

МОДИФІКОВАНІ ПОЛІСАХАРИДИ У ФАРМАЦІЇ

Іщенко О.В., Плаван В.П., Ляшок І.О., Кучинська Д.А., Ресницький І.В.

Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна.

Вступ та постановка проблеми. Сучасне лікування захворювань передбачає застосування широкого арсеналу традиційних лікарських засобів у вигляді капсул, таблеток, пластирів та інших лікарських форм.

Матеріали на основі модифікованих полісахаридів (целюлоза, крохмаль) входять до класу фізіологічно активних полімерів і мають переваги порівняно з синтетичними полімерами, які можуть небажано впливати на організм за рахунок своїх молекулярних структурних елементів. Застосування полісахаридів в медицині зумовлено наступними властивостями: високою сорбційною ємністю, приляганням до поверхні складної форми, повітропроникністю, легкістю та іншими цінними якостями. Спільні зусилля хіміків, біологів та медиків зосереджені на проблемі надання перев'язувальним матеріалам додаткових лікувальних властивостей, зокрема антимікробних [1] шляхом пролонгації дії лікарських препаратів або прояву лікувального ефекту у самій полімерній композиції.

Для модифікації біологічно активних речовин і створення нових ефективних лікарських препаратів на їх основі все більшого значення набувають водорозчинні полімери. Модифікація полімерів дозволяє підвищити їх розчинність у воді, знизити токсичність, змінити спектр біологічної активності, забезпечити цільове транспортування активних речовин. Для вирішення цих задач застосовуються синтетичні і природні карбо- і гетероланцюгові полімери-носії (наприклад, полівінілпірролідон, полівініловий спирт, поліетиленгліколь, декстран, хітозан, крохмаль, білки, поліпептиди).

Відомо використання карбоксиметильованого крохмалю з додаванням етонію для надання антисептичних властивостей медичної марлі, методом опорядження - нанесення апрету [2].

Також авторами [3] показано можливість використання композиції на основі желатину та модифікованого крохмалю для отримання плівок пролонгованої дії, методом поливу.

Останнім часом спостерігається стійкий інтерес до застосування нановолокнистих матеріалів, отриманих методом електроформування, в біоінженерії та медицині для створення виробів санітарно-гігієнічного, косметологічного і лікувального призначення. З огляду на умови їх експлуатації в контакті з людським організмом, найбільш переважними системами для їх формування є екологічно чисті композиції без використання високотоксичних розчинників. У науковій літературі в зв'язку з цим є відомості про водні розчини полівінілового спирту, колагену, хітозану. Виробництво волокон і нетканих матеріалів на їх основі, як правило, включає в себе досить складну технологію приготування прядильних розчинів із застосуванням великої кількості технологічних добавок і спеціальних прийомів для досягнення необхідного комплексу властивостей готового матеріалу: нерозчинності в воді, еластичності, міцності, паропроникності, гігроскопічності, біосумісності та ін.

При виготовленні покриттів для ран мають перевагу ультратонкі волокна з контрольованим вивільненням ліків. В залежності від призначення матеріалу застосовуються спеціальні підходи до процесу переробки полімерів методом електроформування.

Електроформування стало спеціалізованою технологією для формування субмікронних волокон (як правило, від 100 нм до 1 μ m в діаметрі), з високою питомою площею поверхні, високою пористістю і малим розміром пор. Ця технологія дозволяє отримати нові нановолокнисті матеріали з контрольованою пористою структурою,

Окрім цього електроформування є економічним і простим способом отримання полімерних волокон. Як правило, волокна, отримані цим способом, мають значно менші діаметри, ніж ті, які отримуються за допомогою стандартних технологій [4].

Дане дослідження було спрямоване на визначення можливості застосування крохмалю в композиції з ПВС та додаванням йод полівінілпіралідону, та впливу різних факторів на стабільність електроформування волокон.

Наявність гідроксильних груп у ПВС зумовлює високу реакційну здатність цього полімеру, його водні розчини здатні створювати комплекси з йодом, борною кислотою та їх похідними, солями різних металів і органічних сполук.

У виробництві ліків ПВС застосовують як дезінтоксикатор, емульгатор, загущувач і стабілізатор суспензій, пролонгатор дії ліків, плівкоутворювач для капсул і таблеток, складовий компонент мазевих основ тощо. Плівки на основі ПВС з антибіотиками та іншими ліками мають пролонговану дію, легко піддаються регулюванню їх еластичних властивостей; з них добре вивільняються й всмоктуються діючі речовини [7].

Полівінілпіралідон використовується, як допоміжна речовина - носій, стабілізатор, пролонгатор, солюбілізатор, диспергатор для отримання іммобілізованих продуктів з антибіотиками, ферментами й іншими речовинами, як покриття для таблеток, для збільшення в'язкості фармацевтичних препаратів.

Цей полімер має антисептичну, дезінфекційну, протигрибкову, антипротозойну, антимікробну дію. У медичній практиці застосовують для лікування опіків, саден, різаних ран та інших пошкоджень шкіри. Основна перевага полівінілпіралідону – розчинність у воді та інших розчинниках, гідрофільність, висока схильність до комплексоутворення.

Комплекс йоду з полівінілпірралідоном виявляє високу бактерицидну і фунгіцидну ефективність без подразливої й припікаючої дії. Застовується для дезінтоксикації, а також у розчинах, таблетках, аерозолях, мазях, ветеринарних лікарських препаратах [7].

Елементарний йод чинить бактерицидну дію, має широкий спектр протимікробної дії щодо бактерій, вірусів, грибків та найпростіших мікроорганізмів. Механізм дії комплексу - вільний йод здійснює швидкий бактерицидний ефект, а полімер є депо для йоду, при контакті зі шкірою та слизовими оболонками виділяється з полімерного комплексу поступово.

Йод реагує з окислювальними-сульфідними (SH) та -гідроксильними (OH)-групами амінокислот, що входять до складу ферментів і структурних білків мікроорганізмів, інактивуючи чи руйнуючи ці білки. Більшість мікроорганізмів знищуються при дії *in vitro* менш ніж за хвилину, а основна руйнівна дія відбувається у перші 15-30 секунд. При цьому йод знебарвлюється, у зв'язку з чим зміна насиченості коричневого кольору є індикатором його ефективності.

В залежності від мети розробляються полімери-носії з заданою хімічною будовою і молекулярною масою, використовують біосумісні полімери, які мають набір функціональних груп.

Для ковалентного зв'язування лікарських речовин з полімером- носієм в композицію вводять модифіковані полісахариди з метою включення в їх структуру функціональних груп, які здатні до хімічної взаємодії з лікарськими речовинами. Найчастіше використовують метод окиснення, який забезпечує введення альдегідних груп, що дозволяє приєднувати аміновмісні лікарські речовини.

Крохмаль - утворює систему капілярів, через які легко проникає вода. Він добре набрякає, поглинаючи до 29% води, має гідрофілізуючі властивості й утримує вологу в гранулах. Завдяки сипучості й здатності прилипати до шкіри, поглинати вологу і шкірний жир, використовується в

присипках і пудрах. Крім того, крохмаль може використовуватись як складовий компонент багатьох мазей і паст. Модифікація крохмалю дає можливість: знижувати або підвищувати температуру їх клейстеризації; змінюючи в'язкість клейстеру; підвищувати розчинність у холодній воді; прояву емульгуючих властивостей; знижувати схильність до ретроградації; підвищувати стійкість до синерезису, впливу кислот, високих температур та циклів розморожування — заморожування.

У зв'язку з тим, що модифіковані полісахариди мають жорстку структуру полімерного ланцюга, а їх водний розчин не електроформується, то доцільно використовувати у композиції з іншими водорозчинними полімерами.

Морфологічні характеристики полімерних волокон, що отримані методом електроформування, залежать від параметрів, які можна поділити на три групи:

- властивості розчину (в'язкість, концентрація полімеру, молекулярна маса полімеру, електропровідність, пружність і поверхневий натяг розчину);
- умови переробки (відстань між електродами, напруга електричного струму, діаметр капіляру);
- умови навколишнього середовища (температура, вологість).

Одним з найбільш важливих параметрів, що впливають на діаметр волокна є в'язкість розчину [6]. Підвищення в'язкості призводить до збільшення діаметра волокна.

Мета: розширення асортименту полімерних матеріалів на основі модифікованих полісахаридів для отримання нетканих матеріалів методом електроформування з антисептичними властивостями. Дослідити композиції на основі ПВС, кукурудзяного крохмалю, комплексу йоду з полівінілпірралідоном, для створення нетканого текстильного матеріалу, які можна використовувати в якості носія лікарського препарату.

Матеріали і методи: готували розчини композицій за рецептурним складом наведеним у таблиці 1. Використовували ПВС марки 16/1 (масова частка ацетатних груп, не більше 0,9-1,7%), крохмаль кукурудзяний (ДСТУ 3976-2000), комплекс йоду та полівінілпіролідону 10%.

Для електроформування використовували капіляр діаметром 1,1 мм при напрузі електричного струму 30 кВ, та регулювалася відстань між електродами від 12-15 см.

Електроформування волокон проходить знизу вгору, що дозволяє отримати нетканий волокнистий матеріал без падіння крапель розчину полімеру на нього.

Морфологічні дослідження здійснювали на оптично-поляризаційному мікроскопії «Біолам С-11».

Таблиця 1 – Рецептурний склад зразків на 100 мл готового розчину

№	ПВС, г	Крохмаль, г	Комплекс йоду та полівініл-піролідону, г	Дистильована вода, мл	Стабільність електроформування
1	5	5	-	90	-
2	7,5	2,5	-	90	+
3	7	2	1	90	+

Результати. На рис.1 наведені мікрофотографії отриманих ультратонких волокон з додаванням крохмалю. Встановлено що при вмісті крохмалю у композиції більш ніж 25%, електричному струмі 30 кВ не відбувається електроформування. Також встановлено, що додавання полівінілпірралідону покращує реологічні характеристики з 1,2 до 0,98 Па*с.

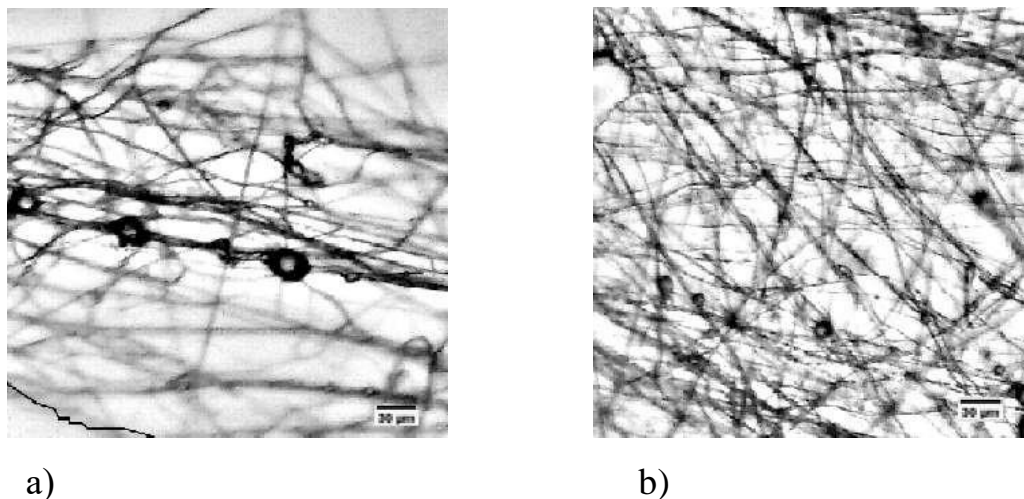


Рис. 1. – Мікрофотографія нетканого волокнистого матеріалу, отримана методом оптичної поляризаційної мікроскопії (мікроскоп «Біолам С-11»), ПВС з додаванням крохмалю (а); ПВС з додаванням кукурудзяного крохмалю та комплексу йоду з полівінілпірролідонем (b).

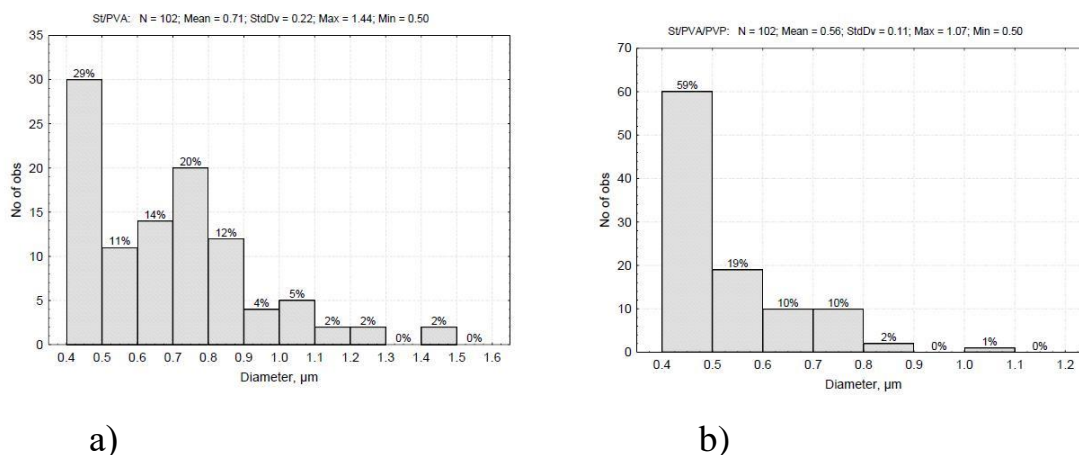


Рис. 2. – Статистичний розподіл ПВС з додаванням крохмалю (а); ПВС з додаванням кукурудзяного крохмалю та комплексу йоду з полівінілпірролідонем (b).

В результаті аналізу мікрофотографій та обробкою даних програмним забезпеченням «Statistica» визначено, що волокна з діаметром 0,5µм становлять 29% від загальної кількості для зразка (ПВС з кукурудзяним крохмалем), а з додавання комплексу йод-полівінілпірролідону кількість

волокон з діаметром 0,5 мкм становить 59%, та покращується стабільність процесу.

Висновок. Досліджено процеси отримання нетканих матеріалів методом електроформування на лабораторній установці капілярного типу. Визначено параметри отримання волокон із полівінілового спирту з крохмалем та додаванням комплексу йоду та полівінілпірралідону. Встановлено оптимальну напругу електричного поля 30 кВ та відстань між електродами 14 см, з використанням капіляру діаметром 1,1 мм. Доведено, що при даних параметрах електроформування отримуються волокна з діаметром від 0,5 до 1,1 мкм. Оптимальний склад композиції при відношенні ПВС:крохмалю:комплексу йоду та полівінілпірралідону відповідно 7:2:1. Неткані матеріали, отримані на лабораторній установці капілярного електроформування, з необхідними фізико-хімічними характеристиками на основі біосумісних полімерів, з додаванням модифікованих полісахаридів з метою включення в їх структуру функціональних груп та здатності їх до хімічної взаємодії з лікарськими речовинами, що дозволить підвищити ефективність лікування інфікованих ран.

Література:

1. Gu SY, Wu QL, Ren J, Vancso GJ. Mechanical Properties of a Single Electrospun Fiber and Its Structures. //Macromol. Rapid. Commun, 2005, 26:716–720.
2. Іщенко О.В. Визначення антимікробної активності тканин, оброблених 1,2-етилен-біс-(N,N- диметилкарбде-цилоксиметилом)- амонію /О.В. Іщенко, М.Є. Логачева, О.П. Сумська, Р.І. Гвоздяк // Вісник Технологічного університету Поділля (Хмельницький національний університет), № 5, 2004 р., с.160-163.
3. Іщенко О. В. Використання водорозчинних полімерів для отримання плівок медичного призначення/ О. В. Іщенко, Н.В. Ісак, В.І.

- Бессарабов, В. П. Плавач, І.В. Ресницький // Легка промисловість, № 1, 2017 р., с.30-33
4. Burger C, Hsiao BS, Chu B. Nanofibrous materials and their applications // *Annu. Rev. Mater. Res.*, 2006, 36:336-368.
 5. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довідковий посібник / Ф. Жогло, В. Возняк, В. Попович [та ін.] - Львів, 1996. - 96 с.
 6. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* / Edit by R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen. — London-Chicago, American Pharmaceutical Association, 2006, 375 p.
 7. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / За ред. проф. І.М. Перцева. — Вінниця, Нова книга, 2007. - 728 с.