

**ОСОБЕННОСТИ ФОРМОВОЧНОГО РАСТВОРА БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ПОЛИМЕРОВ
ДЛЯ СОЗДАНИЯ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ*****А.В. Черкас^{1,2}, Е.Б. Аронова¹, Е.Н. Бражникова²***¹ *Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия*² *ООО «Инмед», Санкт-Петербург, Россия*

Электроформование – передовая технология, которая успешно применяется для производства волокон от нескольких нанометров до нескольких микрометров и предлагает множество преимуществ в новых системах доставки лекарственных веществ [1]. Высокое отношение поверхности к объему волокон может улучшить такие процессы, как связывание и пролиферация клеток, загрузка лекарств и массоперенос [2]. Одной из наиболее важных областей электроформования является область доставки активных веществ с контролируемым высвобождением, начиная от антибиотиков и противораковых агентов и заканчивая макромолекулами, такими как белки и ДНК [3]. Свойства электроформованных волокон можно контролировать, изменяя параметры процесса (например, приложенное напряжение, скорость потока раствора и расстояние между заряженным капилляром и электродом) или свойства раствора полимера (например, концентрацию, молекулярную массу, вязкость, поверхностное натяжение, летучесть растворителя, электропроводность и диэлектрическая проницаемость раствора полимера). Однако многие переменные, влияющие на процесс получения нановолокон, взаимосвязаны. Оптимизированный процесс электроформования – это процесс, в котором данные параметры остаются постоянными и получаемые нановолокна соответствуют требуемым физико-химическим свойствам. Активную фармацевтическую субстанцию вводят в полимерные волокна путем смешивания, модификации поверхности или образования эмульсии [4].

В данном исследовании изучены свойства растворов сополимера L-лактида и ε-капролактона при разном соотношении компонентов и растворителей, подобраны оптимальные технологические условия получения нановолокон и проведена оценка электроформованного материала.

В работе использовали следующие реактивы: сополимер L-лактида и ε-капролактона производства PURAC (Нидерланды), метилен хлористый квалификации «ХЧ» (ЗАО «Экос-1, Москва) и пропиловый спирт квалификации «ИМП» (ЗАО «ВЕКТОН, Санкт-Петербург). Все реактивы использовали без дополнительной очистки и обработки. Процесс электроформования осуществляли на установке NS Line 1WS500U Series с подключенным климатическим модулем NS AC 150 (Чехия). Снимки СЭМ получали на приборе Phenom G2 pro (Нидерланды). Диаметр волокон измерялся при помощи программного обеспечения “FiberMetric” (Phenom-World, Нидерланды). Электропроводность определяли кондуктометром SevenMulti и датчиком электропроводности Mettler Toledo (Швейцария). Значения динамической вязкости получали ротационным реометром Anton Paar RheolabQC (Австрия) с использованием измерительной системы с двойным зазором DG42.

Важным параметром, определяющим интенсивность и производительность процесса электроформования, является концентрация перекрывания полимерных клубков [5–6]. Для определения этой величины была измерена зависимость динамической вязкости сополимера L-лактида и ε-капролактона от концентрации (рисунок 1). Изменение наклона кривой при концентрации равной 6,6 масс. % соответствует перекрыванию макромолекул. Следовательно, электроформование следует проводить при концентрациях сополимера выше 7 масс. %. Кроме этого, важно заметить, что зависимость вязкости от концентрации носит не линейный характер, а параболический и описывается следующим уравнением:

$$f(x) = 0,088x^2 - 1,242x + 4,473 \quad (1)$$

где x – концентрация, а $f(x)$ – вязкость.

Погрешность полученных измерений составила 0,07.

Данные по электропроводности говорят о ее незначительном росте с увеличением содержания сополимера (рисунок 2), из чего следует, что при исследуемой рецептуре формовочного раствора показатель электропроводности не играет решающую роль.

Исследуя морфологию образцов электроформованного материала, полученных из формовочных растворов с одинаковой концентрацией сополимера L-лактида и ε-капролактона, при одинаковых технологических условиях, но при разном соотношении растворителей, была выявлена зависимость диаметра волокон от системы растворителей. При помощи программы FiberMetric установлено, что уменьшение содержания пропилового спирта в системе растворителей гарантирует уменьшение диаметра волокон. На рисунке 3 представлены микрофотографии электроформованных волокон в порядке уменьшения их диаметра.

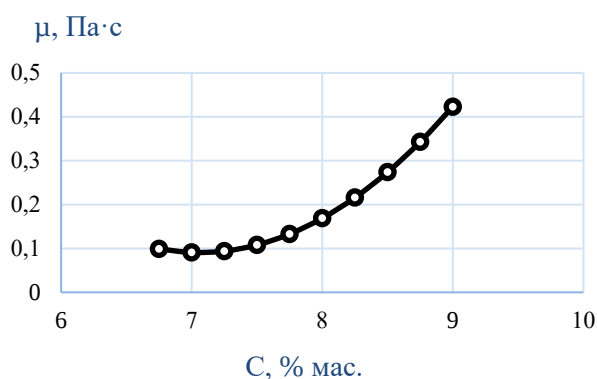


Рисунок 1 – Зависимость динамической вязкости формовочного раствора от концентрации сополимера L-лактида и ε-капролактона при 20 °С

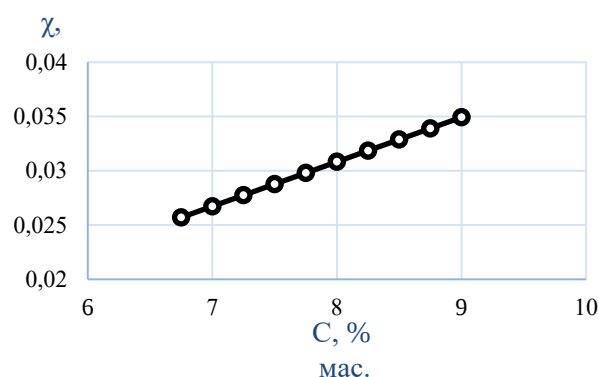


Рисунок 2 – Зависимость электропроводности от концентрации сополимера L-лактида и ε-капролактона при 20 °С

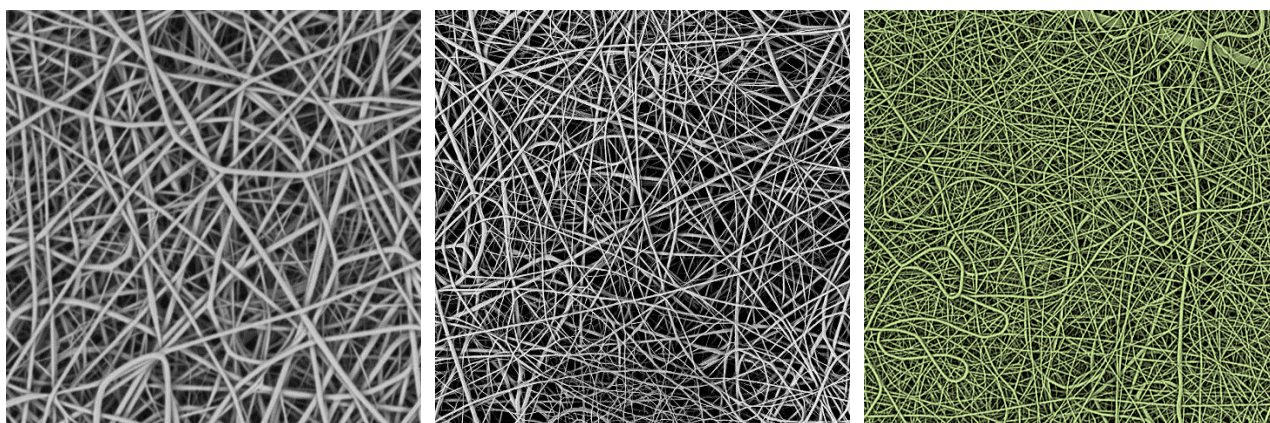


Рисунок 3 – Зависимость диаметра электроформованных волокон сополимера L-лактида и ε-капролактона от соотношения растворителей

Из совокупности имеющихся результатов можно заключить, что материал, отвечающий требованиям к функциональным свойствам системы доставки лекарственных веществ, можно получить из сополимера L-лактида и ε-капролактона, растворенного в хлористом метиле и пропиловом спирте. Рекомендуется добавлять активную фармацевтическую субстанцию и вести дальнейшую разработку лекарственных форм с раствором, в рецептуре которого содержится наименьшее количество пропилового спирта, при этом концентрация сухого вещества выше 7 %.

ЛИТЕРАТУРА

- Матвеев А.Т., Афанасов И.М. Получение нановолокон методом электроформования. М.: Изд-во МГУ, 2010. 84 с.
- Филатов Ю.Н. Электроформование волокнистых материалов (ЭФВ-процесс) / Под ред. В.Н. Кириченко. – М.: Под ред. профессора В.Н. Кириченко. – Москва, 2001. – 231 с.
- Ramakrishna S. An introduction to electrospinning and nanofibers. // New Jersey, London, Singapore, Beijing, Shanghai, Hong Kong, Taipei, Chennai: World Scientific. – 2005. – 384 p.
- Anthony L. Science and technology of polymer nanofibers // New Jersey: A John Wiley & Sons, Inc. 2008. 404 p.
- Shin Y.M., Hohman M.M., Brenner M.P., Rutledge G.C. Experimental Characterization of Electrospinning: The Electrically Forced Jet and Instabilities // Polym. – 2001. – V. 42. P. 9955–9967.
- Kebarle P., Peshke M. On the mechanisms by which the charged droplets produced by electrospray lead to gas phase ions. // Analytica Chim. Acta. – 2000. – V. 406. P. 11–35.