

УДК 544.016, 543.421/424, 543.442.2

Н. М. Селиванова д-р хим. наук, проф.;

А. И. Галеева канд. хим. наук, доц.;

Ю. Г. Галяметдинов, д-р хим. наук, проф., зав. кафедрой ФКХ
(ФГБОУ ВО «КНИТУ», г. Казань)

БИОСОВМЕСТИМЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ХИТОЗАН/МОЛОЧНАЯ КИСЛОТА: ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ, МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ВЫСВОБОЖДЕНИЕ РИБОФЛАВИНА

В настоящее время для решения ряда практических медицинских задач разрабатываются и применяются системы пролонгированного высвобождения активных лекарственных препаратов. В этом аспекте разработка наноносителей на основе надмолекулярно-организованных лиотропных жидких кристаллов (ЛЖК) представляет большой интерес [1]. Структурное подобие лиомезофаз биологическим мембранам способствует улучшенному релизингу, а регулируемое межслоевое пространство позволяет инкапсулировать широкий спектр биологически активных веществ, как гидрофобной, так и гидрофильной природы [2]. В связи с этим получение новых биосовместимых систем, проявляющих жидкокристаллические свойства, представляет значительный интерес для адресной доставки.

Хитозан является одним из наиболее широко используемых природных биополимеров для биомедицинских применений благодаря его биосовместимости, биоразлагаемости и антибактериальной активности [3]. На сегодняшний день имеется ограниченное количество работ, описывающих ЖК поведение хитозана в органических растворителях. Ранее нами были изучены лиотропные свойства хитозана в растворах уксусной, янтарной и аскорбиновой кислот [4,5]. Целью данной работы было создание биосовместимых систем на основе хитозана и молочной кислоты, исследование жидкокристаллических свойств и межмолекулярных взаимодействий. Влияние надмолекулярной организации на кинетику массопереноса В2 (рибофлавина) оценивали путем анализа трех различных систем: гидрогеля, бинарной и тройной ЛЖК систем.

Объектами исследования являлись хитозан (ММ 108 кДа, степень деацетилирования 95 %), монододециловый эфир тетраэтиленгликоля $C_{12}H_{25}O(CH_2CH_2O)_4H$ ($C_{12}EO_4$) (Aldrich), молочная кислота (МК) $C_3H_6O_3$ $C = 80\%$ (Merck). Рибофлавин $C_{17}H_{20}N_4O_6$ (Sigma-Aldrich). Синтез ЛЖК систем осуществлялся по методике [6]. Тип

ЖК-фазы и интервал ее существования определяли с помощью поляризованного микроскопа Olympus BX51, оснащенного системой прецизионного нагрева Linkam. ИК- спектры снимались на приборе Bruker Tensor-27. Высвобождение В2 из исследуемых систем оценивали фотометрически с использованием диффузионной ячейки Франца в качестве трансмембранной модели пассивной диффузии [6].

Методом поляризационной оптической микроскопии (ПОМ) оценивали условия растворимости хитозана в растворах молочной кислоты и исследовали ЖК свойства. На рисунке 1 представлены микрофотографии образцов систем, наблюдаемые в поляризованном свете.

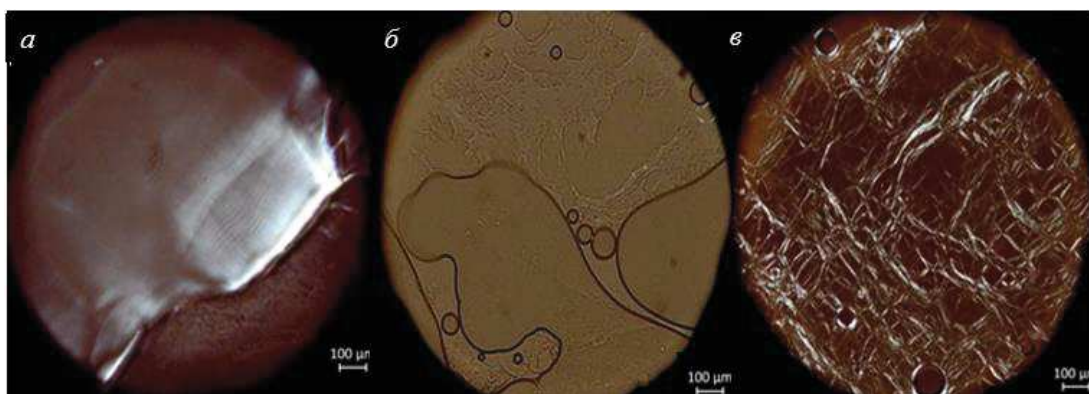


Рисунок 1 – Микрофотографии образцов в поляризованном свете, для образцов систем:
a - ХТЗ/МК 15/85 мас. %. ($C_{МК} = 10$ мас. %), *б* - ХТЗ/МК 8/92 мас. %. ($C_{МК} = 2$ мас. %), *в* - $C_{12}EO_4$ /(ХТЗ/МК) 50/50 мас. %.

Для образцов бинарной системы ХТЗ/МК наблюдаются двулучепреломляющие текстуры (рис. 1*a*), свидетельствующие об образовании ЛЖК. Установлено, что для получения лиотропных мезофаз необходима концентрация МК 10-15 мас. % при содержании хитозана 14-16 мас. %. При низких концентрациях хитозана от 2 мас. % до 13 мас. % и концентрации МК 2-5 мас. % образуются гидрогели. Гидрогели представляют собой изотропную фазу и занимают промежуточное положение между ЖК-фазой и гомогенным раствором. Характерный для ЖК-систем эффект двулучепреломления в гелях в поляризованном свете не наблюдается (рис. 1*б*). ПОМ изображение образца тройной системы $C_{12}EO_4$ /ХТЗ/МК демонстрирует типичную текстуру «Мальтийский крест», характерную для ламеллярной мезофазы (рис. 1*в*). Для оценки молекулярных взаимодействий между компонентами ЛЖК были проанализированы ИК-спектры индивидуального хитозана и многокомпонентных систем (рис. 2). Растворение хитозана в молочной кислоте вносит существенные изменения в ИК-спектр по сравнению с индивидуальным веществом. Широкая полоса в области 2760-

3712 cm^{-1} относится к валентным колебаниям ОН связи. Интенсивная полоса при 1645 cm^{-1} в системе ХТЗ/МК характеризует антисимметричные колебания группы NH_3^+ . В спектре ХТЗ/МК отсутствует полоса 1338 cm^{-1} , отнесенная к симметричным деформационным колебаниям NH_3^+ .

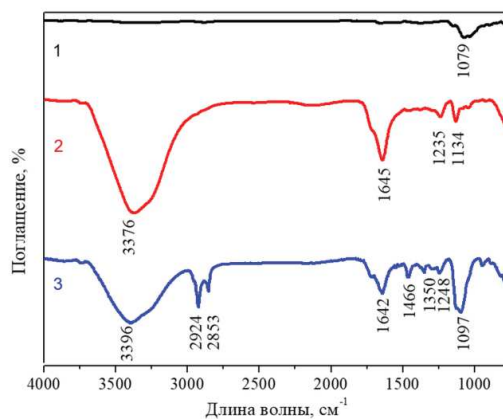
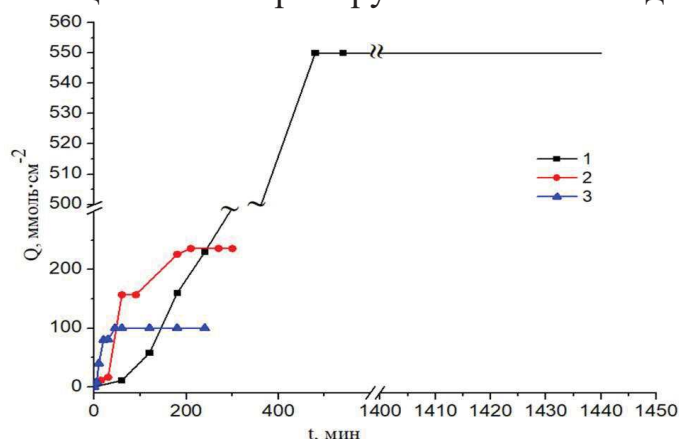


Рисунок 2 – ИК-спектры: 1 - ХТЗ, 2 - ХТЗ/МК 5/95 мас. %., 3 - C_{12}EO_4 /(ХТЗ/МК) 50/50 мас. %.

Данные изменения свидетельствуют об участии NH_3^+ групп в электростатическом взаимодействии с лактатом. Таким образом, система Хит/ЛА может содержать комплексы в виде ионной пары $[\text{ХТЗ}^+ \cdot \text{СН}_3\text{-СН}(\text{ОН})\text{-СОО}^-]$. В тройной ЛЖК системе наблюдаются сдвиги полос νOH (от 3473 до 3396 cm^{-1}) и νCO (от 1121 до 1097 cm^{-1}) в низкочастотную область в спектре C_{12}EO_4 /ХТЗ/МК по сравнению с C_{12}EO_4 , что свидетельствует о наличии более сильных водородных взаимодействий в системе. Кинетические кривые высвобождения рибофлавина из ЛЖК систем и геля, протифундировавшего через гидрофобную мембрану, представлены на рис. 3. Для тройной ЛЖК системы C_{12}EO_4 /ХТЗ/МК наблюдается быстрое высвобождение в течение 45 минут. В системе отсутствует индукционный период. Диффузионный выброс начинается сразу после контакта системы с жидкой средой. Гелевая система ХТЗ/МК 5/95% мас. ($\text{C}_{\text{МК}} = 2$ мас. %) демонстрирует более длительное время высвобождения по сравнению с тройной системой. Система достигает своего кинетического плато через 210 минут. Максимальное время релизинга наблюдается для бинарной ЛЖК ХТЗ/МК 15/85 мас. %. Система характеризуется небольшим индукционным периодом в начальной области: всего 7 $\text{ммоль} \cdot \text{см}^{-2}$ рибофлавина выделяется за 58 минут. Полное высвобождение биоактивного вещества происходит за 540 минут. Таким образом, показаны возможности управления процессом высвобождения В2 путем варьирования состава системы и ее надмолекулярной организации. Предлагаемые биосовместимые системы демонстрируют боль-

шой потенциал в качестве систем трансдермальной доставки биологически активных веществ с контролируемым высвобождением.



**Рисунок 3 – Профили высвобождения рибофлавина из систем:
1 - ХТЗ/МК 15/85 мас. %., 2 - ХТЗ/МК 5/95 мас. %.,
3 - C₁₂EO₄/(ХТЗ/МК) 50/50 мас. %.**

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках гос. задания по теме «Мультифункциональные лантаноидсодержащие наноорганизованные гибридные структуры для адресной доставки и контроля метаболизма биологически активных субстанций».

ЛИТЕРАТУРА

1. Silvestrini A.V.P., Caron A.L., Viegas J., Praga F.G., Bentley M.V.L.B. Advances in lyotropic liquid crystal systems for skin drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* – 2020. 17. – P. 1781–1805.
2. Selivanova N.M., Gubaidullin A.T., Galyametdinov Y.G. Incorporating a Tetrapeptide into Lyotropic Direct Hexagonal Mesophase. *J. Phys. Chem. B* – 2020, 124 – P. 2715–2722.
3. Hamed H., Moradi S., Hudson S. M., Tonelli A.E., King M. W. Chitosan based bioadhesives for biomedical applications. *Carbohydr. Polym.* – 2022. V. 282. – P. 119100.
4. Селиванова Н. М., Зими́на М. В., Галяметдинов Ю. Г Фазовое поведение хитозана в органических кислотах // *Жидк. крист. и их практич. использ.* – 2019. Т. 19. №3. – С. 76-82.
5. Селиванова Н. М., Губайдуллин А. Т., Галяметдинов Ю. Г. Лиотропные мезофазы на основе биополимера хитозана, уксусной кислоты и неионных ПАВ как системы доставки биоактивных субстанций // *Жидк. крист. и их практич. использ.* – 2018. Т. 18. №3. – С. 6-13.
6. Selivanova N. M., Galeeva A. I., Galyametdinov Yu. G. Chitosan / Lactic Acid Systems: Liquid Crystalline Behavior, Rheological Properties, and Riboflavin Release In Vitro // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. V. 23. № 21. – P. 13207.