляли к каждому образцу так, чтобы полностью покрыть его поверхность. Образцы выдерживались при комнатной температуре в течение двух недель 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 оборотов в минуту) образец анализировали с помощью ВЭЖХ (Agilent 1200 Infinity, Agilent Technologies, USA) для определения концентрации парацетамола. Анализ проводили с использованием колонки C18 (3,5 мкм, 75 мм × 2 мм, МИЛИХРОМ, Россия) при 35 ° С. Подвижная фаза – ацетонитрил – ТФА (90:10). Скорость потока элюэнта 0,2 мл/мин, детектор диодной матрицы, $\lambda = 240$ нм. Средняя величина вышедшего из образцов парацетамола составила более 97% от общей массы в течение первого часа.

Полученные результаты показали, что метод электроспиннинга может быть использован для получения нановолокон поликапролактона с высокой концентрацией парацетамола. Показано, что введение плохо растворимых в воде лекарственных средств, таких как парацетамол, в синтетические биodeградируемые матрицы на основе поликапролактона приводит к их быстрому высвобождению в рН-нейтральной среде. В целом, формирование биodeградируемых полимерных матриц методом электроспиннинга можно считать многообещающим подходом к доставке плохо растворимых в воде лекарственных средств с целью достижения их контролируемого и локализованного высвобождения.

Исследование финансово поддержано Министерством образования и науки Российской Федерации, Федеральная целевая программа (соглашение №14.578.21.0031, уникальный идентификатор RFMEFI57814X0031).

REFERENCES

1. Coombes A. G. A. et al. Precipitation casting of polycaprolactone for applications in tissue engineering and drug delivery //Biomaterials. – 2004. – Т. 25. – №. 2. – С.315-325.
2. Liu H., Leonas K. K., Zhao Y. Antimicrobial properties and release profile of ampicillin from electrospun poly (ϵ -caprolactone) nanofiber yarns //J Eng Fiber Fabr. – 2010. – Т. 5. – №. 4. – С.10-19.
3. Potrč T. et al. Electrospun polycaprolactone nanofibers as a potential oromucosal delivery system for poorly water-soluble drugs //European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2015. – Т. 75. – С.101-113.