

УДК 541.64.536.7.532.73

РАЗРАБОТКА В ИНТЕРЕСАХ МЕДИЦИНЫ И СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА БИОСОВМЕСТИМОГО, БИОРАЗЛАГАЕМОГО ПОЛИМЕРА, СПОСОБНОГО К ДЛИТЕЛЬНОМУ ВЫДЕЛЕНИЮ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

А. С. Баикин^{1,*}, М. А. Каплан¹, Е. О. Насакина¹, Л. А. Шатова²,
А. М. Царева¹, А. А. Колмакова¹, Е. А. Данилова¹, Я. А. Тишурова^{3,4},
Н. Ф. Бункин^{3,4}, С. В. Гудков^{4,5,6}, К. Н. Белослудцев⁷, А. П. Глинушкин⁶,
член-корреспондент РАН А. Г. Колмаков¹, М. А. Севостьянов^{1,6,8}

Поступило 14.05.2019 г.

Разработана технология получения биосовместимых биоразлагаемых полимерных плёнок на основе высокомолекулярного полилактида с необходимыми для медицинского и сельскохозяйственного применения свойствами. Создана технология включения в плёнки из высокомолекулярного полилактида активных веществ (гентамицин сульфат, линкомицин гидрохлорид, цефотаксим). Скорость высвобождения активных веществ из полилактида может изменяться со временем как затухающая экспонента, так и как функция, близкая к линейной. На процесс высвобождения активных веществ оказывает существенное влияние рН окружающего плёнки раствора. Установлено, что динамика высвобождения активных веществ из биосовместимых биоразлагаемых полимерных плёнок, созданных на основе высокомолекулярного полилактида, зависит от свойств иммобилизованного в плёнке вещества, технологии изготовления плёнки и условий, при которых проводится экстракция. Биосовместимые биоразлагаемые полимерные плёнки на основе высокомолекулярного полилактида по техническим параметрам вполне пригодны для изготовления покрытий стентов и протезов с пролонгированным и контролируемым высвобождением лекарственных препаратов в окружающие ткани, а также для применения в сельском хозяйстве для повышения сохранности урожая.

Ключевые слова: высокомолекулярный полилактид, антибиотики, биodeградируемые материалы, динамика высвобождения, системы контролируемой доставки лекарственных препаратов.

DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-56524892152-156>

В настоящее время во многих областях деятельности человека необходимы новые полимерные материалы, имеющие уникальные свойства. Одним из таких уникальных свойств является способность полимерных материалов к длительному выделению

¹ Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской Академии наук, Москва

² Воронежский государственный технический университет

³ Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)

⁴ Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской Академии наук, Москва

⁵ Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского

⁶ Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии, Большие Вязёмы Московской обл.

⁷ Марийский государственный университет, Йошкар-Ола

⁸ Филиал "Угреша" государственного университета "Дубна", Дзержинский Московской обл.

*E-mail: baikinas@mail.ru

активных веществ. В данном исследовании разработана технология получения такого полимерного материала в интересах медицины и сельского хозяйства. В медицине такие полимеры прежде всего нужны для систем контролируемой доставки лекарственных препаратов и покрытия имплантов [1]. В сельском хозяйстве системы контролируемой доставки могут служить для сохранения урожая или в ветеринарии [2]. Поскольку в обоих случаях полимерный материал в конечном счёте может контактировать с организмом человека, необходимо обеспечить его биосовместимость и биodeградируемость. В целом разработка систем с контролируемым высвобождением активных веществ на основе биodeградируемых полимерных материалов является одним из наиболее перспективных и быстро развивающихся направлений химической технологии [3]. Основным преимуществом таких систем является возможность поддержания необходимого уровня активных веществ в течение требуемого времени [4]. Эффективность систем с контролируемым высвобождением активных веществ во многом определя-

ется свойствами материалов, из которых изготовлен полимер, и технологией изготовления [5].

Перспективным материалом для создания систем с контролируемой доставкой активных веществ является высокомолекулярный полилактид $(C_3H_4O_2)_n$ [6, 7]. Он биосовместим, биоразлагаем и термопластичен; более того, для производства полилактида используются возобновляемые ресурсы, зачастую силосообразующие сельскохозяйственные культуры. Нужно отметить, что высокомолекулярный полилактид уже используется в практической медицине для изготовления нитей для хирургии и при обработке штифтов в стоматологии [8–10]. Нами создан ряд технологических решений для получения биосовместимых биоразлагаемых полимерных плёнок (ББПП) и покрытий на основе высокомолекулярного полилактида с нужными механическими свойствами, однако принципиальная возможность создания на его основе систем, способных к длительному контролируемому выделению активных веществ, до сих пор не подтверждена. Цель данной работы заключалась в изготовлении биосовместимого биоразлагаемого материала на основе высокомолекулярного полилактида, способного к длительному выделению активных веществ.

Биодеградируемые полимерные материалы с активными веществами при введении их в организм или размещении на поверхности биологического объекта постепенно разрушаются, при этом скорость высвобождения активного вещества на длительных сроках зачастую пропорциональна скорости биодеградации полимера [11]. На этот процесс влияют физико-химические свойства полимера, активного вещества и растворителя. Пространственная структура полимера является основной характеристикой, влияющей на скорость выхода из полимера активных веществ. В случае с полилактидом пространственная структура в основном определяется молекулярным весом полимерных цепей полилактида [11]. Поэтому мы исследовали влияние молекулярной массы полимера на скорость выхода активного вещества. Что касается растворителя, то нужно учитывать гораздо большее количество параметров. Разработка биосовместимого биоразлагаемого полимера, способного к длительному выделению активных веществ, проводилась в интересах медицины и сельского хозяйства, поэтому были использованы только водные растворители. У водных растворителей одним из основных показателей, влияющих на растворение, является водородный показатель [12]. В связи с этим мы использовали растворы, имитирующие крайние показатели pH ряда биологических жидко-

стей. Влияние активного вещества продемонстрировано с помощью трёх различных активных веществ, причём изменялся как тип активного вещества, так и его концентрация.

В качестве основы для создания полимерного материала использовали поли-D,L-лактид (Медин-Н, Россия) молекулярной массой 180 кДа, в качестве растворителя — хлороформ (Иреа 2000, Россия). Для получения полимерных плёнок 2 г полилактида растворяли до гомогенного состояния в 200 мл хлороформа при 80 °С в течение 1 часа при постоянном перемешивании. Полученный гомогенный раствор остужали до 30 °С, после этого в него замешивали активные вещества. В качестве активных веществ для депонирования в полимер использовали антибиотики разных групп: гентамицин сульфат (Мосагроген, Россия), линкомицин гидрохлорид (Акрихин ХФК, Россия) и цефотаксим (Красфарма, Россия) в массовом соотношении 1, 3, 5 и 8%. Поскольку активные вещества не растворимы в хлороформе, замешивание проводили также в течение часа. Однородность получаемого раствора контролировали по оптическому поглощению и светорассеянию. Полученный однородный раствор заливали в стеклянные формы и высушивали под вакуумом. Полученные ББПП с активными веществами хранили в герметичной сухой ёмкости в темноте. Водородный показатель и другие свойства растворов, в которых производилась экстракция, контролировали с помощью прибора Эксперт-001 (Эконикс, Россия) [13].

Изучение закономерностей высвобождения активных веществ из полученных биодеградируемых биоразлагаемых материалов на основе полилактида проводилось методом спектроскопии в видимой и УФ-областях спектра. Спектры образцов регистрировали в кварцевых кюветках с длиной оптического пути 0,01 м с помощью высокоскоростного спектрометра USB2000 (“OceanOptics”, США) [14]. Для исследования зависимости концентрации антибиотиков в растворе от времени использовались подходы дифференциальной спектроскопии. Коэффициенты молярного поглощения гентамицин сульфата при $\lambda = 256$ нм равны 530 л/моль/см, при $\lambda = 192$ нм 2100 л/моль/см; линкомицин гидрохлорида при $\lambda = 192$ нм 8300 л/моль/см; цефотаксима при $\lambda = 193$ нм 18300 л/моль/см, при $\lambda = 234$ нм 17000 л/моль/см [15].

На рис. 1а представлена динамика высвобождения антибиотика гентамицина из ББПП, созданных на основе высокомолекулярного полилактида. Показано, что с увеличением изначальной концен-

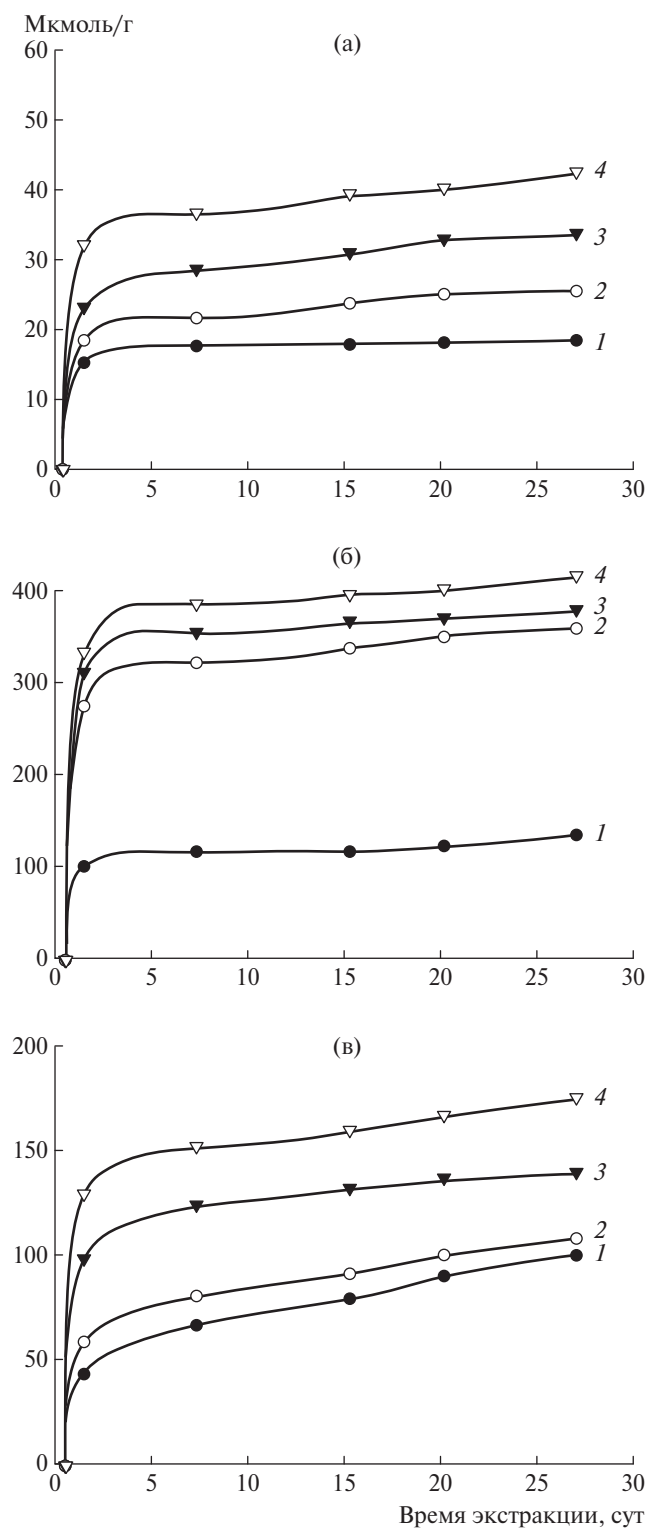


Рис. 1. Динамика высвобождения активных веществ гентамицин (а), цефотаксим (б), линкомицин (в) в водном растворе с рН 5,4 из биodeградируемых био-разлагаемых полимерных плёнок, созданных на основе высокомолекулярного полилактида. По оси ординат — количество активного вещества, экстрагированного из 1 г полимера. Концентрация активного вещества 1% (1); 3% (2); 5% (3); 8% (4).

трации гентамицина возрастает скорость его выхода из полимера. Максимальная скорость выхода вещества из полимера наблюдается в первые сутки. Вероятно, это связано с поверхностными явлениями и наличием микродефектов на поверхности плёнок. Нужно отметить, что при низких значениях водородного показателя после истечения первых суток регистрируется низкая скорость выхода гентамицина. Возможно, после первых суток прямая экстракция гентамицина из полимера не происходит, при этом дальнейшее постепенное высвобождение гентамицина связано с растворением и деградацией полимера. За 21 день плёнка полилактида толщиной порядка 500 мкм может потерять до 7% массы, т.е. происходит потеря примерно 0,3% массы полилактида в сутки, что приемлемо объясняет низкие скорости выхода гентамицина из полилактида. При увеличении водородного показателя до 7,4 прямая экстракция гентамицина наблюдается вплоть до конца исследования (скорость порядка 1 мкмоль/г). При щелочных значениях водородного показателя (рН 8,5) экстракция гентамицина идёт в два раза быстрее, чем при рН 7,4.

На рис. 1б представлена динамика высвобождения антибиотика цефотаксим из ББПП, созданных на основе высокомолекулярного полилактида. Показано, что данное соединение практически не удерживается высокомолекулярным полилактидом. Из полимерных плёнок, содержащих 1 и 3% активного вещества, большая часть (около 80%) цефотаксима высвобождается в течение первых суток. Из полимерных плёнок, содержащих 5% и более активного вещества, в течение первых суток из 1 г полимера высвобождается около 300 мкмоль цефотаксима. После истечения первых суток скорость выхода гентамицина существенно не изменяется вплоть до конца эксперимента и составляет порядка 2,5–3,0 мкмоль/г. Водородный показатель существенно не влияет на скорость экстракции во всех типах плёнок, содержащих цефотаксим, хотя при щелочных значениях рН наблюдалась тенденция к уменьшению скорости экстракции.

На рис. 1в представлена динамика высвобождения антибиотика линкомицин из ББПП, созданных на основе высокомолекулярного полилактида. Показано, что с увеличением изначальной концентрации линкомицина возрастает скорость его выхода из полимера в первые сутки экстракции. В течение первых суток из одного грамма полимера экстрагируется от 30 до 130 мкмоль линкомицина. Нужно отметить, что в течение первых суток при низких значениях рН регистрируется большая скорость

выхода линкомицина, чем при высоких значениях водородного показателя. По истечении первых суток скорость экстракции линкомицина существенно уменьшается и составляет порядка 1 мкмоль/г при щелочных значениях pH и около 2 мкмоль/г при кислых значениях pH.

Таким образом, в работе показано, что динамика высвобождения активных веществ из биосовместимых, биodeградируемых полимеров на основе высокомолекулярного полилактида может существенно зависеть как от свойств иммобилизованного в полимере вещества, так и от свойств растворителя. На основе высокомолекулярного полилактида возможно создание плёнок и покрытий, способных к высвобождению различных количеств активных веществ с различной скоростью. Биосовместимые, биodeградируемые полимеры, используемые в данном исследовании, по техническим параметрам пригодны для изготовления покрытий для имплантов с пролонгированным и контролируемым высвобождением лекарственных препаратов в окружающие ткани и применения в сельском хозяйстве для повышения сохранности урожая.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания № 075-00746-19-00, а также при частичной поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских учёных МД-3811. 2018.11. Спектроскопическая часть работы поддержана НИР “Физические методы в сельском хозяйстве и экологии” (№ 0024–2019–0004).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sevost'yanov M.A., Nasakina E.O., Baikin A.S., et al.* // J. Mater. Sci. Mater. Med. 2018. V. 29. P. 33.
2. *Vu K.D., Hollingsworth R.G., Leroux E., et al.* // Food Res. Int. 2011. V. 44. P. 198–203.
3. *Boo G.J., Grijpma D.W., Moriarty T.F., et al.* // Biomaterials. 2015. V. 52. P. 113–125.
4. *Севостьянов М.А., Баикин А.С., Насакина Е.О. и др.* // Успехи современного естествознания. 2016. № 5. С. 43–46.
5. *Gritsch L., Conoscenti G., La Carrubba V., et al.* // Mater. Sci. Eng. C. 2019. V. 94. P. 1083–1101.
6. *Scaffaro R., Lopresti F., Marino A., et al.* // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2018. V. 102. P. 7739–7756.
7. *Майбородин И.В., Кузнецова И.В., Шевела А.И. и др.* // Морфология. 2014. Т. 146. С. 78–89.
8. *Ezzat W.H., Keller G.S.* // Facial. Plast. Surg. 2011. V. 27. P. 503–509.
9. *Saffer E.M., Tew G.N., Bhatia S.R.* // Curr. Med. Chem. 2011. V. 18. P. 5676–5686.
10. *Shue L., Yufeng Z., Mony U.* // Biomatter. 2012. V. 2. P. 271–277.
11. *Ehtezazi T., Washington C.* // J. Control. Release. 2000. V. 68. P. 361–372.
12. *Xie J., Li A., Li J.* // Macromol. Rapid. Commun. 2017. V. 38. P. 23.
13. *Gudkov S.V., Guryev E.L., Gapeyev A.B., et al.* // Nanomedicine. 2019. V. 15. P. 37–46.
14. *Chernov A.S., Reshetnikov D.A., Kovalitskaya Yu.A., et al.* // J. Photochem. Photobiol. B. 2018. V. 188. P. 77–86.
15. *Насакина Е.О., Баикин А.С., Сергиенко К.В. и др.* // ДАН. 2015. Т. 461. № 1. С. 49–51.

DEVELOPMENT OF A BIOCOMPATIBLE, BIODESHIPPLE POLYMER FOR MEDICINE AND AGRICULTURE, ABLE TO LONG-TERM EXTRACT OF BIOACTIVE SUBSTANCES

A. C. Baikin¹, M. A. Kaplan¹, E. O. Nasakina¹, L. A. Shatov², A. M. Tsareva¹,
A. A. Kolmakova¹, E. A. Danilova¹, Ya. A. Tishurova^{3,4}, N. F. Bunkin^{3,4},
S. V. Gudkov^{4,5,6}, K. N. Belosludtsev⁷, A. P. Glinushkin⁶,
Corresponding Member of the RAS A. G. Kolmakov¹, M. A. Sevostyanov^{1,6,8}

¹*A.A. Baikov Institute of Metallurgy and Materials Science, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation*

²*Voronezh State Technical University, Voronezh, Russian Federation*

³*Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russian Federation*

⁴*A.M. Prokhorov General Physics Institute, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation*

⁵*Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhni Novgorod, Russian Federation*

⁶*All-Russian Research Institute of Phytopatology, Bol'shie Vyazemy, Moscow Region, Russian Federation*

⁷*Mari State University, Yoshkar-Ola, Russian Federation*

⁸*University "Dubna", Branch "Ugresha", Dzerzhynsk, Moscow Region, Russian Federation*

Received May 14, 2019

A team of authors developed a technology for producing biocompatible biodegradable polymer films based on high-molecular polylactide with the properties necessary for medical and agricultural use. A technology has been developed for the inclusion of active substances (gentamicin sulfate, lincomycin hydrochloride, cefotaxime) into films of high-molecular polylactide. The rate of release of active substances from polylactide can vary with time as a decaying exponent, as well as a function close to linear. The process of release of active substances is significantly affected by the pH of the surrounding film of the solution. It was found that the dynamics of release of active substances from biocompatible biodegradable polymer films created on the basis of high-molecular polylactide depends on the properties of the substance immobilized in the film, the technology of the film and the conditions under which the extraction is carried out. The technical parameters of biocompatible biodegradable polymer films based on high-molecular polylactide are quite suitable for the manufacture of coatings of stents and prostheses with prolonged and controlled release of drugs into the surrounding tissues, as well as for use in agriculture to increase the safety of the harvest.

Keywords: high-molecular polylactide, antibiotics, biodegradable materials, release dynamics, controlled drug delivery systems.