

© Коллектив авторов, 2018

Е. Н. Антонов, А. Г. Дунаев, С. А. Минаева, Л. И. Кротова, В. К. Попов

ВЛИЯНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА СКОРОСТЬ ДЕГРАДАЦИИ ПОЛИЛАКТОГЛИКОЛИДНЫХ МАТРИКСОВ

Институт фотонных технологий ФНИЦ "Кристаллография и фотоника" РАН, Россия, 142190, Москва, Троицк, Пионерская, 2; e-mail: e_n_antonov@mail.ru

Исследовано влияние ацетилсалициловой кислоты, ибупрофена, 6-метилурацила и хондроитин сульфата, импрегнированных в полилактогликолидные матриксы различного химического состава и молекулярной массы с помощью сверхкритического диоксида углерода, на процессы деградации матриксов в растворе фосфатно-солевого буфера pH 7,4 и определены константы скоростей этих процессов. Показано, что включение в полилактогликолидный матрикс ацетилсалициловой кислоты и ибупрофена значительно увеличивает скорость гидролиза полимерной основы, в то время как присутствие метилурацила и хондроитин сульфата их практически не меняют.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота; ибупрофен; 6-метилурацил; хондроитин сульфат; полилактогликолиды; матрикс; импрегнация; сверхкритический диоксид углерода; константы гидролиза.

Биодеградируемые полимерные матричные системы (матриксы и микрочастицы), содержащие различные фармацевтические субстанции (ФС), находят сегодня широкое применение в регенеративной медицине (в качестве элементов тканеинженерных конструкций и биоактивных имплантатов) и в фармацевтической промышленности в качестве компонентов лекарственных форм пролонгированного действия [1 – 5]. Скорость биодеградации этих систем является одной из ключевых характеристик, определяющих интенсивность поступления инкапсулированных в них ФС в ткани организма реципиента. Этот параметр зависит от целого ряда различных факторов. К их числу, в первую очередь, относятся: химический состав, молекулярная масса и степень кристалличности полимера, его гидрофильность, пористость и структура самого матрикса, pH окружающей среды [3 – 7]. Присутствие ФС в полимерных системах, в свою очередь, также может оказывать существенное влияние на скорость их биодеградации [7 – 11]. Полилактогликолиды (сополимеры молочной и гликолевой кислот) активно применяются на протяжении последних лет в тканевой инженерии и фармации для формирования биодеградируемых полимерных матриксов [1, 3].

Целью настоящей работы являлось исследование влияния различных ФС, импрегнированных с помощью сверхкритического диоксида углерода (ск-СО₂) в полилактогликолидные матриксы на скорость деградации последних в растворе фосфатно-солевого буфера.

Экспериментальная часть

Для исследований были изготовлены матриксы на основе полилактогликолидов (ПЛГ) марок Purasorb PDLG 5002, PDLG 7502 и PDLG 7507 (производства Purac Biochem bv, Нидерланды). Полимеры различались как по составу звеньев полимерной цепи, так и по молекулярным массам. Процентное соотношение звеньев молочной и гликолевой кислоты в цепи полимеров PDLG 7502 и PDLG 7507 составляло 75:25, а PDLG 5002-50:50. Полимеры PDLG 5002 и PDLG 7502 были относительно низкомолекулярные, их характеристическая вязкость составляла 0,2 дл/г (молекулярная масса ~ 15 кДа), а характеристическая вязкость PDLG 7507 была 0,7 дл/г (молекулярная масса ~ 68 кДа).

В качестве модельных ФС, импрегнированных в ПЛГ матриксы использовались: ацетилсалициловая кислота (АСК, Shandong Xinhua Pharmaceutical Co., Ltd, КНР); ибупрофен (ИБП, 3В Pharmachem International Co., Ltd, КНР); метилурацил (МУР) — 6-метилурацил (2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин, ОАО Нижфарм, Россия); и хондроитин сульфат (ХИС) (Shandong Bouliga Biotech. Co., Ltd., КНР). АСК и ИБП являются сегодня одними из наиболее широко используемых нестероидных противовоспалительных средств [12, 13]. ХИС оказывает анальгетическое и противовоспалительное действие, а также способствует регенерации хрящевой ткани [14]. МУР является универсальным клеточным стимулятором процессов регенерации тканей различных типов [15]. Эти ФС включались в состав полимерных матриксов в количестве 20 масс. %.

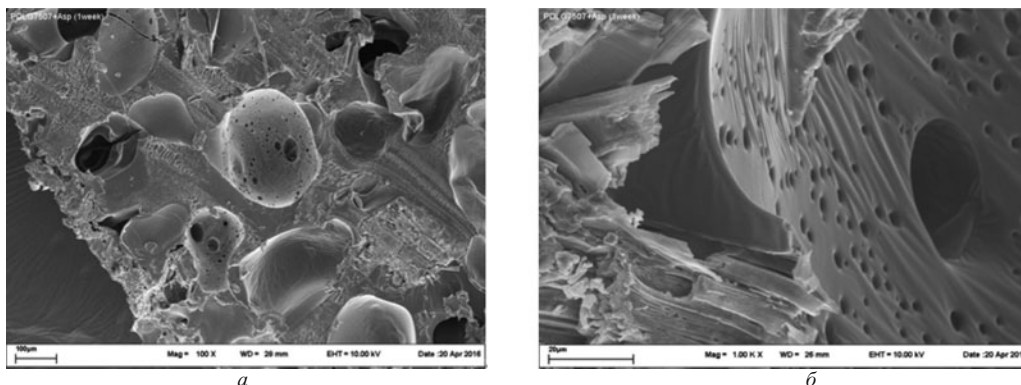


Рис. 1. Микрофотографии матриц PDLG 7507 с АСП после 1 недели инкубации в растворе фосфатно-солевого буфера: *a* — значение шкалы 100 мкм; *б* — значение шкалы 20 мкм.

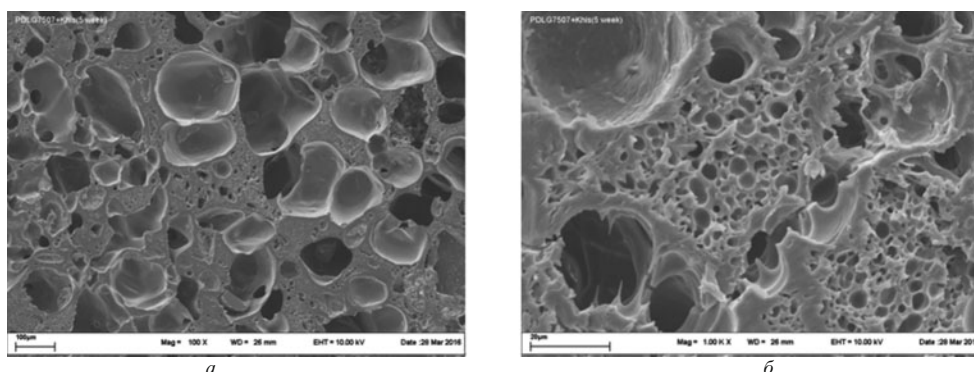


Рис. 2. Микрофотографии матриц PDLG 7507 с ХИС после 5 недель инкубации в растворе фосфатно-солевого буфера: *a* — значение шкалы 100 мкм; *б* — значение шкалы 20 мкм.

Матрицы формировались методом сверхкритической флюидной (СКФ) монолитизации смеси исходных порошковых компонентов с помощью ск-СО₂ (критическая температура $T_{кр} = 31$ °С, критическое давление $P_{кр} = 7,4$ МПа), детально описанным в [16, 17].

Полимерные гранулы предварительно измельчали роторной мельницей (ЛЗМ-1М, ООО “ОЛИС”, Нижний Новгород) и просеивали через сита с ячейками от 200×200 мкм² до 100×100 мкм² (ООО “ВИБРОТЕХНИК”, Санкт-Петербург). Для экспериментов отбирали фракции полимеров с характерным размером частиц от 100 до 200 мкм. Размеры кристаллов ИБП, АССК и МУР были в диапазоне от единиц до десятков микрометров. Размер частиц ХИС находился в микронном и субмикронном диапазоне. Смесь порошков полимеров (80 масс. %) и ФС (20 масс. %) перемешивали в агатовой ступке и загружали в тефлоновые пресс-формы. Пресс-формы помещали в камеру высокого давления с термонагревателем, которую затем продували и заполняли СО₂. В экспериментах использовали диоксид углерода марки о.с.ч, ГОСТ 8050–85 (СО₂ – 99,998 %, О₂ – 0,0002 %, Н₂О — 0,001 %) производства Балашихинского кислородного завода (Балашиха, Московской обл.). Накачку двуокиси углерода осуществляли с помощью насоса высокого давления PN 101 (NWA GmbH, Lötgach, Германия). Процесс обработки содержимого пресс-формы проводили при

давлении диоксида углерода ($10 \pm 0,1$) МПа и температуре ($40 \pm 0,1$) °С в течение 1 ч. Давление и температуру поддерживали измерителем-регулятором ТРМ 210 (ОВЕН, Москва). По завершении процесса в течение 15 мин проводили сброс давления до атмосферного значения. При выходе системы из сверхкритических условий образовывался пористый полимерный матрикс с распределенными по его поверхности и объему ФС. Извлеченные из пресс-форм матриксы имели форму цилиндров диаметром и высотой 5 мм.

Для изучения процесса деградации полученные матриксы предварительно взвешивали на микровесах (Shinko VIBRA AF-R220CE, Япония). После этого их помещали в герметично закрывающиеся стеклянные ячейки объемом 3 мл, заполненные 0,01 М раствором фосфатно-солевого буфера с рН 7,4 (ПанЭко, Россия). Для каждого типа матрикса и для каждого временного интервала было изготовлено по 3 образца. Общее количество исследуемых образцов составляло 75 штук.

Ячейки, в свою очередь, размещали на вибрационной платформе, находящейся в термостате (BioSan ES-20, Латвия), при температуре 37 °С. Скорость вращения платформы составляла 90 оборотов в минуту по орбите 10 мм. Каждые 2–3 дня происходила смена растворов, и с помощью рН-метра (Sartorius PB-11, Германия) измеряли их значение рН.

Для измерения и усреднения значений молекулярных и гравитационных масс полимерных матрицков

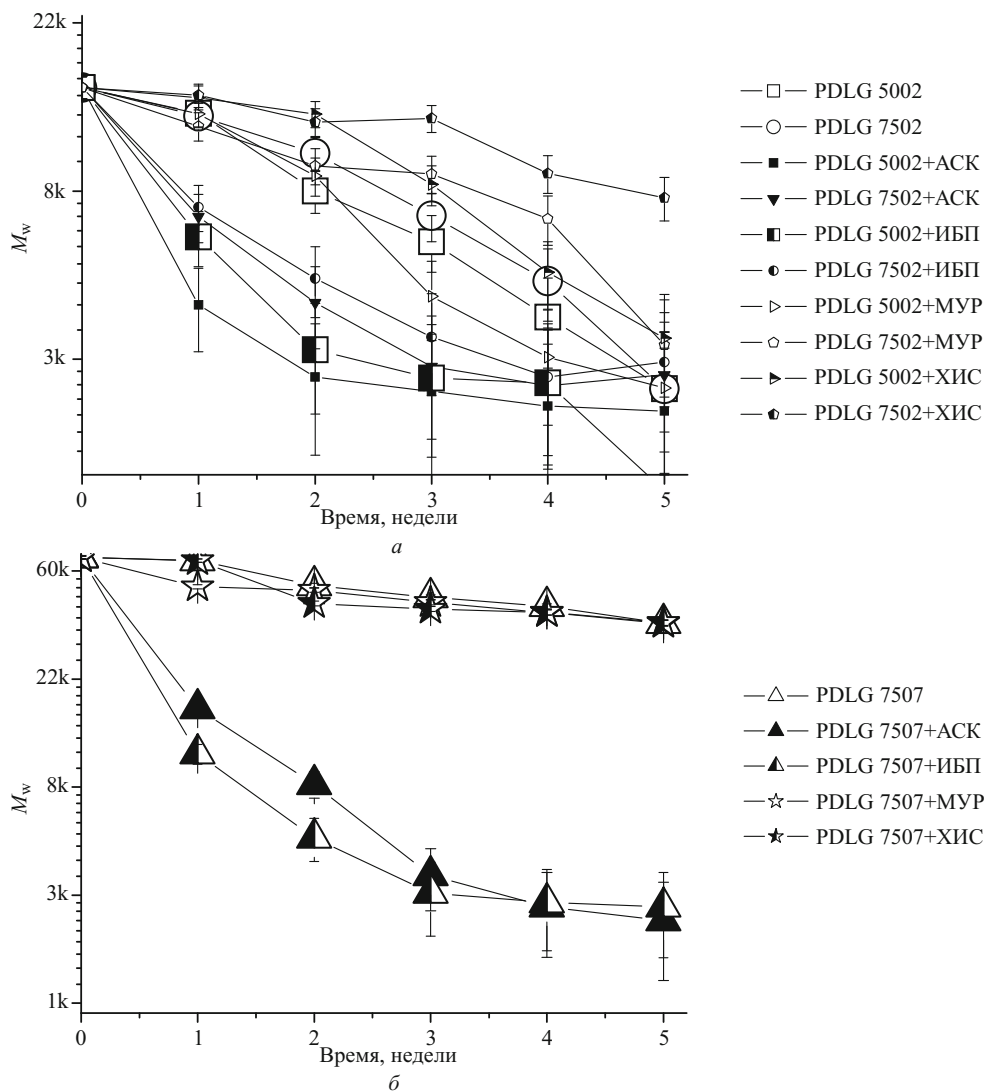


Рис. 3. Зависимость молекулярной массы M_w от времени инкубации в растворе для матриц разного состава.

еженедельно отбирали по 3 образца каждого типа. Общая продолжительность экспериментов составляла 5 недель. После каждой недели инкубации часть образцов извлекали из буферного раствора, промывали в дистиллированной воде и сушили при комнатной температуре в эксикаторе при постоянной откачке форвакуумным насосом в течение 48 ч. После высушивания образец взвешивали и проводили измерение его молекулярной массы. Молекулярную массу измеряли методом гелепроникающей хроматографии (ГПХ) с помощью установки GPC/SEC “СТАЙЕР” (АО Аквилон, Россия) с рефрактометрическим детектором и колонкой Phenogel 5u 10⁴A (300 × 7,80 mm 5 micron). Регистрируемые данные автоматически обрабатывали программой “МультиХром 3.1”. Для калибровки хроматографа использовали полистирольные стандарты.

ГПХ измерения производили согласно следующей методике. Образцы матриц растворяли при комнатной температуре в тетрагидрофуране (который одновременно являлся и элюентом в этой системе) для получения раствора с концентрацией пробы 10 мг/мл. Петлю инжектора (объем 200 мкл) заполняли получен-

ным раствором и после стабилизации базовой линии при скорости потока элюента 1 мл/мин проводили измерение молекулярной массы.

Для анализа морфологии поверхности и внутренней структуры матриц полученные образцы секционировали микроножом и исследовали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на микроскопе LEO 1450 (Карл Цейс, Германия).

Результаты и их обсуждение

Матрицы, формируемые из порошков полимеров в среде ск-СО₂ описанным выше методом, как правило, имеют пористую структуру [17, 18]. Их пористость P_M определяется разницей в объемах используемой пресс-формы и смесей порошков исходных компонентов как:

$$P_M = (V_M - V_K) / V_M \cdot 100 \%,$$

где V_K — объем, занимаемый порошковыми компонентами; V_M — объем полученного матрикса. Среднее значение P_M для наших матриц составляло $(38 \pm 3) \%$.

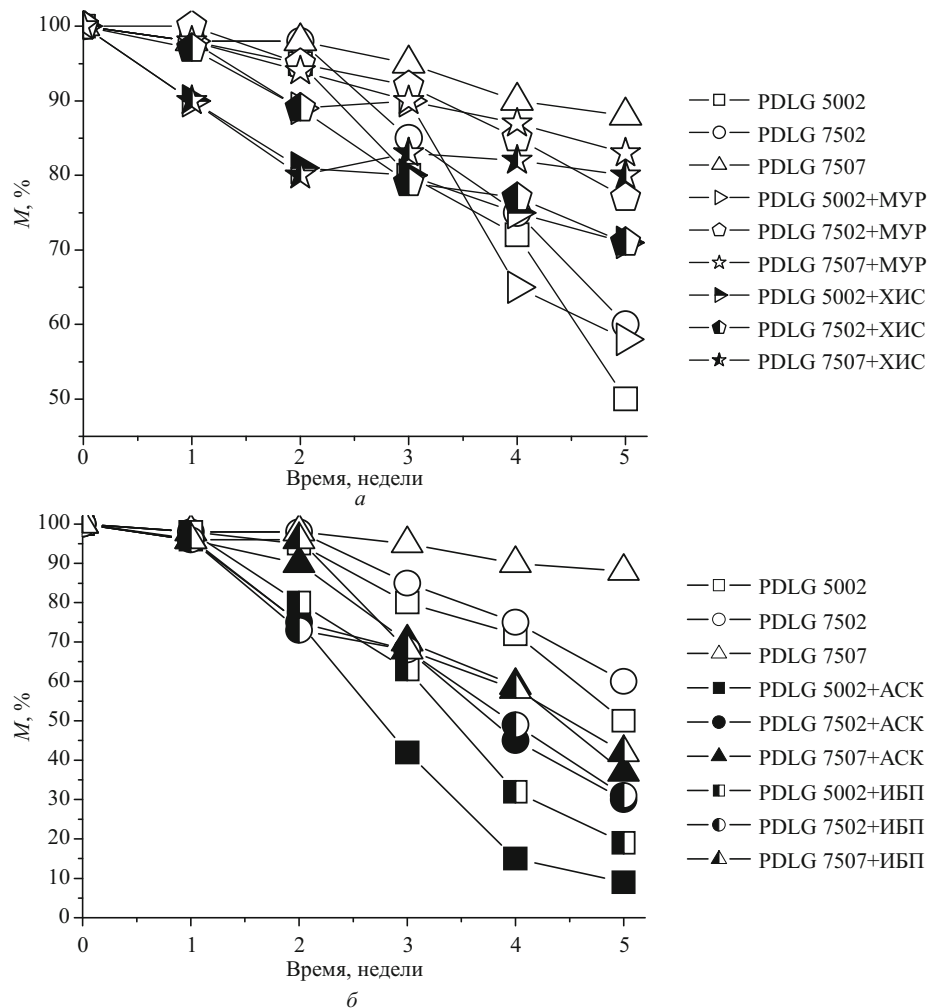


Рис. 4. Зависимость гравитационной массы M от времени инкубации в растворе для матриц разного состава.

Характерный размер пор в матрицах с ФС составлял 50 – 200 мкм. В матрицах из чистых полимеров поры как правило, были крупнее с характерным размером 100 – 400 мкм.

При инкубации образцов в растворе фосфатно-солевого буфера происходила диффузия жидкости внутрь полимерных матриц и, в результате гидролиза, начиналось постепенное уменьшение их молекулярных и гравитационных масс.

Поперечные срезы матриц на основе PDLG 7507 с АСП и ХИС на разных временах инкубации в растворе представлены на рис. 1 и 2 соответственно.

Константы гидролиза K_d матриц разного состава

Полимер	Временной интервал инкубации, сут	$(K_d \pm 0,5) \cdot 10^2 \text{ сут}^{-1}$				
		Без ФС	АСК	ИБП	МУР	ХИС
PDLG 5002	1 – 14	4,42	18,6*	12,7*	5,4	1,1
	28 – 35	6,1	–	–	2,6	5,6
PDLG 7502	1 – 14	2,82	11,0*	10,3*	3,4	1,5
	28 – 35	9,1	–	–	10,7	2,1
PDLG 7507	1 – 14	1,86	20,0*	26,0*	2,2	3,1
	28 – 35	2,3	–	–	1,4	1,3

* Временной интервал инкубации 1 – 7 сут.

На микрофотографиях (рис. 1, б и 2, б) хорошо видно, что в результате гидролиза и ухода в буферный раствор продуктов реакции внутри матриц формируется дополнительная структура пор. Характерный размер пор в новой структуре значительно отличается от размера пор в исходных структурах и составляет порядка 2 – 5 мкм.

Изменения во времени средней молекулярной массы M_w и гравитационной массы M для различных матриц представлены на рис. 3 и 4 соответственно.

Из рис. 3 видно, что скорость деградации матриц описывается экспоненциальной зависимостью. Как и следовало ожидать, матрицы из полимера с большей молекулярной массой (PDLG 7507) деградируют медленнее, чем из низкомолекулярного PDLG 5002. Скорости деградации матриц из PDLG 5002 и PDLG 7502 находятся примерно на одном уровне. Однако матрицы из полимеров, имеющих большее количество гликолидных групп в полимерной цепи (PDLG 5002), деградируют быстрее, что соответствует литературным данным [например, 19].

Матрицы, импрегнированные ФС, по динамике своей деградации разделились четко на 2 группы. Для матриц, импрегнированных МУР и ХИС, изменения M_w , M и pH (рис. 3 – 5) были близки к их измене-

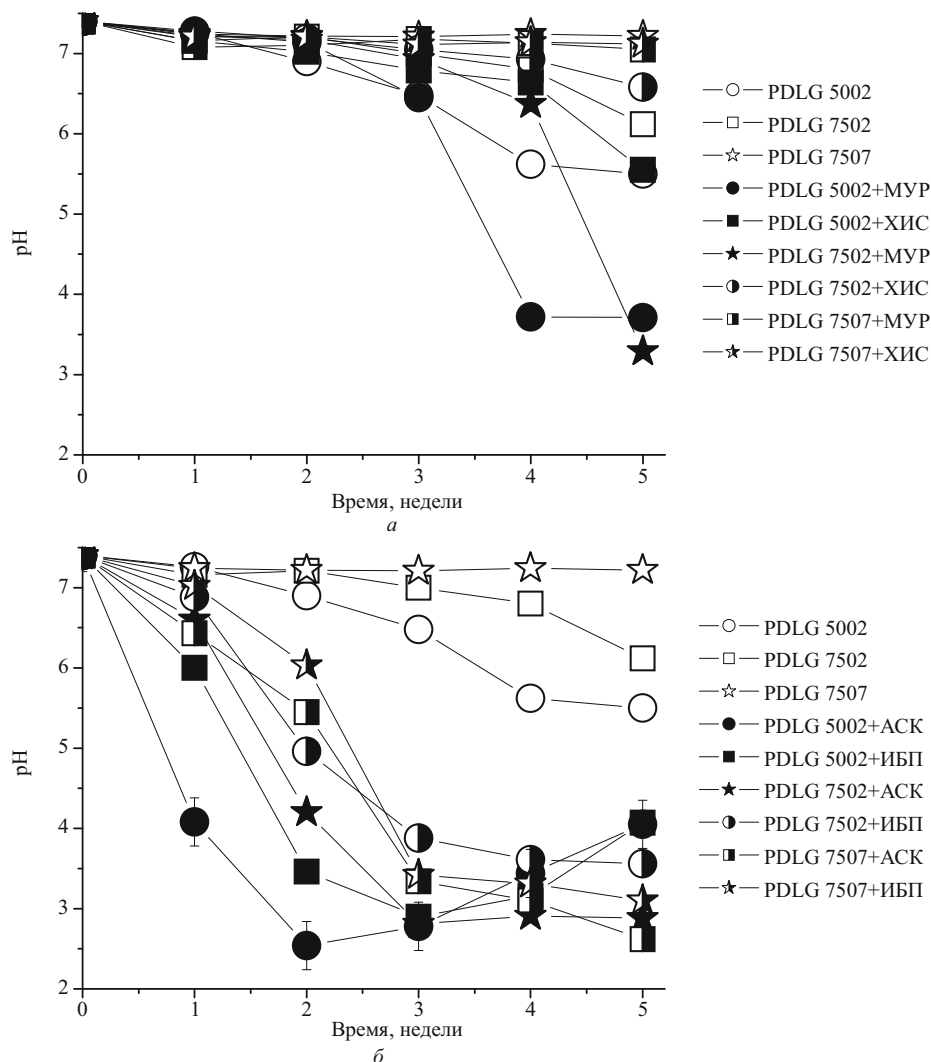


Рис. 5. pH в зависимости от времени инкубации в растворе матриц разного состава.

ниям в исходных (чистых) полимерах. В то время как для матриц, импрегнированных АСК и ИБП, динамика деградации резко отличалась от динамики деградации исходных матриц.

При инкубации в буферном растворе матриц, содержащих АСК и ИБП, сам раствор сильно закисляется. Значения его pH в моменты смены растворов были заметно ниже, по сравнению с исходными и импрегнированными МУР и ХИС матриксами, на всех измеряемых временных отрезках, за исключением последних 2 недель, когда физические массы матриц значительно уменьшались (рис. 5, а). Для матриц с АСК и ИБП наблюдалось значительное уменьшение как молекулярных, так и гравитационных масс по сравнению с матриксами других типов. На начальном этапе эксперимента скорость изменения M_w для этих матриц резко возрастала. Затем по мере уменьшения гравитационной массы скорость изменения M_w плавно снижалась.

Молекулярные массы для матриц с АСК и ИБП через 1 неделю нахождения в растворе уменьшились в несколько раз: с 15 до 4 и 6 кДа для PDLG 5002 и с 68 до 16 и 11 кДа для PDLG 7507, соответственно. Для

матриц с МУР и ХИС и матриц без ФС эти изменения не превышали 10 – 20 %. Дольше всех сохраняли первоначальную форму матрицы с наибольшей исходной молекулярной массой (PDLG 7507). Среди матриц с ФС лучше всего сохраняли свою форму и физические свойства полимеры с ХИС, хуже всего — полимеры с АСК. Матрицы из PDLG 5002 уже на 2 неделю эксперимента теряли форму и становились желеобразными, а к концу 5 недели превращались в мелкие хлопья. Определение гравитационной массы образцов в этих условиях становилось уже затруднительным.

Деградация алифатических полиэфиров (в нашем случае ПЛГ) в водных средах протекает в результате гидролиза эфирных связей в основной цепи макромолекулы полимера и приводит к образованию концевых групп карбоновых кислот, которые, в свою очередь, действуют в качестве катализатора гидролиза. Процесс деградации ПЛГ матрикса происходит в несколько стадий, включая диффузию воды внутрь его объема, гомогенную объемную деградацию и гетерогенную эрозию [4, 19 – 22].

Наблюдаемое нами линейное изменение M_w исходных полимеров и полимеров, инкапсулированных МУР и ХИС, и изменение на начальном этапе M_w полимеров, импрегнированных АСК и ИБП (рис. 3), свидетельствуют о том, что на этих участках преимущественно происходит автокатализируемая объемная деградация [23, 24].

Параллельное измерение гравитационных масс полимеров и рН растворов показывает их относительно небольшое изменение по сравнению с первоначальными значениями. Исключением являлись матриксы из PDLG 5002 с АСК и ИБП, которые сильно закисляют раствор фосфатно-солевого буфера уже после 1 недели инкубации (рис. 5, а). Измерение рН растворов не дает однозначной информации о процессах, протекающих внутри матрикса. Закисление среды может происходить не только в результате выхода в раствор продуктов гидролиза полимера, но также и в результате диффузии из полимера инкапсулированной в него кислоты. В этом случае основной вклад в уменьшение рН растворов вносит диффузия таких молекул, как АСК и ИБП, поскольку изменение гравитационных масс матриксов с АСК и ИБП незначительно и не отличается от изменения массы матриксов других типов. В то же время известно, что рН растворов существенно влияет на скорость гидролиза алифатических полиэфиров [6, 7].

Константы скоростей гидролиза матриксов из исходных полимеров и полимеров с ФС определялись нами аналогично [6, 23 – 27] с использованием следующего уравнения первого порядка:

$$M_w(t) = M_{w0} \exp(-K_d t),$$

где $M_w(t)$ и M_{w0} являются усредненными молекулярными массами полимера в момент времени t и $t=0$ (перед воздействием водной среды, соответственно); K_d обозначает константу скорости деградации макромолекулы полимера.

Рассчитанные константы реакции первого порядка гидролиза макромолекул ПЛГ в матриксах различных типов приведены в таблице. В ней также приведены константы скоростей реакции (K_d) на начальных интервалах инкубации, за первые 7 или 14 сут, и на последнем этапе (28 – 35 сут инкубации).

Полученные данные показывают, что скорости гидролиза ПЛГ в матриксах, импрегнированных МУР и ХИС, близки к скоростям гидролиза соответствующих полимеров без ФС. В то же время скорости гидролиза полимеров резко возрастают для матриксов, содержащих АСК и ИБП (особенно на начальной стадии инкубации, до начала потери гравитационной массы полимеров). Наиболее сильно этот эффект проявляется в случае “высокомолекулярного” PDLG 7507. К концу 3 недели эксперимента молекулярные массы всех 3 полимеров становятся примерно одинаковыми. На основании этих данных можно констатировать, что при добавлении в матриксы ФС с выраженными кислотными свойствами первоначальная молекулярная масса полимера не оказывает существенного влияния на время

деградации матриксов. За счет большей скорости объемной деградации и продолжительности последней потеря молекулярной массы “высокомолекулярного” полимера происходит быстрее, чем у “низкомолекулярного”, и на заключительном этапе гетерогенной эрозии величины их молекулярных масс показывают близкие значения.

Полученные константы скоростей гидролиза на начальном этапе объемной деградации исходных полимеров хорошо согласуются с константами, полученными в [24].

В [24] в идентичном растворе фосфатного буфера и тех же условиях инкубации проведены исследования деградации частиц полимеров с близкими к исследуемым нами молекулярными массами (полилактид с $M_w = 14,5$ кДа и полилактогликолид с соотношением звеньев молочной и гликолевой кислоты 75:25 с $M_w = 66,8$ кДа). Константы гидролиза для этих полимеров составили $(1,1$ и $1,8) \cdot 10^{-2} \text{ сут}^{-1}$, соответственно. В нашем случае константы скоростей гидролиза полимеров PDLG 7502 ($M_w = 15$ кДа) и PDLG 7507 ($M_w = 68$ кДа) были, соответственно, $(1, 86$ и $2,82) \cdot 10^{-2} \text{ сут}^{-1}$. Меньшие значения констант скоростей гидролиза, полученные в [24], могут объясняться различием в морфологии матриксов и размерными эффектами, поскольку при объемной автокаталитической деградации внутренние области матрикса деградируют быстрее, чем его приповерхностные слои [23]. Размер частиц полимеров в [24] составлял 55 – 60 мкм, что значительно меньше размеров, используемых нами матриксов.

Данные по скоростям гидролиза матриксов из различных полимеров, импрегнированных ФС, хорошо дополняются данными по исследованию их внутренней структуры в процессе инкубации. На рис. 1, 2 представлены поперечные срезы матриксов на основе PDLG 7507 с, АСП и ХИС после 1 и 5 недели инкубации в растворе, соответственно. Микрофотографии внутренних областей матриксов показывают, что с увеличением времени инкубации в фосфатно-солевом буфере идет образование дополнительной пористой структуры. Как уже было сказано, размер пор в исходных матриксах находится в диапазоне 50 – 200 мкм. Размер дополнительных пор, образовавшихся в результате гидролиза и диффузии его продуктов, составляет 2 – 5 мкм. Образование дополнительной пористой структуры происходит синхронно с уменьшением гравитационной массы полимера и уменьшением рН окружающего его раствора. Так, для матриксов PDLG 7507 с МУР и ХИС после 3 недель инкубации при уменьшении гравитационной массы матриксов на 5 % наблюдается начало образования мелких пор в перемычках между исходными порами образца. К концу 5 недели инкубации внутри перемычек наблюдается уже развитая пористая структура (рис. 2).

Наблюдаемая деградация внутренних областей полимера соответствует модели автокаталитической гидролизной деградации. На матриксах с МУР и ХИС хорошо видно, что деградация происходит именно внут-

ри объема и не затрагивает зоны, примыкающие к поверхностям первоначальных пор. Концентрация низкомолекулярных продуктов гидролиза в этих зонах за счет диффузии через поверхность ниже, чем внутри объема, что уменьшает эффект автокатализа реакции.

В то же время для матриц PDLG 7507 с АСП и ИБП наблюдается обратная картина. Уже после 1 недели инкубации в растворе наблюдается эрозия поверхности внутренних пор матрикса, а внутри его объема деградация практически не заметна (рис. 1). Таким образом, в присутствии АСП и ИБП с самого начала инкубации матриц в растворе, наряду с процессом объемной деградации, наблюдается гетерогенная эрозия поверхности.

К настоящему времени имеется ряд работ, посвященных исследованию влияния различных типов химических соединений на скорость и механизм деградации полимерных матриц, а также кинетику их высвобождения из этих структур. В них показано, что различные инкапсулированные вещества могут увеличивать или, наоборот, уменьшать скорость деградации полимерной основы, либо не оказывать на нее сколь-нибудь заметного влияния [4 – 6, 8 – 10]. Так, в [8] исследовано влияние ФС, содержащих амины, на гидролиз полилактогликолидов. Обнаружено, что прометазин, метадон, меперидин заметно ускоряют процесс гидролиза ПЛГ матриц.

В то же время данные по влиянию введенных в полимеры щелочных ФС на скорость их деградации носят противоречивый характер. Щелочные соединения могут нейтрализовать кислотные концевые группы полимеров и замедлять их гидролиз [28]. Однако в [9] показано, что как щелочная, так и солевая формы лидокаина, введенного в ПЛГ матрицы, ускоряли процесс их деградации. Эффект, в основном, был обусловлен увеличенной сорбцией воды матриксом, содержащим лидокаин, по сравнению с матриксами из чистых полимеров.

В работе [29] также исследовано влияние щелочной (лидокаина) и кислотной (ИБП) ФС на скорости деградации ПЛГ матриц и высвобождения из них ФС. Показано, что для обоих типов инкапсулированных препаратов наблюдалось практически одинаковое ускорение гидролитической деградации полимера. В то время как скорость высвобождения ИБП была в несколько раз выше, чем лидокаина.

В [10] изучалось влияние 6 различных препаратов, добавляемых в ПЛГ матрицы, включая АСК и ИБП, на скорость их высвобождения из полимера. Результаты наших исследований находятся в противоречии с результатами этой работы. Так в [10] ИБП и АСК либо не влияли на скорость деградации ПЛГ, либо ее замедляли. Мы (так же, как и в [10]) добавляли в полимер по 20 масс. % указанных ФС и показали, что именно присутствие АСК и ИБП в полимерном матриксе резко ускоряет процесс деградации полимера, что соответствует как модели автокаталитического гидролиза, так и результатам других работ, показывающих, что

уменьшение рН раствора и локальной рН ускоряют процесс деградации полимера [6, 7, 29].

Помимо этого, на наш взгляд, использование в работах [10 и 30] органических растворителей (аcetона и хлороформа) с последующей сушкой и прессованием могло приводить к изменениям физико-химических свойств самой системы “полимер/ФС” по сравнению с матриксами, полученными в наших экспериментах. Кроме того, размеры самих матриц в [30] были на 2 порядка меньше (от 19 до 200 мкм), чем у нас. В этом случае автокатализируемая объемная деградация уже не оказывает большого влияния на скорость деградации полимерных матриц.

С точки зрения сохранения физико-химических свойств исходных составляющих, СКФ метод приготовления биоактивных матриц, используемый в наших работах, является наиболее предпочтительным. Из всего разнообразия различных методов включения ФС в полимерные носители, применяемых сегодня в фармацевтической технологии и тканевой инженерии, методы, основанные на использовании сверхкритических флюидных технологий, обладают целым рядом неоспоримых преимуществ. Это обусловлено, в первую очередь, отсутствием необходимости использования токсичных органических растворителей (аcetон, хлороформ и др.), следовые количества которых чрезвычайно трудно и дорого удалять из конечных продуктов. Все СКФ процессы могут быть реализованы при “физиологических” температурах (35 – 40 °С), что позволяет создавать матрицы из термочувствительных полимеров. Это, в свою очередь, гарантирует сохранение биологической активности ФС при их СКФ импрегнации в полимеры при неизменности физико-химических свойств последних.

Использование в наших исследованиях ПЛГ с разными молекулярными массами и соотношениями молочной и гликолевой молекулярных групп в полимерной цепи показало, что матрицы с “низкомолекулярными” полимерами деградируют довольно быстро (особенно с включенными в них ФС с выраженными кислотными свойствами, такими как АСП и ИБП). Этот процесс приводит к заметному уменьшению механической прочности и потере формы матрикса уже через 1 – 2 недели инкубации. Более высокомолекулярный PDLG 7507 представляется нам наиболее оптимальным для использования в матриксах, обеспечивающих длительное и равномерное высвобождение ФС. Так, например, в [31, 32] нами показано, что МУР, импрегнированный в PDLG 7507 с помощью ск-СО₂, равномерно высвобождается из матриц в течение 6 и более недель.

Проведенные исследования показали, что тип фармацевтической субстанции, содержащейся в биорезорбируемых матриксах на основе полимеров гомологического ряда алифатических полиэфиров может оказывать существенное влияние на скорость деградации последних и, соответственно, на временной профиль высвобождения из них конкретной ФС. Поэтому для обеспечения определенной кинетики выхода фарма-

цветических субстанций из таких матриц-носителей необходимо учитывать как химический состав, молекулярную массу, размеры, структуру и морфологию поверхности, образующих их полимерных материалов, так и физико-химические свойства, инкапсулированных в них биоактивных веществ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-29-07356, в части анализа процессов автокаталитического гидролиза).

ЛИТЕРАТУРА

1. P. A. Gunatillake, and R. Adhikari, *Eur. Cells Mater.*, **5**, 1 – 16 (2003).
2. J. Tsung, and D. J. Burgess, in: *Fundamentals and Appl. of Controlled Release Drug Delivery*, M. Rathbone, R. Siegel, and J. Shipmann (eds.), CRS Press, Springer, Part 2 (2012), pp. 107 – 123.
3. С. А. Кедик, Е. С. Жаворонок, И. П. Седишев и др., *Разработка и регистрация лек. средств*, **3**, 18 – 35 (2013).
4. С. Engineer, J. Parikh, and A. Raval, *Trends Biomater. Artif. Organs*, **25**, 79 – 85 (2011).
5. H. K. Makadia, and S. J. Siegel, *Polymers*, **3**, 1377 – 1397 (2011).
6. J. Siepmann, K. Elkharraz, F. Siepmann, and D. Klose, *Biomacromolecules*, **6**, 2312 – 2319 (2005).
7. J. Y. Yoo, J. M. Kim, K. S. Seo, et al., *Bio-Med. Mater. Engin.*, **15**, 279 – 288 (2015).
8. Y. Cha, and C. G. Pitt, *J. Control. Rel.*, **8**, 259 – 265 (1988).
9. A. Frank, S. K. Rath, and S. S. Venkatraman, *J. Control. Rel.*, **102**, 333 – 344 (2005).
10. S. J. Siegel, J. B. Kahn, K. Metzger, K. I. Winey, et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **64**, 287 – 293 (2006).
11. M. Stevanovic and D. Uskokovic, *Cur. Nanosc.*, **5**, 1 – 14 (2009).
12. Е. К. Алехин, *Соровский образоват. ж.*, № 7, 85 – 90 (1999).
13. K. D. Rainsford (ed.), *Ibuprofen: Discovery, Development and Therapeutics*, Wiley-Blackwell, New Jersey (2015).
14. J. A. Singh, S. Noorbaloochi, R. MacDonald, and L. J. Maxwell, *Chondroitin for osteoarthritis, Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1 (2015), Art. No. CD005614.
15. А. Ф. Исмагилова, Ф. С. Зарудий, Д. Н. Лазарева, *Антибиот. и химиотер.*, **43**, 24 – 25 (1998).
16. S. M. Howdle, M. S. Watson, M. J. Whitaker, et al., *Chem. Commun.*, 109 – 110 (2001).
17. S. E. Bogorodskii, T. S. Zarkhina, E. V. Kuznetsov, et al., *Rus. J. Phys. Chem. B*, **8**, 924 – 931 (2014).
18. M. Floren, S. Spilimbergo, A. Motta, and C. Migliaresi, *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.*, **99B**, 338 – 349 (2011).
19. M. Hakkarainen, A. C. Albertsson, and S. Karlsson, *Polym. Degrad. Stab.*, **52**, 283 – 291 (1996).
20. Y. Cha, and C. G. Pitt, *Biomaterials*, **11**, 108 – 112 (1990).
21. S. C. J. Loo, C. P. Ooi, S. H. E. Wee, and Y. C. F. Boey, *Biomaterials*, **26**, 2827 – 2833 (2005).
22. S. Li, H. Garreau, and M. Vert, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **1**, 131 – 139 (1990).
23. T. Yoshioka, N. Kawazoe, T. Tateishi, and G. Chen, *Biomaterials*, **29**, 3438 – 3443 (2008).
24. G. Reich, *Drug Develop. Indust. Pharm.*, **23**, 1177 – 1189 (1997).
25. H. Tsuji, *Polymer*, **43**, 1789 – 1796 (2002).
26. L. Wu, J. Ding, *Biomaterials*, **25**, 5821 – 5830 (2004).
27. Y. Mohammadi, and E. Jabbari, *Macromol. Theory Simul.*, **15**, 643 – 653 (2006).
28. X. Chen, C. P. Ooi, and T. H. Lim, *J. Biomater. Appl.*, **20**, 287 – 302 (2006).
29. B. S. Zolnik, D. J. Burgess, *J. Control. Rel.*, **122**, 338 – 344 (2007).
30. D. Klose F. Siepmann, K. Elkharraz, and J. Siepmann, *Int. J. Pharm.*, **354**, 95 – 103 (2008).
31. Е. Н. Антонов, Д. В. Бутнару, А. З. Винаров и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **78(3)**, 36 – 39 (2015).
32. Л. И. Кротова, Е. Н. Антонов, С. А. Минаева, В. К. Попов, *Тезисы докладов BalticSCF 2015*, 14 – 19 сент. 2015 г. Зеленоградск, Калининградской обл. (2015), СТ-20.

Поступила 17.05.16

EFFECT OF PHARMACEUTICALS ON THE DEGRADATION RATE OF POLY(LACTIDE-CO-GLYCOLIDE) SCAFFOLDS

E. N. Antonov*, A. G. Dunaev, S. A. Minaeva, L. I. Krotova, and V. K. Popov

Institute of Photonic Technologies, R&D Center for Crystallography and Photonics, Russian Academy of Sciences, Troitsk, Moscow, 142190 Russia;

* e-mail: e_n_antonov@mail.ru

The influence of acetylsalicylic acid, ibuprofen, 6-methyluracil, and chondroitin sulfate, incorporated with the aid of supercritical carbon dioxide into poly(lactide-co-glycolide) (PLG) matrix structures of various chemical compositions and molecular weights, on the process PLG scaffold degradation in phosphate buffered saline solution at pH 7.4 was studied and the rate constants of this process were determined. It is established that PLG impregnation with acetylsalicylic acid and ibuprofen significantly increases the rate of polymer hydrolysis, in contrast to chondroitin sulfate and methyluracil, which virtually do not affect this process.

Keywords: acetylsalicylic acid; ibuprofen; 6-methyluracil; chondroitin sulfate; polylactoglycolides; matrix; impregnation; supercritical carbon dioxide; hydrolysis constants.