

**ПОЛУЧЕНИЕ СИСТЕМЫ ИЗ МНОЖЕСТВА ОТДЕЛЬНОСТОЯЩИХ МИКРОКАМЕР ДЛЯ
ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Ю.А. Зыкова, В.Л. Кудрявцева

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

Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

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

E-mail: zykova_j@mail.ru

FREE-STANDING MICROCHAMBERS ARRAYS AS A DRUG DELIVERY SYSTEM

U.A. Zykova, V.L. Kudryavtseva

Scientific Supervisor: Assoc. Prof., Dr. Sci. (Phys.-Math.) S.I. Tverdokhlebov

Tomsk Polytechnic University, Russia, Tomsk, Lenin str., 30, 634050

E-mail: zykova_j@mail.ru

***Abstract.** Free-standing individually sealed polylactic acid (PLA) microchamber arrays were produced by microcontact printing. The cargo capacity of each cylindrical-shaped chambers was determined to be $\sim 2,5 \times 10^{-11}$ ml of substance. The successful loading of modal drug substance – water solution fluorescent dye Rhodamine B in system was demonstrated by Confocal Laser Scanning Microscopy.*

Введение. На сегодняшний день интенсивно разрабатывают и исследуют различные системы направленной доставки лекарственных средств (ЛС) в целях улучшения их терапевтической эффективности.

Современные системы доставки ЛС представляют собой частицы, вводимые инъекционно, пленки, пластыри или волокна, которые размещают вблизи терапевтической цели [1, 2]. При этом использование биodeградируемых полимеров для получения систем является привлекательным в виду их способности к полной деградации в организме человека без оказания негативного воздействия [3].

Одной из проблем получаемых систем, является сложность длительного хранения малых гидрофильных молекул в них: возникает преждевременный выход вещества через поры, при этом, в некоторых случаях в большом количестве [1, 4]. Помимо этого, способы, обеспечивающие инкапсуляцию водорастворимых ЛС, требуют длительное время реализации и значительные материальные затраты [3, 5]. Таким образом, получение системы относительно простым методом, способной решать данную проблему, представляет значительный интерес. Предлагаемая для этого система представляет собой пленку микронной толщины, которая может быть введена в организм хирургическим путем в место резекции опухоли или нанесением ее на поверхность имплантатов или сосудистых стентов.

Целью данной работы являлось получение системы доставки гидрофильных лекарственных средств в виде множества отдельностоящих микрокамер из биodeградируемого полимера.

Материалы и методы исследования. Для получения системы предварительно готовили два раствора (2 масс.% и 1 масс%) полимолочной кислоты (ПМК, Ingeo 4044D, NatureWorks LLC, USA) в хлороформе (Fisher Scientific, UK). Полидиметилсалооксановый (ПДМС) штамп, имеющий множество

упорядоченных отдельных микролунок с заданными размерами [6], окунали в раствор полимера на 5 с, извлекали и сушили его на воздухе до полного испарения растворителя. Для определения способности системы инкапсулировать гидрофильные молекулы на ПДМС-штамп/ПМК загружали с помощью пипетки модельное вещество – водный раствор флуоресцентного красителя Родамина В концентрацией 2 мг/мл ($M_w=479,02$ г/моль). ПДМС-штамп/ПМК/РодаминВ помещали в шейкер при 1500 об/мин на 30 с для обеспечения лучшей загрузки вещества. После чего, систему сушили при комнатной температуре до испарения водной фазы. Микроконтактной печатью плоской поверхности со слоем ПМК на ПДМС-штамп/ПМС/Родамин В запечатывали систему, затем ПДМС-штамп удаляли.

Морфологию системы до и после запечатывания исследовали при помощи сканирующей электронной микроскопии (СЭМ, ESEM Quanta 400 FEG, FEI, USA). Наличие загруженного вещества в микрокамерах исследовали при помощи лазерной сканирующей конфокальной микроскопии (ЛСКМ) для родамина в диапазоне длин волн от 415 нм до 691 нм.

Результаты. ПДМС-штамп имеет следующие размеры микролунок: диаметр 6 мкм, глубина 3 мкм, расстояние между центрами двух соседних 20 мкм. Использование 2 масс.% раствора полимера приводит к заполнению микролунок штампа (рис.1 а). При снижении концентрации раствора до 1 масс.% слой ПМК полностью повторяет морфологию поверхности ПДМС-штампа, оставляя при этом пространство в микролунках (рис.1 б). Поэтому в дальнейшем для получения системы использовали раствор ПМК с меньшей концентрацией.

Запечатанная система представляет собой пленку из ПМК с множеством упорядоченных микрокамер в виде цилиндров, являющейся «отпечатком» ПДМС-штампа (рис.1 в). Толщина стенок микрокамер из ПМК $1,0\pm 0,2$ мкм. Вместимость отдельной микрокамеры составляет $\sim 2,5 \times 10^{-11}$ мл.

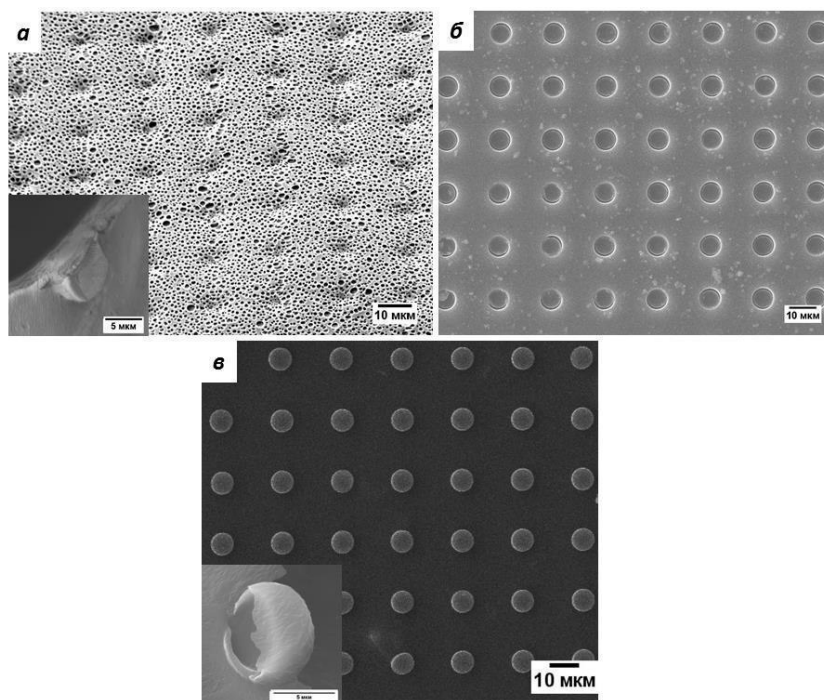


Рис. 1. Изображения на сканирующем электронном микроскопе а) ПДМС-штампа с 2масс.% ПМК; б) ПДМС-штампа с 1масс.% ПМК; в) запечатанной системы из 1масс.% раствора ПМК

Сохранение полостей внутри микрокамер после запечатывания подтверждает успешная загрузка Родамина В (рис.2). При этом краситель не обнаружен вне микрокамер. Это связано с тем, что капли водного раствора, попав на превышающую по площади гидрофобную поверхность, заняли наиболее устойчивое положение – в микрокамерах. Из расчета того, что загруженное модельное вещество полностью заполняет каждую микрокамеру, его количество на 1см^2 полученной системы составляет $1,25 \cdot 10^{-5}$ мг.

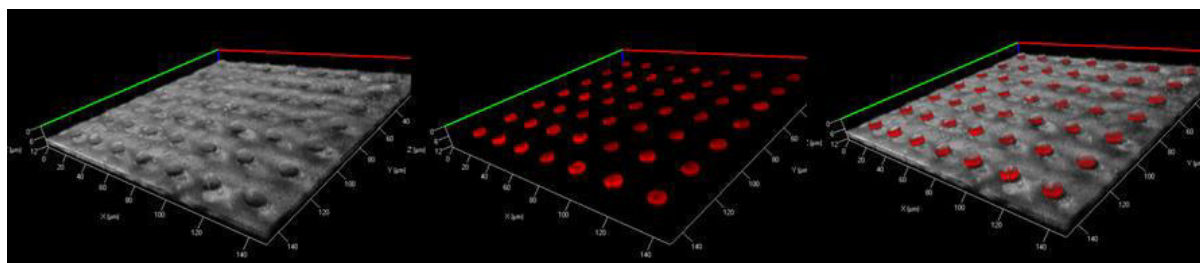


Рис. 2. Изображение запечатанной системы из ПМК с Родамином В, полученное на ЛСКМ по слоям на канале родамина

Выводы. Раствор полимолочной кислоты концентрацией 1масс%. обеспечивает сохранение пространства внутри микрокамер (емкость отдельной $\sim 2,5 \times 10^{-11}$ мл), которое, как было показано на примере модельного вещества, может быть заполнено водорастворимым лекарственным средством.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Byung Kook Lee, Yeonhee Yun, Kinam Park PLA Micro- and Nano-Particles // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2016. – Vol.107. – P.176-191.
2. YangChenBo ZhiChenQi LeiWangXuanJinXin DongGuo Fabrication of coated polymer microneedles for transdermal drug delivery // Journal of Controlled Release. – 2017. – Vol.265. – P.14-21.
3. Huayu Tian, Zhaohui Tang, Xiuli Zhuang, Xuesi Chen, Xiabin Jing Biodegradable synthetic polymers: Preparation, functionalization and biomedical application // Progress in Polymer Science. – 2012. – Vol. 31. – P. 237-280.
4. Yusuf Haggag, Yasser Abdel-Wahab, Opeolu Ojo, Mohamed Osman, Sanaa El-Gizawy, Mohamed El-Tanani, Ahmed Faheem, Paul McCarron, Preparation and in vivo evaluation of insulin-loaded biodegradable nanoparticles prepared from diblock copolymers of PLGA and PEG // International Journal of Pharmaceutics. – 2016. – Vol.499. – P.236-246.
5. P. Kainourgios, E.K. Efthimiadou, L.-A. Tziveleka, G.S. Pappas, N. Boukos, G. Kordas Comparative study of LbL and crosslinked pH sensitive PEGylated LbL microspheres: Synthesis, characterization and biological evaluation // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2013. – Vol.104. – P.91-98
6. Meiyu Gai, Johannes Frueh, Tianyi Tao, Arseniy V. Petrov, Vladimir V. Petrov, Evgeniy V. Shestrikov, Sergei I. Tverdokhlebov and Gleb B. Sukhorukov Polylactic acid nano- and microchamber arrays for encapsulation of small hydrophilic molecules featuring drug release via high intensity focused ultrasound // Nanoscale. – 2017. – Vol. 21, №. 9. – P. 7063-7070.