

УДК 615.454.12

ГИДРОГЕЛИ ИЗ СМАРТ-ПОЛИМЕРОВ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ С НИЗКОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ

Морозова П.В. (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования

«Национальный исследовательский университет ИТМО»), **Полякова Д.М.** (Федеральное
государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Национальный исследовательский университет ИТМО»)

Научный руководитель – к.х.н., н.с. Попова Е.В.

(Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт
гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России)

Аннотация. В данной работе представлена методика формирования полимерной системы доставки, состоящей из альгината натрия и двух типов карбополов: карбопола 940 и карбопола ETD. На примере природного полифенола ресвератрола сравнили эффективность включения. Формирование гидрогелевых микрокапсул происходило за счет соединения альгината натрия, содержащего модельный объект и карбопола (940 или ETD) с последующим их осаждением в растворе хлорида кальция.

Введение. С развитием современной фармакологии было открыто несколько ее новых направлений. Появление новых лекарственных субстанций с ограниченной биодоступностью привело к появлению большого разнообразия систем доставки для них (микро- и наносферы, микро- и микрокапсулы, везикулы, микро- и наноэмульсии, липосомы, нанокристаллы, полимерные носители и т.д.). Ресвератрол - полифенольное соединение, которое содержится в большом количестве в соке виноградной косточки. Он является нейропротекторным, противовоспалительным, антидиабетическим, противовирусным, антибактериальным, противоопухолевым растительным препаратом. Ресвератрол плохо растворим в воде, но хорошо растворим в спирте. Кроме того, включение ресвератрола легко может быть исследовано спектрофотометрически благодаря характерному пику при длине волны 307 нм в спектре поглощения. Однако, серьезной проблемой при его клиническом использовании является очень низкая биодоступность ресвератрола. Перспективным решением данной проблемы является разработка микрокапсул из полимеров. Альгинат натрия – природный полианион, способный формировать различные трехмерные матричные структуры, например, гидрогели, микросферы, микрокапсулы, и т.д. Альгинат натрия получают из бурых водорослей. Он включает в себя остатки маннуроновой и гулууроновой кислот. Этот полимер обладает прекрасной способностью адсорбировать воду, биосовместим, полностью биоразлагаем, стабилен. Альгинат натрия относится к «смарт-полимерам». Это значит, что данный полимер может осуществлять переход из золя в гель под воздействием изменений pH и температуры слизистых организма. В данном исследовании традиционный широко исследованный гидрогель из альгината натрия был модифицирован включением в его состав другого смарт-полимера – карбопола. Карбопол – мукоадгезивный полимер, являющийся производным акриловой кислоты. Карбополы широко применяются в медицине и косметологии для получения гелей и основ для мягких лекарственных форм. Включение карбопола в структуру гидрогеля может увеличить эффективность препаратов при их пероральном введении за счет их способности ингибировать трипсин.

Основная часть. Целью исследования является разработка полимерной системы доставки для ресвератрола на основе натуральных биосовместимых и биodeградируемых полимеров и исследование их физико-химических свойств. На примере ресвератрола было проведено сравнение гидрогеля из альгината натрия и двух комбинированных гидрогелей из альгината

натрия и карбополов двух марок – 940 и ETD 2001 по следующим параметрам: морфология получаемых частиц и эффективность включения.

Формирование гидрогелевых микрокапсул происходило путем соединения 1% альгината натрия, содержащего ресвератрол и 1% карбопола (в одном случае 940, во втором случае ETD 2001) с последующим их осаждением в растворе хлорида кальция. Оптические исследования проводились на спектрофотометре Agilent Cary 100 (Agilent Technologies). Концентрации ресвератрола рассчитывалась по калибровочным кривым при $\lambda_{\max} = 307$ нм (максимум поглощения в УФ области ресвератрола). Измерение вязкости полимерных смесей, состоящих из альгината натрия и двух типов карбопола различных концентраций осуществлялось при помощи вискозиметра Brookfield DV2T.

В ходе работы было проведено сравнение вязкости двух систем: 1 - альгинат натрия и карбопол 940, 2 – альгинат натрия и карбопол ETD 2001. Известно, что карбопол ETD 2001 имеет небольшие значения вязкости до момента его нейтрализации триэтаноламином по сравнению с карбополом 940. Введение в смесь полимеров (альгинат-карбопол) триэтанолamina оказывает существенное влияние на структуру микрокапсулы. Триэтаноламин – слабое основание. Оно ионизирует карбоксильные группы карбопола, в результате чего гель меняет свою пространственную конформацию. За счет изменения конформации увеличивается вязкость полимера. Увеличение вязкости карбополов в смеси может влиять как на включение ресвератрола в получаемые микрокапсулы, так и на его дальнейшее высвобождение из них.

Скорость перемешивания оказывает существенное влияние на такие параметры, как форма и размер микрокапсул. При попадании капле смеси альгината натрия-карбопола в раствор осадителя (CaCl_2), скорость перемешивания создает силу, которая участвует в формировании микрокапсулы. По мере увеличения скорости перемешивания гидрогелевые микрокапсулы становятся менее сферическими и более нерегулярными по структуре. На основании полученных данных, были выбраны оптимальные с точки зрения морфологии условия формирования микрокапсул, имеющих минимальный разброс по размерам, а именно: интенсивность перемешивания 300 об/мин, время перемешивания 20 мин, количественное соотношения растворов 1% Alg Na + 2% Carbopol 940 и 1% Alg Na + 1% Carbopol ETD 2001. Введение карбополов в исходную смесь полимеров обеспечивает лучшее включение в гидрогели ресвератрола по сравнению с традиционной системой из альгината натрия.

Выводы. Результаты, полученные в ходе данного исследования, являются очень важными при разработке систем доставки для различных лекарственных препаратов с низкой биодоступностью и высокой токсичностью. В будущем такие системы доставки могут быть внедрены в клиническую практику, а технологии их создания могут применяться в ходе разработки других систем доставки.