

А. А. Ольхов^{1, 2}, Ю. Н. Панкова², Р. Ю. Косенко², М. А. Гольдштрах²,
В. С. Маркин², А. Л. Иорданский²

МАТРИЦЫ КОНТРОЛИРУЕМОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ КОМПОЗИЦИЙ ПОЛИАМИД — ПОЛИГИДРОКСИБУТИРАТ

¹ ФГБОУ ВО Российский экономический университет им. Г. В. Плеханова, Россия, 117997, Москва, Стремянный пер., 36; e-mail: aolkhov72@yandex.ru

² ФГБУН Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН, Россия, 119991, Москва, ул. Косыгина, 4.

Исследованы транспортные свойства пленок на основе композиций поли(3-гидроксибутирата) (ПГБ) и полиамида. Установлено, что фактором, ответственным за скорость контролируемого высвобождения антисептика из композиционных пленок, является сопряжение диффузии и деструкции ПГБ. Представлена модель этого процесса и измерены коэффициенты диффузии антисептика. Показана принципиальная возможность использования таких композиций в качестве матричных систем для длительной (более 1 мес) контролируемой доставки модельного лекарственного вещества (антисептика фурацилина) с постоянной и регулируемой скоростью высвобождения. Исследуемые матрицы предлагается использовать в качестве раневых покрытий (повязок).

Ключевые слова: полигидроксибутират; полиамид; полимерные композиции; пленки; диффузия; фурацилин; контролируемое высвобождение.

Использование биополимеров для создания пролонгируемых и контролируемых матриц для высвобождения лекарственного вещества (ЛВ) различной природы открывает широкие перспективы создания новых полимерных систем в медицине [1]. Пролонгирующая подача биологически активных веществ (БАВ), реализуемая при их высвобождении из таких матриц, позволяет избежать тех характерных недостатков, которые присущи традиционным методам введения (пероральное, инъекционное, ингаляционное и др.), таких как повышенная токсичность, колебания концентрации ЛВ в плазме крови, необходимость в периодичности введения [2].

В связи с этими требованиями и благодаря своей биосовместимости, а также способности к контролируемой биодеградации, поли(3-гидроксибутират) (ПГБ) представляется весьма перспективным материалом для получения пролонгированных терапевтических систем доставки ЛВ [3, 4].

На диффузионные свойства ПГБ матриц существенное влияние оказывают такие факторы, как структура и величина кристаллической фазы [5, 6]. Хорошо известно, что кристаллические области ПГБ непроницаемы для молекул ЛВ, и поэтому представляют препятствие для его диффузионного транспорта. Регулируя кристалличность ПГБ, можно изменять скорость высвобождения ЛВ.

Регулировать кинетику диффузионно-транспортных процессов в полимерных системах можно созданием смесей полимеров с различной гидрофильностью [7, 8].

Смеси (композиции) полимеров характеризуются, как правило, наличием межфазных аморфизованных слоев, создающих дополнительную пористость в матрице. Благодаря этому создается высокая проницаемость низкомолекулярных веществ [9].

Данная работа посвящена изучению кинетики контролируемого высвобождения фурацилина из пленочных матриц на основе композиций полиамид-полигидроксибутират (ПА-ПГБ). Полиамид был выбран в качестве вто-

рого компонента смеси из-за своей хорошей биосовместимости среди синтетических полимеров, применяющихся в медицине.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования были использованы ПГБ, сополимер амида (П-54С) и их смеси. Полигидроксибутират получен микробиологическим синтезом компанией BIOMER® (Германия) Lot 26/8. Средневязкостная молекулярная масса ММППГБ = $(3,25 \pm 0,15) \cdot 10^5$ г/моль определена методом вискозиметрии растворов ПГБ в хлороформе. Плотность ПГБ = $1,254 \pm 0,002$ г/см³, модуль упругости = $3,54 \pm 0,48$ ГПа, относительное удлинение при разрыве ~ 6 %. Смола ПА54С представляет собой сополимер гексаметиленадипината и ϵ -капролактама (1:1) с $M_n = (1,94 \pm 0,06) \cdot 10^4$ г/моль, содержание амидных групп 38 %, содержание концевых групп NH₂ $(5,0 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$ и групп COOH $(5,3 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$ г-экв/кг. Пленки из композиций ПА-ПГБ при массовом соотношении 2:1, 1:1, 1:2, 1:4, 1:8 и 1:19 приготовлены:

а) последовательным растворением полимерных компонентов в диоксане, хлороформе, этиловом спирте и муравьиной кислоте с последующим удалением (испарением) растворителя по методике, использованной ранее [10];

б) прессованием расплава с помощью учебного гидравлического пресса ПППР (завод № 2 “Физприбор”, Россия) с термостатируемыми плитами при температуре 175 °С и давлении 3 МПа с последующим охлаждением пленок на воздухе.

В качестве модельного ЛВ использовали антисептик [5-нитрофуруриден семикарбазон] (фурацилин) с молекулярной массой 198 г/моль (х.ч.). Фурацилин вводили в композицию в виде насыщенного раствора в хлороформе.

Кинетику высвобождения ЛВ из полимерных матриц в дистиллированную воду регистрировали с помощью УФ-спектрофотометра DU 65 (Beckman, Germany), изме-

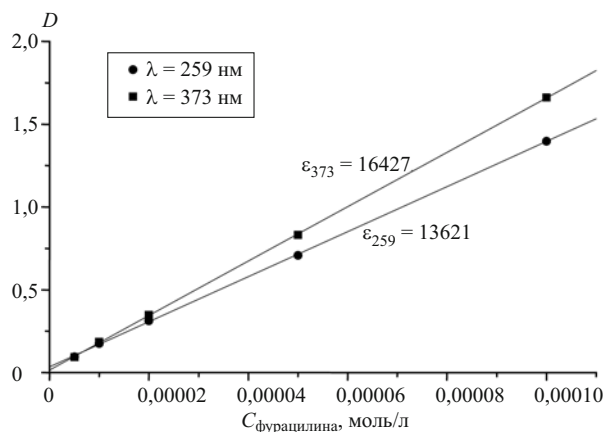


Рис. 1. Коэффициенты экстинкции фурацилина в воде.

ряя оптические плотности 2 характеристических пиков раствора фурацилина в воде при длине волны (λ) 373 нм и 259 нм. Коэффициент экстинкции фурацилина в воде определяли следующим образом. Готовили 5 точных растворов фурацилина различной концентрации и определяли их оптическую плотность. Затем строили график зависимости оптической плотности (D) от концентрации раствора (C , моль/л). Коэффициент экстинкции определяли как тангенс угла наклона данной зависимости (рис. 1).

Для изучения кинетики высвобождения фурацилина образец полимерной матрицы массой около 100 – 150 мг, содержащий ЛВ, помещали в колбу с дистиллированной водой (50 мл), которую устанавливали на автоматическую магнитную мешалку с подогревом ММ-5М (ООО “Милаформ-сервис”, Россия) (35 °С, 100 об/мин). За кинетикой высвобождения фурацилина следили, отбирая пробы раствора пипеткой через определенные промежутки времени. После измерения оптической плотности раствор из измерительной кюветы возвращали в колбу. Соотношение (вес пленки : объем воды) выбирали таким образом, чтобы оптическая плотность (D_{373}) была не более 1,5 – 1,7. Концентрацию фурацилина рассчитывают по следующей формуле:

$$C [\text{моль/л}] = D_{373}/\varepsilon;$$

где ε — коэффициент экстинкции фурацилина в воде:

$$\varepsilon \cdot \lambda = 373 \text{ нм} = 16,427 \text{ л/моль} \cdot \text{см};$$

$$\varepsilon \cdot \lambda = 259 \text{ нм} = 13,621 \text{ л/моль} \cdot \text{см}.$$

Вес фурацилина (G) вычисляли по формуле:

$$G [\text{мг}] = C \cdot V \cdot \text{MM}_{\text{фурац}} \cdot 1000,$$

где V — объем колбы, л; MM — молекулярная масса фурацилина, г/моль.

Влагопоглощение (сорбцию воды) полимерными композициями определяли гравиметрическим методом. Образцы для испытания: пленки массой 100 – 150 мг и толщиной 50 – 100 мкм. Использовали дистиллированную воду. Брали 3 образца пленок и каждый из них взвешивали на лабораторных весах ВЛР-200 (Россия) с точностью $\pm 0,0001$ г. Затем каждый образец погружали в отдельный бюкс с дистиллированной водой. Через каждые

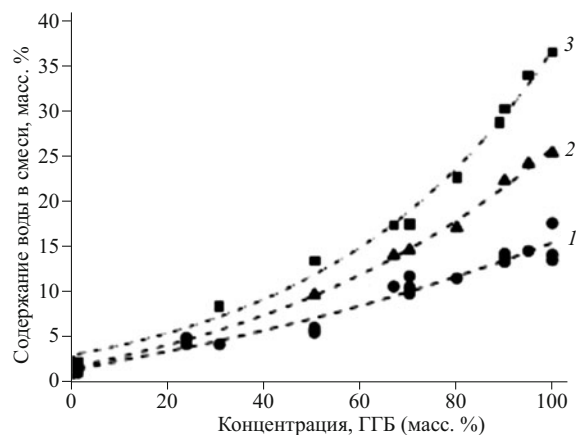


Рис. 2. Изотермы сорбции воды смесями ПГБ-ПА при различных соотношениях компонентов (35 °С, $p/p_0 = 1$): (1) — пленка толщиной 100 мкм, получена методом прессования при 170 °С; (2) — пленка толщиной 100 мкм, получена из раствора испарением растворителя, (3) — та же пленка, что и образец 2, но содержит 7 % фурацилина.

15 мин образцы вынимали из воды, промокали фильтровальной бумагой и взвешивали. Влагопоглощение (вес. %) в каждый момент времени рассчитывали следующим образом:

$$Q, \% = \frac{\Delta p}{p_0} \cdot 100 \%,$$

где Q — влагопоглощение; p_0 — исходный вес сухого образца; Δp — изменение веса образца при сорбции.

Процесс сорбции регистрировали во времени до тех пор, пока привес не достигал стационарного значения. По полученным данным строили кинетическую кривую сорбции.

Для оценки структуры на молекулярном уровне, а также для расчета концентрации компонентов в смеси применяли инфракрасную спектроскопию (ИКС). Измерения спектров пленок исходных полимеров и их смесей проводили на ИК-Фурье-спектрометре IFS-48 (Bruker, Германия).

Надмолекулярную структуру смесевых пленок исследовали методами рентгеноструктурного анализа в области малых углов рассеяния (РСА) и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Рентгенограммы получали фотометрическим методом на рентгеновской оптически-фокусирующей камере (Baird & Tatlok, Англия) с фокусировкой рентгеновского пучка стеклянным зеркалом по схеме Франкса (рентгеновская трубка БСВ²⁵Сu, Ni-фильтр, рентгеновская пленка Тасма РТ-1). Методы СЭМ и РСА в малоугловом рассеянии использовали для оценки морфологии и пористости пленок ПА-ПГБ. В этом случае использовали автоматизированный дифрактометр с линейным координатным детектором, изготовленным в Объединенном институте ядерных исследований (Дубна) и электронный микроскоп ISM-5300LV (JEOL, Япония), соответственно. Образцы пленок обрабатывали напылением золота в плазменном разряде установки GSC-1100E (JEOL, Япония) для контрастирования.

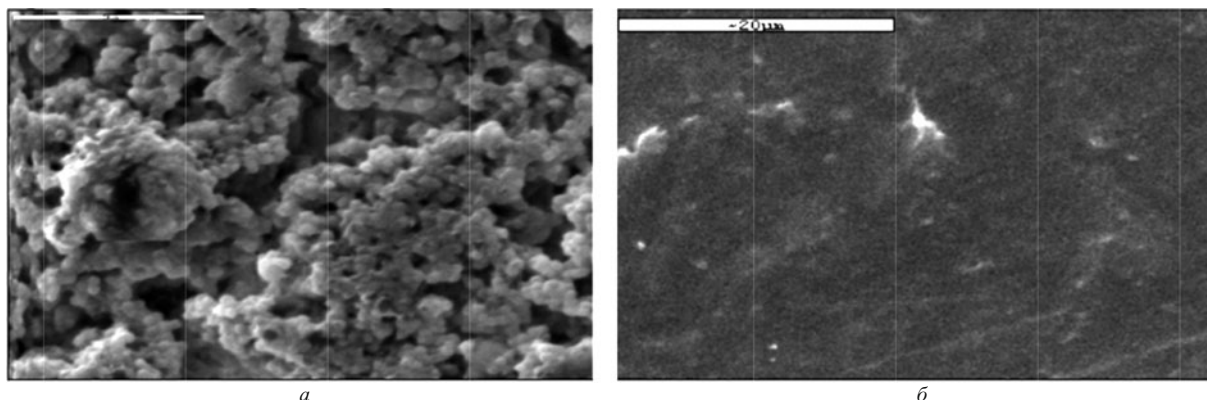


Рис. 3. Микрофотографии пленок ПГБ, полученных по 2-стадийной схеме формования — диоксан — хлороформ, испарением растворителя (хлороформа) (*а*) и прессованием расплава (*б*). Увеличение $\times 2000$.

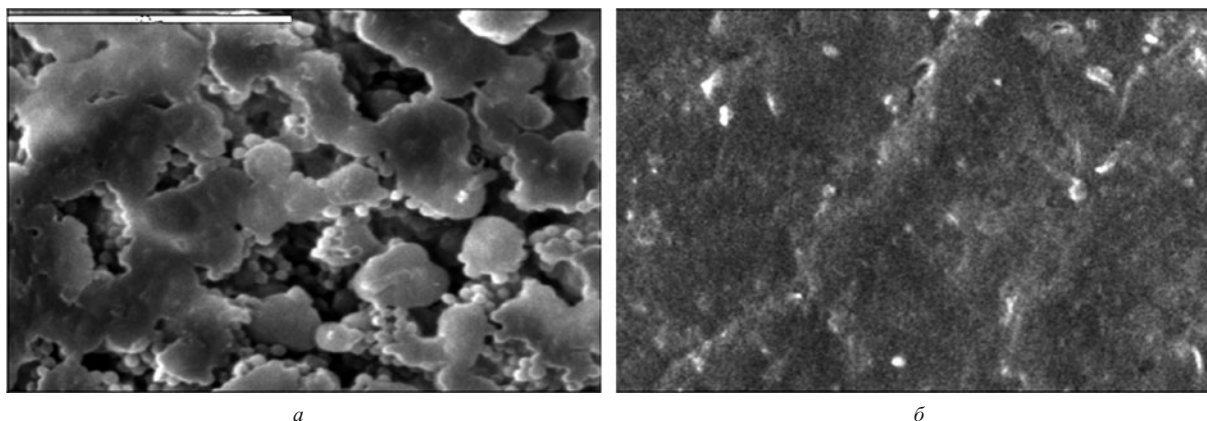


Рис. 4. Микрофотографии композиционных пленок ПА-ПГБ с соотношением компонентов 1:1, полученных испарением растворителя (*а*) и прессованием расплава (*б*). Увеличение $\times 1000$.

Результаты и их обсуждение

Поскольку исследуемые композиционные полимерные матрицы контролируемого высвобождения ЛВ предназначены для создания раневых покрытий и повязок, то необходимо сначала рассмотреть их свойства в водной среде, которая является основным компонентом всех физиологических сред. При этом вода может существенно влиять на транспорт низкомолекулярного ЛВ.

Для исследования влияния воды на полимерную композиционную матрицу была измерена равновесная сорбция воды в композициях ПГБ-ПА, которые по химической природе являются умеренно гидрофильными полимерами. На рис. 2 представлены зависимости равновесного водопоглощения пленками различного состава с и без ЛВ, которые приготовлены из расплава и из раствора.

Как видно из рис. 2, для композиционных пленок, полученных как прессованием, так и из раствора, содержание адсорбированной воды уменьшается с увеличением содержания ПГБ в композициях. Причём сорбционная ёмкость для воды у пленок, приготовленных методом растворения, превосходит данный показатель для прессованных образцов. Возрастание сорбции можно объяснить особенностями структурной организации пленок. Морфология пленок, сформированных из раствора, характеризуется наличием микропор, что хорошо видно из данных рис. 3 и 4. Пленки, полученные горячим прессо-

ванием, характеризуются гомогенной структурой, которая наблюдается как для ПГБ пленок, так и для композиций.

При отсутствии пор в прессованных композиционных пленочных матрицах ПГБ-ПА содержание воды определяется составом компонентов, если смешиваются полимеры различной химической структуры и полярности. Для рассматриваемых нами полимеров равновесная сорбция воды отличается приблизительно на порядок: для ПГБ эта величина составляет $\sim 1\%$, а для ПА $\sim 10\%$. И как видно из рис. 1, у прессованных пленок зависимость количества адсорбированной воды от состава образцов меняется практически аддитивно. При этом численные значения данного показателя значительно ниже, чем у растворных пленок. Пленки с такой структурой гораздо медленнее будут подвергаться биодеградации в живом организме и иметь недостаточно высокую скорость выделения ЛВ для терапевтических целей. К тому же высокая температура при прессовании будет изменять химический состав ЛВ, что является недопустимым. Поэтому в своей дальнейшей работе мы исследовали образцы пленок, приготовленных из раствора.

Известно, что на кинетику высвобождения ЛВ из полимерных матриц оказывает влияние надмолекулярная структура последних [11].

Для выяснения отличий морфологии пленочных матриц на основе композиций ПГБ и ПА, сформированных

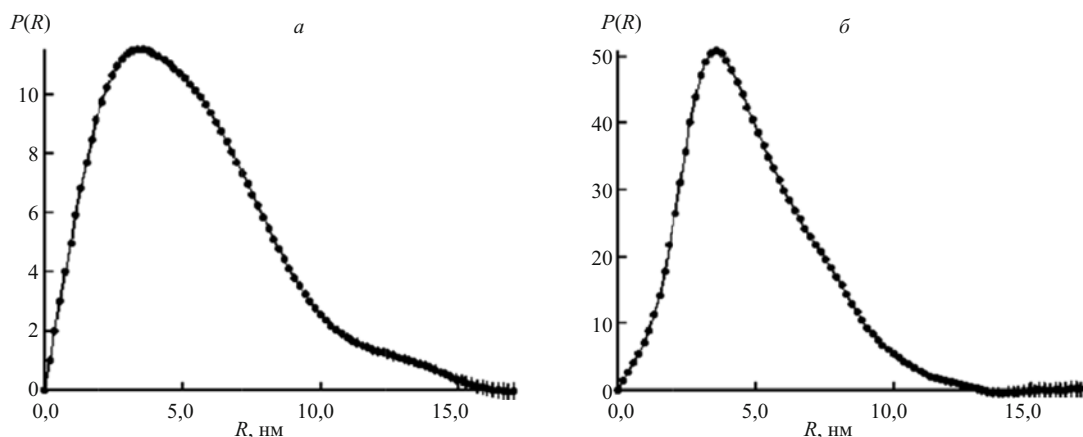


Рис. 5. Функции распределения по размерам для ПГБ (без фурацилина) в исходном состоянии (*а*) и после гидролитического воздействия (*б*), рассчитанные по кривым рентгеновского малоуглового рассеяния при помощи программы Гном. Расчеты проведены к.х.н А. В. Кривандиным, ИБХФ РАН.

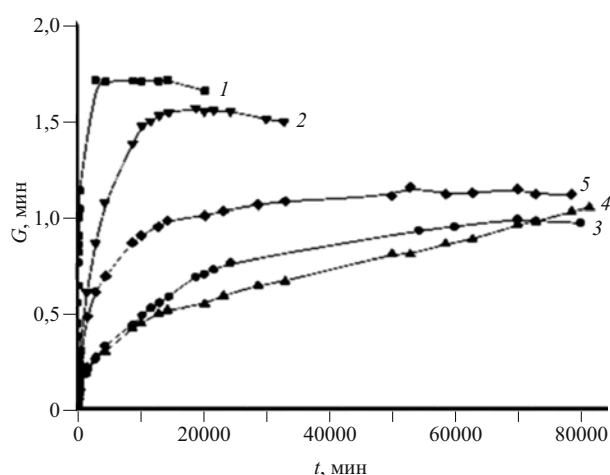


Рис. 6. Кинетика высвобождения фурацилина из пленок ПА, ПГБ и их композиций, содержащих 10 % фурацилина: 1 — ПА:ПГБ = 1:0; 2 — ПА:ПГБ = 7:3; 3 — ПА:ПГБ = 0:1; 4 — ПА:ПГБ = 3:7; 5 — ПА:ПГБ = 1:1, в дистиллированную воду. (Стандартное отклонение результатов в каждой экспериментальной точке не превышает 10 % от среднего значения).

из расплава и раствора, получены микрофотографии поверхностей пленок методом СЭМ.

На микрофотографиях образцов ПГБ видны весьма существенные различия (рис. 3, *а* и *б*) для биополимера после испарения растворителя (хлороформа) и после плавления и прессования соответственно.

Для всех прессованных образцов, как исходных ПГБ и ПА, так и композиций, наблюдается достаточно однородная текстура, зафиксированная при охлаждении образца до комнатной температуры (см. рис. 4, *б*).

Для пленок, полученных комбинацией последовательного испарения растворителей по схеме диоксан – хлороформ (или этиловый спирт для ПА), морфология более сложная. Во-первых, практически все образцы имеют достаточно развитую структуру микропор, геометрия которых отдаленно напоминает сферическую. Испарение растворителя с достаточно умеренной скоростью в течение 3 – 4 сут приводит к образованию несквозных микропор округлой формы и достаточно рельефной поверх-

ности, как в исходном биополимере (рис. 3, *а*), так и в смеси (рис. 4, *а*). Рельефность поверхности образуется за счет агломерации мелких сферических частиц размером 500 – 1000 нм. По-видимому, после растворения ПГБ при кипячении и последующего удаления растворителя макромолекулы ПГБ вновь возвращаются к исходной структуре, что и приводит к достаточно сложной морфологии биополимерных пленок. Как показывают результаты СЭМ, в полимерных матрицах преобладают поры размером 5 мкм.

Наряду с данными СЭМ, в работе проведено рентгеновское дифракционное исследование в области малых углов рассеяния (рис. 5). Формы кривых малоуглового рассеяния для образцов с ЛВ и без него существенно отличаются. Для образцов без ЛВ начальные участки кривых малоуглового рассеяния (рис. 5, *а*) можно аппроксимировать формулой Гинье:

$$I(S) = I(0)\exp(-SR_g^2/3), \quad (1)$$

и определить средний радиус инерции R_g неоднородностей плотности, создающих малоугловое рассеяние.

Микрофотографии пленок ПГБ, представленные на рис. 3, позволяют считать, что такими неоднородностями являются поры в полимерной матрице. В результате аппроксимации начальных участков кривых малоуглового рассеяния по уравнению (1) для образца без ЛВ в исходном состоянии получено значение $R_g \approx 8$ нм. Результаты расчетов функций распределения по размерам для пленок ПГБ без ЛВ до и после контакта с гидролитической средой (рис. 5) показывают, что максимальный размер (диаметр) микропор в ПГБ составляет 25 – 30 нм, и вследствие гидролиза появляются дополнительные микропоры сравнительно небольшого размера (диаметр ~ 10 нм).

Важно отметить, что интенсивность малоуглового рассеяния для образца после воздействия гидролитической среды сильно возросла, что говорит об увеличении объемной доли пор (пористости). Оценка изменения пористости в пленке ПГБ после гидролитического воздействия проведена на основании расчетов интеграла Порода, которые показали, что для пленок ПГБ после гидролиза пористость возросла в ~ 3 раза.

Для образцов с ЛВ начальные участки кривых малоуглового рассеяния имеют более крутой спад и форму, близкую к степенной функции $I = aS^{-f}$ с показателем $f > 3$. Это позволяет предположить, что в образцах с ЛВ неоднородности плотности имеют фрактальную поверхность.

Контраст плотности между ЛВ и матрицей ПГБ, по-видимому, невелик и поэтому для ПГБ с ЛВ интенсивность малоуглового рассеяния низкая. Форма образующихся пор может повторять форму включений ЛВ. При этом характер спада интенсивности на кривой малоуглового рассеяния в целом сохраняется.

На рис. 6 представлены кинетические кривые высвобождения фурацилина из пленок на основе композиции ПГБ:ПА, полученных испарением растворителя, при различном соотношении компонентов. Зависимости соответствуют кинетике первого порядка и имеют предельные значения по высвобождению ЛВ, зависящие от состава пленки, главным образом, от содержания ПА.

Учитывая то, что механизм высвобождения ЛВ может меняться в зависимости от структуры композиционной пленки (пористости), ее физического состояния, которые, в свою очередь, зависят от соотношения полимерных компонентов, проводили оценку механизма диффузии по уравнению Корсмейера — Пепаса [12]:

$$G_t/G_\infty = kt^n, \quad (2)$$

где G — относительная масса высвободившегося лекарства; n — параметр, характеризующий механизм высвобождения, при $n = 0,5$ (диффузионный), при $n = 0$ (релаксационный) и при $0 < n < 0,5$ (так называемый аномально диффузионный); k — константа пропорциональности.

Анализируя механизм высвобождения, используя результаты рис. 6, можно сделать вывод о том, что десорбция фурацилина из полимерных композиционных пленок носит диффузионный характер. Механизм высвобождения, как свидетельствуют результаты, в значительной степени зависит от состава полимерной матрицы-носителя. При диффузионном характере переноса величина n равна 0,5. Отклонение этого значения от величины 0,5 ($0,5 < n \leq 1$) указывает на сложный, аномальный характер

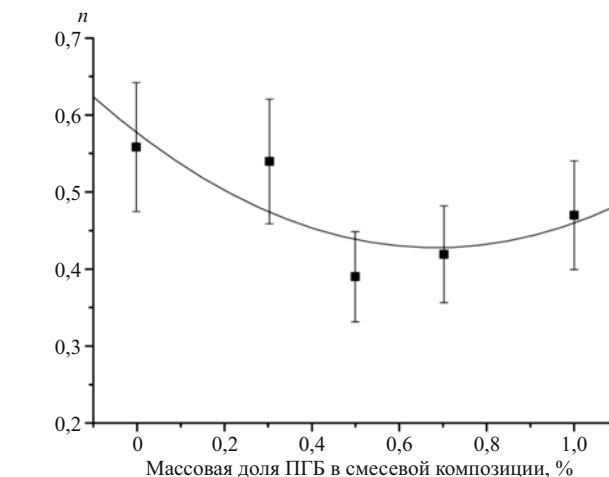
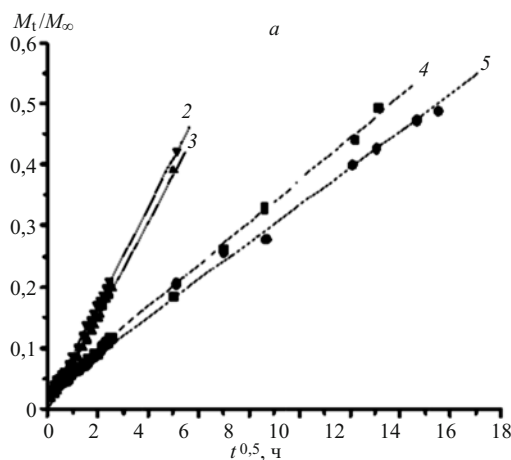


Рис. 7. Зависимость параметра (n), характеризующего механизм диффузии переноса в композициях ПА-ПГБ (уравнение 2), от содержания ПГБ в смесях.

высвобождения фурацилина, который определяется гетерогенностью матрицы (наличием открытых и замкнутых микропор в композициях) и процессом гидролитической деструкции ПГБ в композиционной матрице.

Сочетание диффузионного и гидролитического процессов в микропористой среде, образованной замкнутыми порами, может быть представлено в виде дифференциального уравнения следующего вида:

$$\frac{\partial}{\partial t} C_a = \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} C_a \right) D_a + K_1 \frac{C_a}{\varepsilon(K_2 + C_a)}, \quad (3)$$

где ε — объемная пористость полимера; C_a и D_a — концентрация и эффективный коэффициент диффузии антисептика в полимере; K_1 и K_2 — коэффициенты энзиматической реакции типа Михаэлиса — Ментена.

При условии $K_2 \gg C_a$ уравнение (3) превращается в более простое уравнение диффузии с реакцией нулевого порядка:

$$\partial C_s / \partial t = D_s [\partial^2 C_s / \partial x^2] + k, \quad (4)$$

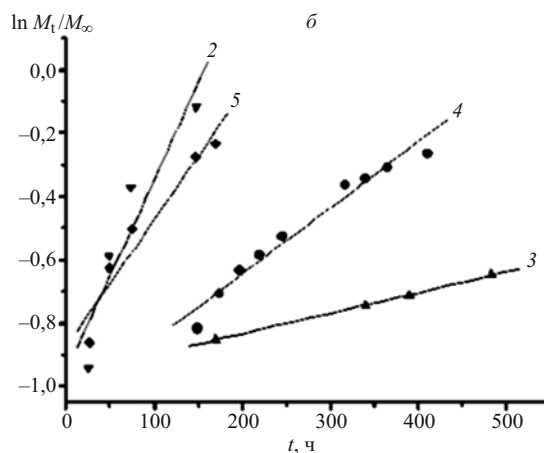


Рис. 8. Кинетика высвобождения ЛВ из полимерных композиций различного состава (ПА:ПГБ): а) обработанная в координатах уравнения 8: 2 — ПА:ПГБ = 7:3, 3 — ПА:ПГБ = 0:1, 4 — ПА:ПГБ = 3:7, 5 — ПА:ПГБ = 1:1; б) расчет произведен на конечном участке кинетической кривой ($M_t/M_\infty > 0,5$) по уравнению 8: 2 — ПА:ПГБ = 7:3; 3 — ПА:ПГБ = 0:1; 4 — ПА:ПГБ = 3:7; 5 — ПА:ПГБ = 1:1.

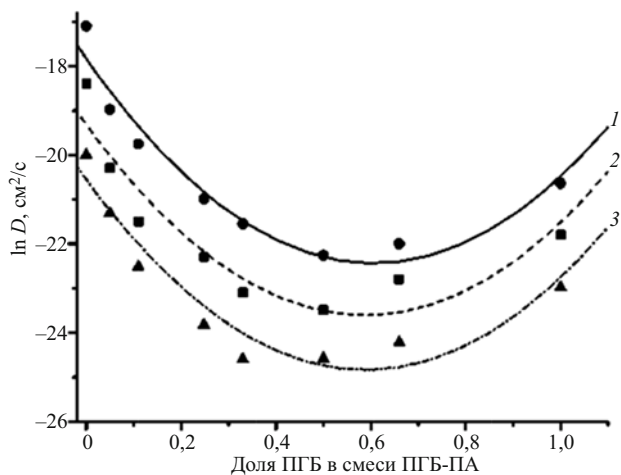


Рис. 9. Полулогарифмическая зависимость коэффициентов диффузии фурацилина от состава композиций ПА-ПГБ. Концентрация фурацилина равна: 0,5 % (3), 0,75 % (2), 1 % (1).

где D_s — эффективный коэффициент диффузии ЛВ, cm^2/c ; k — кинетическая константа гидролитической деструкции полимера, c^{-1} ; C_s — концентрация антисептика, масс. %; x и t — соответственно координата (см) и время (с) диффузии.

После компьютерного вычитания линейной части кинетической кривой (kt) из экспериментальных значений ординаты ($C_s - kt = G_t$) уравнение (4) приобретает традиционную форму диффузионного уравнения:

$$\partial G_s / \partial t = D_s [\partial^2 G_s / \partial x^2]. \quad (5)$$

Физический смысл такого вычитания заключается в исключении линейного вклада, обусловленного деструкцией, из суммарной концентрации высвободившегося антисептика.

В соответствии с моделью пространственно ограниченного транспорта Кранка — Бланча [13], эффективный коэффициент диффузии представляет сложный параметр, связанный с пористостью (ϵ), извилистостью диффузионного пути (λ), т.е. с изменением траектории диффузионной частицы, огибающей непроницаемые области полимера, а также параметра, отражающего влияние стенок пор на диффузию (F):

$$D_a = D_o (\epsilon / \lambda^2) F, \quad (6)$$

где D_o — термодинамический коэффициент диффузии.

Величину пористости определяли 2 методами: а) измерением плотности смесевых пленок гидростатическим взвешиванием, б) измерением избыточно сорбированной воды, как это описано в работе [14].

Коэффициент извилистости (λ) рассчитан по известному уравнению Мэкки — Мейерса:

$$\lambda = [(1 - \varphi_p) / (1 + \varphi_p)]^2, \quad (7)$$

где φ_p — объемная доля полимера. Поскольку радиус молекулы диффундирующего фурацилина в несколько раз меньше среднего размера пор (8 нм), коэффициент взаимодействия (F) был принят равным 1.

И теперь уравнение (6) позволяет определить термодинамические коэффициенты диффузии лекарственного

вещества (D_o), не отягченные влиянием пористости системы. Решение уравнения (5) распадается на 2 случая: для больших времен экспериментов и для малых.

Для малых времен при условии изменения относительной массы высвободившегося антисептика ($M_t / M_\infty \leq 0,5$), следует:

$$D = \pi \cdot l^2 (\text{tg} \alpha) / 16, \quad (8 \text{ A})$$

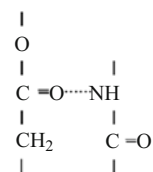
и для больших времен при другом условии $M_t / M_\infty > 0,5$:

$$D = l^2 \text{tg} \beta / \pi^2. \quad (8 \text{ B})$$

Результаты этих расчетов сгруппированы на рис. 8, а и б.

Учитывая сложный характер системы и возможность образования кристаллических фаз фурацилина и ПГБ, результаты рис. 8 показывают, что лимитирующей стадией высвобождения остается не растворение кристаллов, подчиняющееся кинетическому механизму, но диффузия фурацилина из полимерных композиций различного состава. Следовательно, молекулы фурацилина иммобилизуются во всех композициях только благодаря физико-химическим взаимодействиям и высвобождаются из них по физическому закону диффузии.

На рис. 9 показаны результаты расчетов коэффициентов диффузии фурацилина. Как видно из рис. 9, кривые имеют ярко выраженный минимум в области 0,5–0,6. Наличие минимума на кривой свойство — состав свидетельствует о взаимодействии компонентов за счет образования водородных связей. В области минимума при соотношении компонентов 1:1 сетка водородных связей между компонентами становится более плотной и это препятствует транспорту ЛВ. Возможное объяснение этого эффекта заключается в природе взаимодействия полимеров. Как мы уже отмечали ранее, взаимодействие сложного полиэфира (ПГБ) и полиамида может осуществляться в результате образования водородных связей [15] по схеме:



Отметим, что в исходном ПГБ не могут образовываться водородные связи, т.к. его молекулы не имеют доноров протонов. Поэтому водородные связи формируются только для пары ПА-ПГБ. В присутствии ПГБ частота колебаний амидной группы должна смещаться в область более низких частот. Измерения спектров чистого полиамида и его композиции с ПГБ показывают смещение максимума полосы амид-2 в область низких частот от значения 1554 cm^{-1} для исходного ПА к значению 1538 cm^{-1} для ПА в композиции с ПГБ. Смещение это максимально при соотношении компонентов 1:1 и не зависит от концентрации фурацилина в матрице.

Сопоставление коэффициентов диффузии, рассчитанных 2 разными способами, показывает, что они близки друг другу. Особенно это проявляется при низком содержании ПГБ для обеих ветвей кривых “диффузия — состав”. С ростом содержания ПГБ различия в диффузионных параметрах, измеренных при условии $M_t / M_\infty \leq 0,5$ и

при $M_t/M_\infty > 0,5$, становится более заметным. Объяснить эти расхождения можно, если учесть, что, как свидетельствуют микрофотографии (рис. 2, 3), пористость системы возрастает с ростом концентрации ПГБ в системе.

Рис. 9 показывает не только экстремальную зависимость от состава, но и зависимость коэффициентов диффузии от концентрации фурацилина, подобно тому, как это наблюдалось для пленок ПГБ [10]. Таким образом, исследование характера диффузии в полимерных композициях ПА-ПГБ позволяет регулировать скорость десорбции (высвобождения) антисептика в пределах 2-десятичных порядков, что является необходимым при регулировании скорости десорбции низкомолекулярного компонента и, следовательно, при создании матричных пролонгированных систем для контролируемого высвобождения ЛВ.

Таким образом, с целью создания нового класса биодеградируемых полимерных композиций разработаны технологические принципы получения пленок из композиций ПГБ и полиамида П-54С. С использованием методов РСА и СЭМ определена морфология пленочных матриц на основе ПА-ПГБ и рассчитаны средние размеры микропор. Показана принципиальная возможность использования смесей ПА-ПГБ в качестве матричных систем длительной (более 1 мес) контролируемой доставки ЛВ (антисептика фурацилина) с постоянной скоростью высвобождения. Методами вакуумной гравиметрии и УФ-спектроскопии установлено, что кинетика высвобождения антисептика из композиционных матриц (диффузия) имеет сложный аномальный характер, который может являться следствием гидролитической деструкции ПГБ. Представлена модель этого процесса и измерены коэффициенты диффузии ЛВ. Назначением таких матриц может быть, например, создание раневых покрытий или повязок. Методом ИК-Фурье-спектроскопии показано, что диффузионный процесс в композициях ПА-ПГБ различного состава контролируется взаимодействием поли-

мерных компонентов за счет образования водородных связей. Сформулирован критерий взаимодействия, определяемый как интенсивность смещения полосы поглощения амидной связи в области (амид II: 1554 см^{-1}).

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Дженкинс (ред.), *Полимеры в биологии и медицине*, Научный мир, Москва (2011).
2. M. Chasin, R. Langer (eds.), *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, New York (1990).
3. I. Gursel and V. Hasirci, *J. Microencapsul.*, **12**(2), 185 – 193 (1995).
4. J. Li, X. Li, X. Ni, et al., *Biomaterials*, **27**, 4132 – 4140 (2006).
5. S. Akhtar, C. W. Pouton, L. J. Notarianni, *Polymer*, **33**(1), 117 – 126 (1992).
6. S. Akhtar, C. W. Pouton, L. J. Notarianni, *J. Control. Rel.*, **17**, 225 – 234 (1991).
7. А. А. Ольхов, М. А. Гольдштрах, В. С. Маркин и др., *Вестник КНИТУ*, **18**(4), 19 – 23 (2015).
8. T. Kawaguchi, A. Tsugane, K. Higashide, et al., *J. Pharm. Sci.*, **87**(6), 508 – 512 (1992).
9. C. W. Pouton and S. Akhtar, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **18**, 133 – 162 (1996).
10. Р. Ю. Косенко, А. Л. Иорданский, В. С. Маркин и др., *Хим.-фарм. журн.*, **41**(12), 30 – 33 (2007); *Pharm. Chem. J.*, **41**(12), 652 – 655 (2007).
11. A. L. Iordanskii, T. E. Rudakova, G. E. Zaikov, *Interaction of Polymers with Bioactive and Corrosive Media. Ser. New Concepts in Polymer Science*, VSP Science Press, Utrecht — Tokyo (1994).
12. R. W. Korsmeyer, R. Gurny, E. Docler, et al., *Int. J. Pharm.*, **15**, 25 – 35 (1983).
13. H. W. Blanch, D. S. Crank, *Biochemical Engineering*, Marcel Dekker, New York (1996).
14. В. С. Маркин, Ю. Н. Панкова, В. А. Шершнева и др., *Каучук и резина*, № 6, 8 – 15 (2006).
15. A. L. Iordanskii, A. A. Ol'khov, Y. N. Pankova, et al., *Macromolecular Symposia*, **233**(1), 108 – 116 (2006).

Поступила 06.05.15

MATRIX-CONTROLLED DRUG RELEASE FROM POLYAMIDE – POLYHYDROXYBUTYRATE COMPOSITE

A. A. Ol'khov^{1,2}, Yu. N. Pankova², R. Yu. Kosenko², M. A. Goldshtrakh², V. S. Markin², and A. L. Iordanskii²

¹ G. V. Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, 117997 Russia

² N. N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

* e-mail: aolkhov72@yandex.ru

The diffusion transport properties of the composition films of poly(3-hydroxybutyrate) (PHB) and polyamide have been studied. It is established that a factor responsible for the rate of controlled release of antiseptic from the film is the interplay of PHB diffusion and destruction of PHB. A model of this process has been developed and the diffusion coefficients of antiseptic have been measured. The principal possibility of using polyamide – polyhydroxybutyrate compositions as matrix systems for long-term (more than a month) controlled delivery of a model drug (antiseptic furacilin) at a constant, controlled release rate is demonstrated. The test matrix is suggested for use in wound dressings (bandages).

Keywords: polyhydroxybutyrate; polyamide; polymer composites; films; diffusion; furacilin; controlled release.