

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ОБРАБОТКИ ПОВЕРХНОСТИ ПОЛИМЕРНЫХ СКАФФОЛДОВ
МЕТОДОМ МАГНЕТРОННОГО РАСПЫЛЕНИЯ НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ
ИНКОРПОРИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

А.О. Файт¹, А.А. Волохова¹

Научный руководитель: доцент, к.ф.-м.н. С.И. Твердохлебов²

¹Национальный исследовательский Томский государственный университет,
Россия, г. Томск, пр. Ленина, 36, 634050

²Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, 634050

E-mail: arinafayt@gmail.com

**SURFACE MODIFICATION OF POLYMER SCAFFOLDS BY REACTIVE MAGNETRON
SPUTTERING CONTROLS THE RELEASE OF AN INCORPORATED DRUG**

A.O. Fayt¹, A.A. Volokhova¹

Scientific supervisor: Assoc. Prof. Ph.D. S.I. Tverdokhlebov²

¹Tomsk State University, Russia, Tomsk, Lenin Avenue, 36, 634050

²Tomsk Polytechnic University, Russia, Tomsk, Lenin str., 30, 634050

E-mail: arinafayt@gmail.com

Abstract. *This paper demonstrates the effect of the electrospun poly(L-lactic acid) scaffolds under reactive magnetron sputtering treatment on the release of the incorporated chloramphenicol. Scaffolds with 50 wt.% chloramphenicol loading were obtained. Sputtering was performed using pure titanium target. It was shown that treatment does not lead to destruction of the fibers and does not change morphology, crystallinity and wettability of both control and drug-loaded materials. Treatment affects drug release profile: maximum quantity of the released drug decreases from 56% to 45% with burst release compared to steady release from untreated samples.*

Введение. Перспективными материалами для современной регенеративной медицины являются скаффолды на основе поли(L-лактида), полученные методом электроспиннинга [1]. Электроспиннинг представляет собой получение полимерных волокон из жидкой среды в результате действия электростатических сил на электрически заряженную струю. В результате процесса получается материал с высоким отношением площади поверхности к объему и высокой пористостью. Между тем, параметры процесса высвобождения лекарственных средств ограничены физико-химическими свойствами скаффолдов. Для изменения профиля высвобождения веществ (в частности, скорости высвобождения) исследователями предлагаются разнообразные способы поверхностного модифицирования [2], в частности с помощью магнетронного распыления [3]. Целью данного исследования было изучение влияния модифицирования поверхности скаффолдов на основе поли(L-лактида) методом магнетронного распыления титана на профиль высвобождения инкорпорированного хлорамфеникола.

Экспериментальная часть. Для приготовления прядильных растворов были использованы поли(L-лактид) (L-PLA) ММ ~ 38000 г/моль (Corbion Purac, Нидерланды) и гексафторизопропанол (ГФИП) (Экос-1, Россия), хлорамфеникол (ХФ) (Фармстандарт, Россия) в качестве модельного

лекарственного средства (ЛС). Фосфатно-солевой буферный (ФСБ) раствор (pH = 7,4) (Биолот, Россия) в качестве среды для моделирования процесса высвобождения в организме. Были приготовлены два типа растворов: L-PLA - ГФИП 3 масс.%, (L-PLA - ХФ (2:1)) - ГФИП 3 масс.%.

Формование волокон выполняли на установке для электроспиннинга NANON-01 (МЕСС СО., Япония). Были использованы следующие параметры процесса: напряжение 20 кВ, скорость подачи 3 мл/ч, диаметр иглы 12G, расстояние между иглой и коллектором 130 мм.

Модификация магнетронной плазмой. Для удаления остаточных растворителей скаффолды загружали в вакуумную камеру с давлением 10^{-2} Па. Для магнетронного распыления использовалась система с вакуумной камерой, мишень – титан. Модифицирование поверхности проводилось при следующих технологических режимах: рабочее давление 99,99% N₂ – 0,7 Па, ток – 0,2 А.

Исследования морфологии поверхности скаффолдов до и после облучения электронным пучком проводили методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на приборе VEGA 3 (TESCAN, Чехия). Рентгеноструктурный анализ (РСА) проводили на рентгеновском дифрактометре ДРОН-7 (CuK α - излучение) (Россия). Диапазон углов: 10° – 30°, $\lambda = 1.5405 \text{ \AA}$. Измерение контактного угла смачивания проводили на установке Kruss Easy Drop DSA15 (Kruss Optronic GmbH, Германия) методом сидячей капли. Изучение темпов высвобождения ЛС из полученных образцов производилось с помощью УФ-спектроскопии на спектрометре Shimadzu UV-1800 (Shimadzu, Япония).

Результаты и обсуждение. Средний диаметр нановолокон определялся с помощью СЭМ (Quanta 200 3D Dual Beam, FEI Company, США). Средний диаметр волокон указан на рис. 1. Обработка магнетронной плазмой не повлияла на морфологию поверхности полученных скаффолдов.

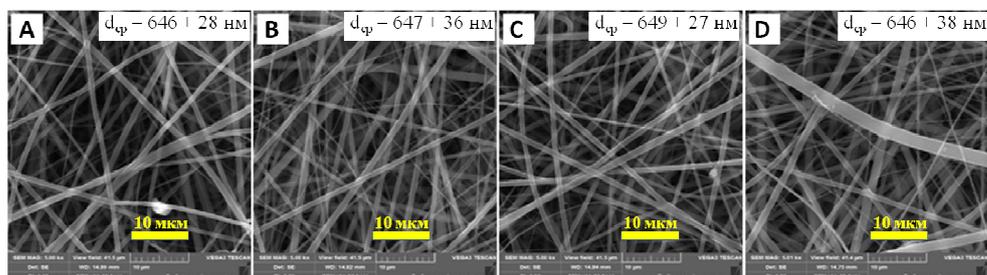


Рис. 1. СЭМ-изображения волокон L-PLA, полученных из раствора с концентрацией 3 масс.%. контрольный образец (A), 50 масс.% хлорамфеникола (B) (от массы сухого полимера) и обработанные магнетронной плазмой (C – без ЛС, D – с ЛС)

Измерение контактного угла смачивания и поверхностной энергии проводили методом сидячей капли. По результатам измерений можно судить о том, что поверхность полученных скаффолдов является гидрофобной и значения контактного угла смачивания не изменяются в пределах погрешности ни при введении в полимерный раствор хлорамфеникола, ни при последующей обработке магнетронной плазмой. Результаты РСА не показали изменения степени кристалличности скаффолда: во всех полученных образцах преобладает аморфная фаза.

Изучение темпов высвобождения ЛС из полученных образцов производилось следующим образом. Четыре индивидуальных образца из каждой группы образцов помещались в раствор фосфатно-солевого буфера (ФСБ) и выдерживались в нем в течение 24 часов. Через заранее определенные промежутки времени дозатором отбиралась проба объемом 1 мл, в реактор возвращался аналогичный объем чистого

ФСБ. Пробы анализировались методом УФ-спектроскопии, концентрация хлорамфеникола определялась по построенной заранее калибровочной зависимости пика интенсивности сигнала от концентрации калибровочных растворов. Длина волны детектирования – 278 нм. По результатам анализов строились кинетические зависимости изменения концентрации ЛС в растворе ФСБ от времени эксперимента (рис. 2).

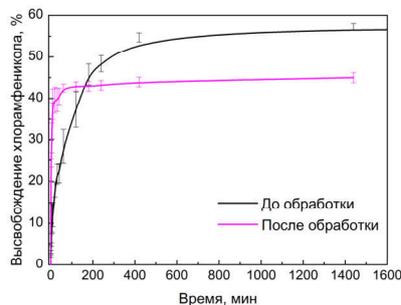


Рис. 2. Высвобождение лекарственного средства из полимерной матрицы до и после обработки магнетронной плазмой

Из представленных графиков видно, что в первые 500 минут высвобождение ЛС из скаффолдов, не подвергнутых модифицированию магнетронным распылением, является более плавным. Модифицирование позволяет увеличить объем высвобождаемого ЛС в первые 200 минут вещества, однако дальнейшее высвобождение, очевидно, затруднено. Оба графика выходят на плато по достижении времени эксперимента значения 1000 минут, а максимальные значения высвободившегося вещества составляют 45 и 56 % от массы загруженного количества.

Выводы. В результате процесса электроспиннинга были успешно получены полимерные скаффолды на основе поли (L-лактида) с хлорамфениколом в качестве инкорпорированного лекарственного средства. Показано, что обработка полученных материалов магнетронной плазмой не приводит к разрушению волокон и изменению их морфологии и смачиваемости поверхности, также не меняется кристалличность материала скаффолдов. Обработка магнетронной плазмой меняет профиль высвобождения хлорамфеникола: увеличивается скорость достижения плато высвобождения, однако максимальная концентрация в растворе снижается.

Исследование было проведено в Национальном исследовательском Томском политехническом университете и финансово поддержано Министерством образования и науки Российской Федерации, Федеральная целевая программа (соглашение № 14.578.21.0031, уникальный идентификатор RFMEFI57814X0031).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Martinez, E. J. T. et al. A Summary of Electrospun Nanofibers as Drug Delivery System: Drugs Loaded and Biopolymers Used as Matrices // *Current Drug Delivery*. – 2018. – Vol. 15, No. 10. – P. 1360–1374.
2. Yoshida S. et al. Surface modification of polymers by plasma treatments for the enhancement of biocompatibility and controlled drug release // *Surface and Coatings Technology*. – 2013. – T. 233. – P. 99-107.
3. Tverdokhlebov S. I., Bolbasov E. N., Shesterikov E. V. Scaffold materials based on fluorocarbon composites modified with RF magnetron sputtering // *Osteogenesis*/ed. Y. Lin. Rijeka: InTech. – 2012. – P. 83–116.