

УПОРЯДОЧЕННЫЕ БИОРАЗЛАГАЕМЫЕ МИКРОКАМЕРЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ: ПОЛУЧЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ ВЫХОДА ВЕЩЕСТВА

Ю.А.ЗЫКОВА, В.Л.КУДРЯВЦЕВА

Национальный исследовательский Томский политехнический университет

E-mail: zykova_j@mail.ru

Загрузка лекарственных веществ (ЛВ) в микро- и наносистемы позволяет улучшить терапевтическую эффективность активных молекул веществ. Высвобождение веществ из таких систем доставки может осуществляться естественным путем через поры или, например, по мере деградации биодеградируемых полимеров. Кроме того, использование внешних стимулов – воздействие света, ультразвука, изменение температуры или pH среды способно инициировать и контролировать выход вещества [1]. Однако одной из проблем получаемых систем заключается в продолжительном хранении малых гидрофильных молекул (цитостатики, антибиотики и др.) внутри них. Показано, что загруженное вещество способно преждевременно выходить из системы, в некоторых случаях в большом количестве [2]. Более того, методы получения систем, позволяющие загрузить водорастворимые ЛВ, требуют длительного времени реализации и значительных материальных затрат. К таким методам относится метод послойного нанесения электролитов и метод двойной эмульсии [1, 3].

Предлагаемая для решения данной проблемы система представляет собой пленку с упорядоченными микрокамерами, которые с течением времени полностью разлагаются в организме за счет деградации полимолочной кислоты – полимера, из которого получена система.

Целью данной работы являлось получение упорядоченных микрокамер для доставки водорастворимых ЛВ с последующим изучением кинетики выхода загруженного вещества из них.

Для получения упорядоченных микрокамер использовали 1 масс.% раствор полимолочной кислоты (Ingeo 4044D, NatureWorks LLC, USA) в хлороформе (Fisher Scientific, UK) и полидиметилсилоксановый (ПДМС) штамп, имеющий на одной из поверхностей упорядоченные микролунки [4]. Так, ПДМС-штамп погружали в раствор полимера, затем извлекали и сушили его до полного испарения растворителя при комнатной температуре. В ПДМС-штамп со слоем ПМК загружали дозатором модельные вещества – водный раствор флуоресцентного красителя Родамина Б концентрацией 1 мг/мл ($M_w=479,02$ г/моль) и 0,9 % NaCl. После удаления излишек веществ микролунки запечатывали тонкой полимерной пленкой при давлении 0,18 Н/мм² в течение 15 с. Затем ПДМС-штамп удаляли.

Кинетику выхода Родамина Б из микрокамер изучали в процессе естественного выхода вещества *in vitro* и в процессе воздействия на систему ультразвуком. Для проведения естественного выхода систему размещали в 10 мл натрий-фосфатного буфера (pH=7,4) при 37 °C на 14 суток. Для осуществления ускоренного выхода на систему, размещенную в 10 мл дистиллированной воды, воздействовали ультразвуковым диспергатором (Ультразвуковой генератор ИЛ10, Россия) при частоте 20 кГц в течение 3, 5, 7 и 10 с. Количество вышедшего вещества определяли методом спектрофотометрии (Specord 250 Plus, Analytik Jena AG, Германия).

Морфология поверхности запечатанных микрокамер представляет множество упорядоченных микроцилиндров диаметром 6 мкм, высотой 3 мкм. Расстояние между центрами соседних микроцилиндров составляет 20 мкм, толщина стенки <1 мкм, объем ~ 3×10^{-8} мл.

В результате загрузки Родамин Б полностью заполняет полости микрокамер. Более того, после испарения водной фазы физиологического раствора, происходит рост кубических кристаллов NaCl внутри микрокамер.

В результате изучения выхода Родамина Б *in vitro* обнаружено, что в первые сутки из микрокамер выходит около 65% вещества. Предположительно, это связано с образованием нанопор в процессе испарения растворителя. В дальнейшем происходит постепенный выход вещества до 13-х суток (100%), рисунок 1 а.

Воздействие ультразвука нарушает целостность микрокамер системы за счет образования акустической кавитации и термического эффекта, что, инициирует выход Родамина Б. После 3-х секунд воздействия возникает резкий выход вещества (около 28%). С последующим увеличением времени воздействия постепенно возрастает количество вышедшего вещества. Воздействие ультразвука в течение 10-и секунд приводит к выходу около половины загруженного вещества, рисунок 1 б.

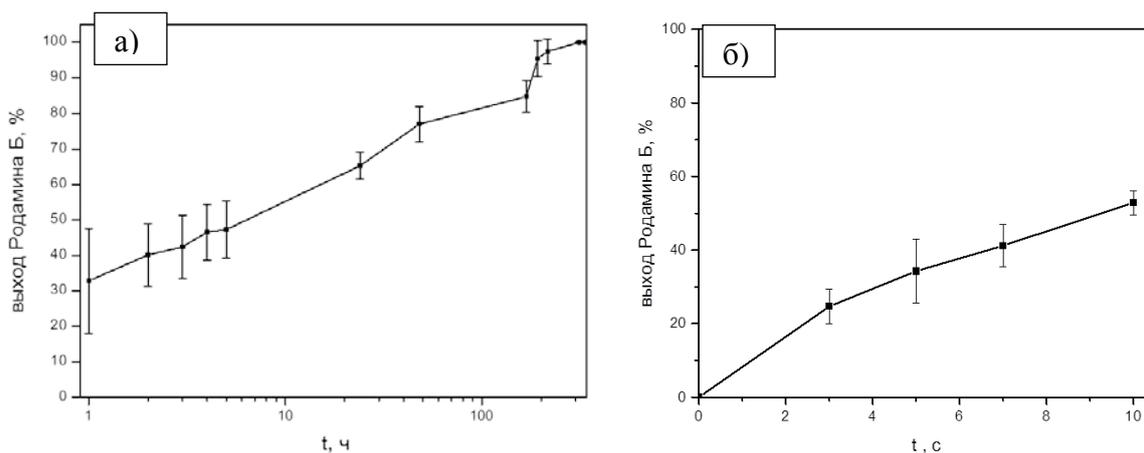


Рисунок 1 – Графики выхода модельного вещества Родамина Б а) *in vitro* при температуре 37 °С в течение 14 суток; б) в процессе воздействия на систему ультразвуком при 20кГц в течение 3, 5, 7 и 10 с.

Таким образом, полный выход модельного вещества из микрокамер происходит за 13 суток *in vitro*. Применение ультразвука способно ускорить выход вещества, а также позволяет контролировать выход вещества благодаря различному времени его воздействия на систему.

Работа финансово поддержана Министерством образования и науки Российской Федерации в рамках Федеральной целевой программы (Соглашение 14.575.21.0140, уникальный идентификатор RFMEF157517X0140).

Список литературы

1. Simona Mura, Julien Nicolas Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery // Nature Materials. – 2013. – Vol.12. – P. 991-1003.
2. 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.
3. Marie-Luce De Temmerman, Joanna Rejman, Roosmarijn E. Vandenbroucke Polyelectrolyte LbL microcapsules versus PLGA microparticles for immunization with a protein antigen // Journal of Controlled Release. – 2012. – No.158. – P.233-239.
4. Meiyu Gai, Johannes Frueh, Tianyi Tao, Arseniy V. Petrov, Vladimir V. Petrov, Evgeniy V. Shesterikov, Sergei I. Tverdokhlebov and Gleb B. Sukhorukov Poly(lactic 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.