

**ВЛИЯНИЕ ПЛЮРОНИКА F-127 НА СКОРОСТЬ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ  
2-(2-ГИДРОКСИФЕНИЛ)-4,5-ДИФЕНИЛ-1Н-ИМИДАЗОЛА ИЗ МАТРИЦ  
АЭРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА И АЛЬГИНАТА НАТРИЯ,  
ИМПРЕГНИРОВАННЫХ В СРЕДЕ СК-CO<sub>2</sub>**

© 2022 г. А. В. Черкасова<sup>a,\*</sup>, А. С. Копылов<sup>a,b</sup>, Н. А. Аксенова<sup>a,c</sup>, Т. С. Зархина<sup>a</sup>,  
И. В. Шершнева<sup>a</sup>, Н. Н. Глаголев<sup>a</sup>, П. С. Тимашев<sup>a,c,d</sup>, А. Б. Соловьева<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук,  
Москва, Россия

<sup>b</sup> Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова,  
Российский технологический университет, Москва, Россия

<sup>c</sup> Институт регенеративной медицины,  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>d</sup> Московский государственный университет, Москва, Россия

\*e-mail: anastasiya-cherk@mail.ru

Поступила в редакцию 06.04.2022 г.

После доработки 13.05.2022 г.

Принята к публикации 16.05.2022 г.

В среде сверхкритического диоксида углерода (ск-CO<sub>2</sub>) получены аэрогели (АГ) на основе хитозана (Хт) и альгината натрия (Ал), а также их интерполиэлектролитных комплексов Хт + Ал, с вводимым в такие системы гидроксифином — модельным соединением класса замещенных биологически активных триарилимидазолов (ТАИ), обладающих противоопухолевой и нейропротекторной активностью, с целью получения пролонгированных лекарственных форм. Методом ИК-спектроскопии установлено, что аэрогели на основе комплекса Хт + Ал, образуются в слабокислых водных растворах при исходном молярном соотношении хитозана и альгината натрия  $\geq 1.5$ . Показано, что в матрицы на основе АГ в среде ск-CO<sub>2</sub> удается вводить гидроксифина в 2–3 раза больше, чем в соответствующие по массе полимерные пленки, что, очевидно, связано с большей площадью поверхности АГ. Показано также, что предварительная сольбилизация ТАИ плюронином F-127 способствует дополнительному замедлению выхода биологически активных ТАИ из матриц в модельную биологическую среду.

*Ключевые слова:* аэрогели, хитозан, альгинат натрия, интерполиэлектролитные комплексы, триарилимидазол, сверхкритический диоксид углерода, пролонгированные матричные системы, импрегнация

DOI: 10.31857/S004445372211005X

Применение при лечении длительно протекающих заболеваний (сердечно-сосудистые, онкологические) препаратов пролонгированного действия открывает новые возможности для эффективной терапии и снижения токсичности используемых лекарственных средств (ЛС). Известно, что широкое применение разнообразных химических фармакологических препаратов в сочетании с общим ухудшением экологической обстановки приводит к резкому увеличению чувствительности человека к лекарствам (аллергические заболевания становятся настоящим бичом современности), а также к “привыканию” к ним организмов, что снижает эффективность химиотерапии. Это приводит к необходимости созда-

ния более совершенных — пролонгированных форм известных биологически активных веществ, обеспечивающих регулирование скорости действия препаратов и времени пребывания в организме.

Наиболее распространенными формами указанных препаратов являются матричные композиции (таблетки типа Ретард), представляющие собой полимерную матрицу-носитель с равномерно распределенным в объеме лекарственным веществом (ЛВ).

В качестве носителей в лекарственных формах типа Ретард используют как синтетические, так и природные полимеры [1–12]. Наиболее изучен-

ными и широко используемыми в качестве носителей лекарственных препаратов являются полимолочная и полигликолевая кислоты [13–17], полиэтиленгликоль (ПЭГ), поликапролактон и различные их сополимеры [18–20], полипептиды [21–24], кремнийорганические полимеры [25–27], а также полисахариды [28–33].

Особым классом полимерных носителей являются интерполиэлектrolитные комплексы (ИПЭК), образующиеся, в том числе, при смешении растворов противоположно заряженных полисахаридов, например, хитозана и альгината натрия [34–36]. Кооперативный характер связей между полиионами придает ИПЭК высокую стабильность в широком интервале pH среды. Кроме того, использование ИПЭК обеспечивает регулирование кинетики выделения ЛВ. Пролонгированное высвобождение лекарственной основы из ИПЭК (в отсутствие ковалентной связи между ЛВ и ИПЭК) происходит за счет диффузии низкомолекулярного ЛВ в окружающую среду из набухшей полимерной системы и определяется природой используемых полимеров, их молекулярной массой, эффективностью взаимодействия полимеров друг с другом и ЛВ, а также характеристиками среды [37].

Ранее [38] мы показали, что в среде сверхкритического диоксида углерода (ск- $\text{CO}_2$ ) возможно получение полимерных матричных систем на основе полисахаридов (хитозана и его сополимеров), содержащих модельное соединение класса биологически активных триарилимидазолов (ТАИ), обладающих противоопухолевой и нейропротекторной активностью, – 2-(2-гидроксибензил)-4,5-дифенил-1H-имидазол (гидроксифин, ГДИ). При этом максимальное содержание ГДИ в матрицах на основе хитозана достигало 0.5 мас. %. Следует отметить, что использование среды ск- $\text{CO}_2$  для импрегнации полимерных матриц молекулами ЛВ позволяет получать функциональные полимерные системы с достаточно высокой степенью чистоты, благодаря отсутствию примесей токсичных органических соединений и растворителей, что немаловажно для пролонгированных форм ЛВ. Также было установлено [38], что полученные полимерные матричные системы обладают способностью замедленного высвобождения активного вещества (ГДИ) в физиологический буферный раствор, используемый в качестве модели среды желудочного сока.

Кроме того, при обработке в среде ск- $\text{CO}_2$  полисахаридных твердых гелей (ксерогели) возможно получение аэрогелей (АГ) – высокопористых биоразлагаемых материалов, характеризующихся большой площадью внутренней поверхности (250–500 м<sup>2</sup>/г), позволяющей их использовать для получения пролонгированных лекарственных препаратов матричного типа [39, 40].

В данной работе была исследована возможность использования ИПЭК хитозана с альгинатом натрия и аэрогелей на их основе в качестве биоразлагаемых носителей для иммобилизации ГДИ. Аэрогели на основе полисахаридов и ИПЭК обладают большей гидрофобностью по сравнению с индивидуальными ионными полисахаридами, развитой поверхностью (~250–320 м<sup>2</sup>/г) и, соответственно, достаточно большим свободным внутренним объемом, в котором может локализоваться необходимое количество ЛВ.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для получения полиэлектrolитных комплексов и аэрогелей на их основе использовали хитозан фирмы “Sigma-Aldrich” (США) с  $M_w = 310–375$  кДа и степенью деацетилирования более 75% и альгинат натрия фирмы “Русхим” (Россия).

Образцы аэрогелей на основе ИПЭК полисахаридов получали из соответствующих гидрогелей комплексов альгината натрия и хитозана с разным соотношением компонентов. Для получения гидрогелей готовили растворы полисахаридов объемом 100 мл с концентрациями в диапазоне 0.1–1.0 мас. % (Ал в воде, Хт в 1% уксусной кислоте), далее раствор альгината натрия приливали к раствору хитозана в течение 20 мин при интенсивном перемешивании. В результате происходило образование гидрогелей ИПЭК Хт + Ал при массовых соотношениях исходных полисахаридов 1 : 10 (образец Хт(1) + Ал(10)), 1 : 1 (образец Хт(1) + Ал(1)) и 10 : 1 (образец Хт(10) + Ал(1)), соответственно. Сформировавшиеся гидрогели выдерживали в течение суток, промывали раствором разбавленной соляной кислоты (pH ~ 5), а затем водой. Далее проводили постепенную замену воды в порах гидрогелей Ал + Хт на изопропиловый спирт, затем образцы сушили в среде сверхкритического диоксида углерода при температуре 40°C и давлении 12 МПа в течение 6 ч в проточном сосуде объемом 40 см<sup>3</sup> с получением аэрогелей Хт + Ал.

Для сравнительной оценки эффективности использования АГ в качестве носителей для триарилимидазолов были также получены полимерные пленки (ПЛ) и аэрогели из индивидуальных полисахаридов: хитозана (Хт(АГ)) и альгината натрия (Ал(АГ)). Аэрогели на основе хитозана Хт(АГ) получали из гидрогелей, сформированных при добавлении по каплям уксуснокислого раствора хитозана в раствор КОН, согласно [41]. Аэрогели на основе альгината натрия получали из гидрогелей Ал, сформированных при добавлении по каплям 1.5 мас. % водного раствора альгината натрия к 1М водному раствору соляной кислоты. Образовавшиеся сферические частицы гидрогелей выдерживали в кислоте сутки и промывали

водой до нейтральной реакции среды. Содержание натрия в полученных гелях определяли термобариметрически сжиганием образцов при температуре 1000°C. При этом молярное содержание натрия в гелях уменьшилось до 48 мол. % по сравнению с исходным альгинатом натрия. Таким образом, в полученных гидрогелях на основе альгината натрия свыше 50% звеньев содержат остатки водонерастворимой альгиновой кислоты, способной при pH 2–3 в водных растворах образовывать структурированные системы [42].

Далее формирование аэрогелей на основе альгиновой кислоты происходило при замене воды в полученных гидрогелях на изопропиловый спирт и их сверхкритической сушке аналогично вышеописанному методу получения аэрогелей на основе хитозана.

Полимерные пленки Хт получали из 2% раствора хитозана в 2% уксусной кислоте, а Ал – из 1% раствора альгината натрия в воде поливом на целлофановую подложку и высушиванием на воздухе при температуре 50°C. Толщина полимерных пленок составляла 80–100 мкм.

Как уже говорилось, в качестве модельного активного соединения, вводимого в полимерные матрицы, использовали относящийся к классу замещенных арилимидазолов (АИ), 2-(2-гидроксифенил)-4,5-дифенил-1Н-имидазол (гидроксифин, ГДИ, рис. 1), обладающий выраженной люминесценцией. ГДИ был синтезирован в ФИЦ ХФ РАН Шиенком А.И., Зайченко Н.Л. по методике [43].

Импрегнацию полимерных матриц ГДИ проводили в среде сверхкритического диоксида углерода (ск-СО<sub>2</sub>) в стальном реакторе высокого давления объемом 60 см<sup>3</sup>. Полимерный носитель помещали в реактор в стеклянном стаканчике с отверстиями, а ГДИ помещали на дно реактора. Таким образом, в процессе импрегнирования отсутствовало прямое контактирование молекул ГДИ с полимерной матрицей. Масса загружаемой в реактор навески ГДИ составляла 10 мг. Для введения ГДИ использовали одинаковые по массе образцы АГ и полимерных пленок, их масса составляла 50 мг.

В процессе ск-импрегнации в реакторе поддерживали температуру 90°C и давление 12–14 МПа. Время ск-процесса составляло 3 ч.

Содержание введенного в полимеры ГДИ (в гр.), отнесенное к 50 мг матрицы, определяли методом спектрофотометрии после полного вымывания ГДИ из импрегнированной полимерной матрицы в солянокислом буферном растворе KCl–HCl (pH 1.6) по полосе поглощения ГДИ ( $\lambda = 320$  нм). Спектры поглощения регистрировали с помощью спектрофотометра “Cary 50” фирмы “Varian” (США).

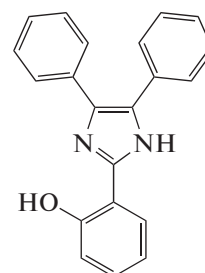


Рис. 1. Структурная формула 2-(2-гидроксифенил)-4,5-дифенил-1Н-имидазола – ГДИ,  $M = 312$ .

Изучение процесса диффузии ГДИ из импрегнированных матриц проводили в солянокислом буферном растворе KCl–HCl (pH 1.6), близком по кислотности к желудочному соку, при температуре 37°C с использованием термостатируемой ячейки. Через каждые 2–5 мин после помещения импрегнированных ГДИ полимерных образцов в буферный раствор проводили измерение интенсивности люминесценции буфера, содержащего вышедший из полимерной матрицы ГДИ ( $\lambda_{\text{люм}} = 405$  нм,  $\lambda_{\text{возб}} = 325$  нм). Спектры люминесценции и спектры возбуждения люминесценции образцов регистрировали с помощью спектрофлуориметра “CaryEclipse” фирмы “Varian” (США). Погрешность измерений содержания ГДИ в буферном растворе составляла до 10%.

С целью варьирования скорости высвобождения ГДИ из импрегнированных образцов полимеров в ходе работы помимо исходного ГДИ в образцы АГ в среде ск-СО<sub>2</sub> был введен предварительно солюбилизованный ГДИ. Для солюбилизации ГДИ использовали плуроник F-127 с молекулярной массой 12600 Да фирмы “Aldrich” (США). Отношение этиленоксидных и пропиленоксидных звеньев для F-127 составляло 3:1:1, соответственно. Солюбилизацию ГДИ плуроником проводили по методике, описанной в [44]. Использовали растворы F-127 и ГДИ в хлороформе с концентрациями от  $1.0 \times 10^{-5}$  до  $1.0 \times 10^{-4}$  моль/л и от  $2.0 \times 10^{-5}$  до  $4.0 \times 10^{-5}$  моль/л, соответственно. Совместный раствор ГДИ и плуроника F-127 в хлороформе упаривали в роторном испарителе при 50°C и досушивали на воздухе при комнатной температуре. Для оценки полноты протекания солюбилизации ГДИ плуроником использовали соотношение  $q$ , равное  $c(\text{ГДИ})/c(\text{F-127})$ , где  $c(\text{ГДИ})$  – концентрация раствора ГДИ в хлороформе, моль/л, а  $c(\text{F-127})$  – концентрация раствора плуроника F-127 в хлороформе, моль/л.

Методом ИК-спектроскопии было рассчитано содержание Хт и Ал в АГ. Спектры регистрировали с помощью ИК-спектрометра Spectrum Two FT-IR (PerkinElmer, США). Для расчета исполь-

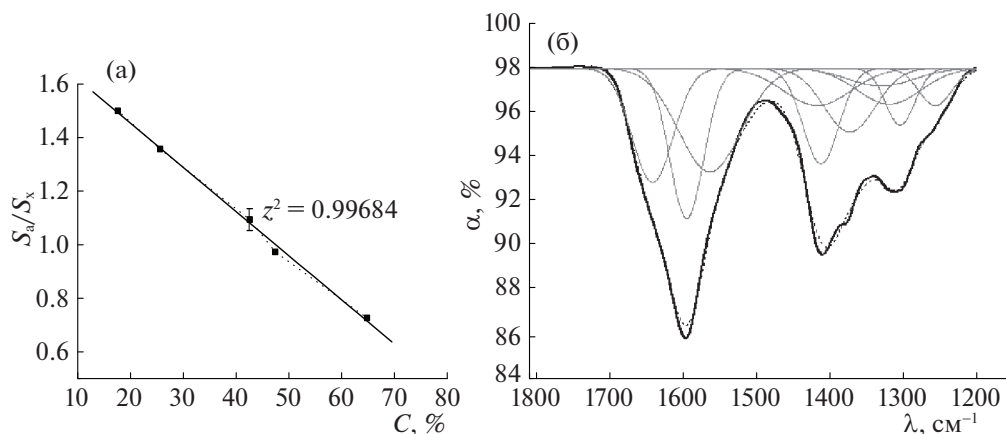


Рис. 2. Калибровочная зависимость соотношения  $S_a/S_x$  от содержания хитозана ( $C$ ) в смесях Хт/Ал (а); пример анализа фрагмента спектра смеси Хт + Ал при соотношении компонентов 1:1 (б).

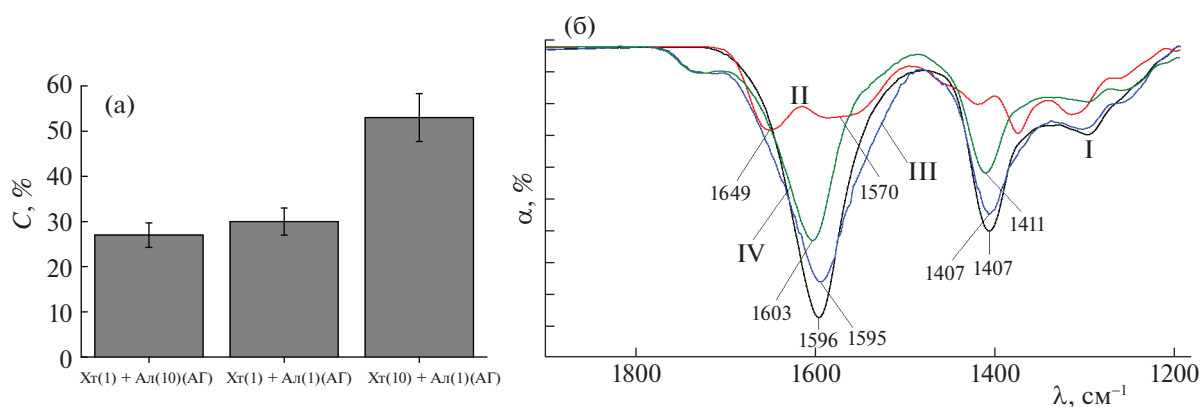


Рис. 3. Гистограмма содержания хитозана в АГ (а); фрагменты ИК-спектров (б) альгината (I – черная кривая), хитозана (II – красная кривая), хитозана<sup>1</sup> Хт(10) + Ал(1) (III – синяя кривая) и аэрогеля Хт(10) + Ал(1)(АГ) (IV – зеленая кривая).

зовали соотношение площади под кривой,  $S_a$ , альгината натрия ( $1600\text{ см}^{-1}$ ) и площади под кривой,  $S_x$ , хитозана ( $1650\text{ см}^{-1}$ ) в ИК-спектрах аэрогелей. Для построения калибровочной зависимости соотношения  $S_a/S_x$  от содержания компонентов были приготовлены смеси с известным содержанием хитозана (20–60%) и альгината (80–40%). Для определения площади под кривой была использована многопиковая обработка спектров по модели “Гаусс” (обработка является встроенным методом анализа в стандартную программу для построения графиков Origin). На рис. 2а приведена калибровочная зависимость, использованная в работе, на рис. 2б – пример анализа фрагмента ИК-спектра смеси Хт(1) + Ал(1).

<sup>1</sup> Получен при сушке гидрогеля на воздухе при комнатной температуре.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 1. Анализ содержания компонентов в получаемых аэрогелях на основе ИПЭК

На рис. 3а приведена гистограмма, отражающая содержание одного из полисахаридов (хитозана) в ИПЭК-аэрогелях. Содержание хитозана было определено с помощью метода ИКС (см. выше). Из рис. 3а видно, что соотношение компонентов в аэрогеле, полученном при взаимодействии растворов хитозана и альгината натрия в массовом соотношении 10 : 1, составило ~1 : 1.

Из литературы известно, что в общих растворах поликатионный хитозан и полианионный альгинат при исходном молярном соотношении хитозан-альгинат  $\geq 1.5$  образуют стехиометрический интерполиэлектролитный комплекс, нерастворимый в воде [45].

Можно полагать, что в данном случае также формируется стехиометрический ИПЭК хитозан/альгинат, структура и состав которого при дальнейших манипуляциях (замене растворителя и сушке в  $\text{sc-CO}_2$ ) сохраняется и который, собственно, формирует аэрогель. Можно также полагать, что в результате сушки в сверхкритических условиях надмолекулярная организация в ИПЭК упрочняется, при этом, очевидно, формируются новые связи, о чем свидетельствует сдвиг полос поглощения в ИК-спектре ИПЭК АГ по сравнению с исходными полимерами и ксерогелем. Следует отметить, что для образца ксерогеля Хт(10) + Ал(1) характерно такое же содержание компонентов (~50% хитозана). На рис. 3б приведены фрагменты ИК-спектров хитозана (красная кривая), альгината натрия (черная кривая), ксерогеля Хт(10) + Ал(1) и аэрогеля Хт(10) + Ал(1)(АГ). В табл. 1 представлено соотношение полос в ИК-спектрах исходных полисахаридов. Видно, что полосы в спектрах полисахаридов, относящихся к колебаниям  $\text{COO}^-$  групп альгината (1596, 1407  $\text{cm}^{-1}$ ), смещаются до 1603 и 1411  $\text{cm}^{-1}$ , соответственно (рис. 3б). Это может свидетельствовать об упрочнении ионных и формировании новых водородных и гидрофобных связей кислородсодержащих фрагментов альгината с окружающими фрагментами полисахаридов.

## 2. Влияние состава аэрогелей на основе хитозана и альгината натрия на содержание в них ГДИ

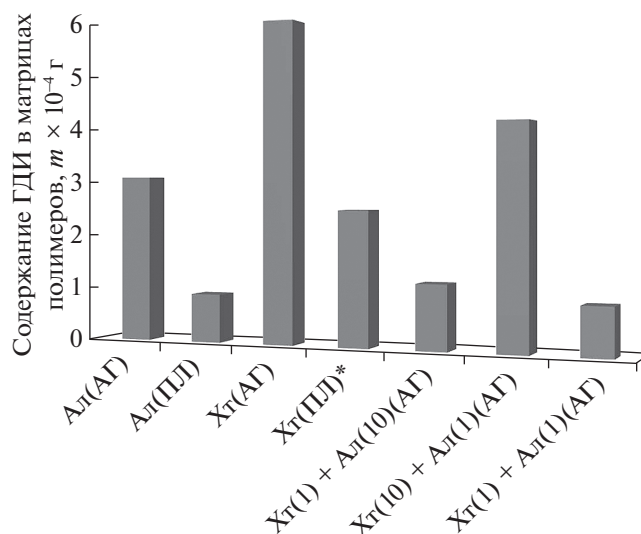
На рис. 4 представлена диаграмма, отражающая содержание ГДИ в полимерных пленках и аэрогелях на основе Хт и Ал, а также их смесей, импрегнированных гидроксифином в среде  $\text{sc-CO}_2$ . Показано, что в матрицы аэрогелей удастся ввести в несколько раз больше ГДИ, чем в полимерные пленки. Наибольшее количество ГДИ локализуется в матрице аэрогеля на основе хитозана — до  $6.0 \times 10^{-4}$  гр. По-видимому, большее количество активного вещества, которое удастся ввести в среде  $\text{sc-CO}_2$  в матрицы аэрогелей, связано с высокой пористостью, хорошо развитой поверхностью (площадь поверхности используемых в работе АГ, определенная методом БЭТ, составляла 250–320  $\text{m}^2/\text{г}$ ) и, соответственно, большим внутренним свободным объемом аэрогелей по сравнению с пленками полимеров.

Из данных рис. 4 следует, что в ИПЭК-аэрогелях на основе хитозана и альгината натрия количество введенного ГДИ зависит от содержания исходных компонентов (Хт и Ал) в полимерном АГ. Так, наибольшее количество ГДИ (до  $4.1 \times 10^{-4}$  гр.) наблюдается в АГ Хт(10) + Ал(1), полученном при смешении растворов хитозана и альгината натрия в соотношении 10:1, соответственно, с последующим высушиванием в среде

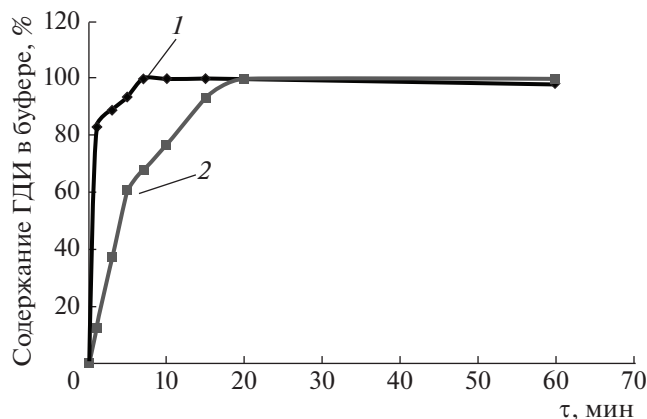
**Таблица 1.** Соотнесение полос в ИК-спектрах альгината и хитозана [46–49]

Альгинат	Хитозан	Отнесение
1596	1649	Амид I $\text{COO}^-$
1407	1600–1550	Амид II $\text{COO}^-$
1300	1420–1300	CO, OH, CH

$\text{sc-CO}_2$ . Как было указано в разделе 1, при формировании ксерогелей, а затем и аэрогелей на основе хитозана и альгината натрия (за счет ионных взаимодействий) образуются полиэлектролитные пространственные структуры, так называемые интерполиэлектролитные комплексы (ИПЭК), очевидно, характеризующиеся различной величиной внутреннего свободного объема, в котором могут локализоваться молекулы ГДИ. Кроме того, судя по вышеприведенным данным, ГДИ обладает большим сродством к хитозану, чем к альгинату натрия, и способен, возможно, даже образовывать с Хт межмолекулярные связи (за счет взаимодействия протонированных в кислой среде аминокрупп хитозана и гидроксильных группировок ГДИ). Очевидно, с этим обстоятельством связана обнаруженная зависимость содержания ГДИ в аэрогелях на основе ИПЭК от содержания Хт. Закономерно при этом, что наибольшее содержание ГДИ наблюдается для аэрогеля на основе хитозана.



**Рис. 4.** Содержание ГДИ ( $m \times 10^{-4}$ , г) в 50 мг матрицы индивидуальных и ИПЭК-аэрогелей и полимерных пленок на основе хитозана и альгината натрия, импрегнированных в среде  $\text{sc-CO}_2$  (90°C, 12–14 МПа, 3 ч). Данные взяты из [38] для образца Хт(ПЛ).



**Рис. 5.** Кинетические кривые выхода в солянокислый буферный раствор (рН 1.6) исходного ГДИ, введенного в матрицы аэрогелей в среде ск-СО<sub>2</sub> (90°C, 12–14 МПа, 3 ч): 1 – матрица аэрогеля альгината натрия Ал(АГ), 2 – матрица аэрогеля хитозана Хт(АГ).

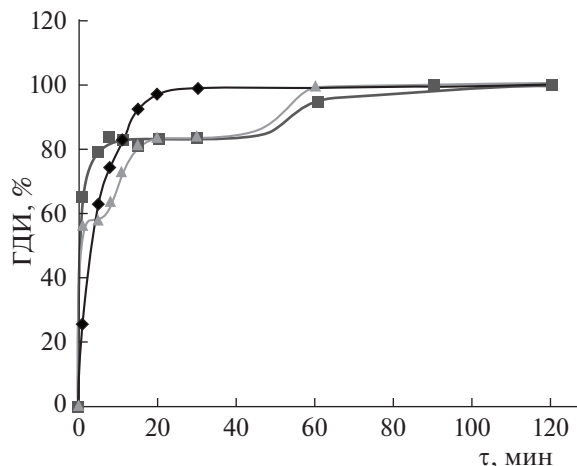
### 3. Кинетика выхода ГДИ в модельную водную среду из матриц АГ, импрегнированных в среде ск-СО<sub>2</sub>

На рис. 5 приведены зависимости содержания исходного (несолюбилизованного) ГДИ, вышедшего в солянокислый буферный раствор из импрегнированных в среде ск-СО<sub>2</sub> матриц индивидуальных аэрогелей на основе хитозана и альгината натрия, от времени.

Из данных рис. 5 видно, что скорость выхода ГДИ в модельную водную среду из аэрогеля альгината натрия выше, чем из аэрогеля хитозана. Так, в случае АГ хитозана 50% выход ГДИ наблюдался в течение 4 мин, а 100% выход ГДИ – в течение 20 мин (рис. 5 кривая 2), в то время как из альгината натрия в течение 4 мин достигался уже 100% выход ГДИ в солянокислый буферный раствор (рис. 5 кривая 1).

Наблюдаемые зависимости подтверждают вышеприведенные заключения, о возникновении взаимодействий между фрагментами макромолекул аэрогеля хитозана и функциональными группировками ГДИ. Очевидно, именно за счет таких взаимодействий молекулы ГДИ удерживаются в полимерной матрице, что способствует замедлению скорости выхода ГДИ из импрегнированного аэрогеля хитозана в модельную водную среду (по сравнению со скоростью выхода ГДИ из аэрогеля альгината натрия). Кроме того, из-за межмолекулярных взаимодействий хитозана и ГДИ, также реализуется возможность введения большего количества ГДИ в матрицу аэрогеля на основе хитозана по сравнению с АГ альгината натрия (рис. 4).

Для матриц ИПЭК аэрогелей на основе хитозана и альгината натрия – Хт(1) + Ал(10) (АГ) и Хт(10) + Ал(1) (АГ) показано, что в обоих случаях



**Рис. 6.** Зависимости содержания ГДИ, вышедшего из матриц ск-импрегнированного аэрогеля Хт(10) + Ал(1) (АГ) в солянокислый буферный раствор, от времени (при различных значениях соотношения  $q$ ):  $\blacklozenge$  – несолюбилизованный ГДИ ( $q = 0$ ),  $\blacksquare$  – ГДИ, солюбилизованный F-127 (при  $q = 0.3$ ),  $\blacktriangle$  – ГДИ, солюбилизованный F-127 (при  $q = 0.6$ ).

50% ГДИ выходит из АГ в буферный раствор в течение 5 мин, а полный выход ГДИ в водную фазу длится около 30 мин.

### 4. Влияние предварительной солюбилизации ГДИ на скорость его выхода из импрегнированных в ск-СО<sub>2</sub> матриц АГ в модельную водную среду

С целью регулирования скорости выхода ГДИ из импрегнированных аэрогельных матриц, нами были проведены эксперименты по введению в среде ск-СО<sub>2</sub> в матрицы АГ предварительно солюбилизованного плуроником F-127 ГДИ (т.е. солюбилизацию ГДИ проводили перед его введением в полимерную матрицу). Далее была исследована кинетика выхода солюбилизованного ГДИ из аэрогелей в водную фазу.

На рис. 6 приведены кинетические кривые выхода ГДИ в солянокислый буферный раствор (рН 1.6) из импрегнированных в ск-СО<sub>2</sub> образцов ИПЭК-аэрогеля Хт(10) + Ал(1) (АГ) при различных значениях соотношения  $q = c(\text{ГДИ})/c(\text{F-127})$ , характеризующего полноту солюбилизации ГДИ плуроником F-127. Напомним, что полная солюбилизация активного вещества (ГДИ) плуроником F-127 достигается уже при  $q = 0.6$ .

Из кинетических зависимостей, приведенных на рис. 6, видно, что скорость выхода предварительно солюбилизованного ГДИ (при  $q = 0.3$  и  $q = 0.6$ ) из матрицы аэрогеля Хт(10) + Ал(1) (АГ) в буферный раствор ниже по сравнению со скоростью выделения из указанной полимерной матрицы несолюбилизованного ГДИ (рис. 6). Так,

полный выход предварительно солюбилизованного ГДИ (при  $q = 0.6$ ) из матрицы аэрогеля в данном случае длится до 1.5 ч, а несолюбилизованного ГДИ – 30 мин. Следует отметить, что добавление большего количества плуроника F-127 (при  $q = 0.3$ , рис. 6) в процессе солюбилизации ГДИ практически не оказывало влияния на скорость и длительность выхода солюбилизованного ГДИ из импрегнированного аэрогеля в модельную водную среду.

Ступенчатый характер кинетических кривых, приведенных на рис. 6, очевидно, связан с тем, что на начальном этапе происходит высвобождение в водную фазу активного вещества (ГДИ) из приповерхностных слоев аэрогеля, данный этап характеризуется достаточно высокой скоростью выхода. Затем по мере растворения полимерной матрицы в буфере происходит более медленное (из-за стерических факторов и физических взаимодействий активного вещества с матрицей) высвобождение ГДИ, локализовавшегося в объеме полимерного аэрогеля. Когда процесс растворения полимерной матрицы завершается, происходит высвобождение оставшегося в ней количества ГДИ. То есть кинетические кривые, приведенные на рис. 6, являются кривыми с насыщением.

Следует отметить, что аналогичные зависимости (рис. 6), демонстрирующие уменьшение скорости выхода солюбилизованного плуроником F-127 ГДИ из матриц в модельную среду были получены для всех исследуемых в работе типов аэрогелей.

Можно полагать, что при ск-введении солюбилизованного плуроником ГДИ в матрицу ИПЭК аэрогеля Хт + Ал (АГ) происходит взаимодействие между молекулами плуроника F-127 и фрагментами макромолекул альгината натрия, приводящее к нарушению надмолекулярной структуры плуроника [50] и, соответственно, затруднению выхода солюбилизованного плуроником ГДИ из матрицы полимера.

На существование такого межмолекулярного взаимодействия макромолекул плуроника F-127 и альгината натрия указывают также данные дифференциальной сканирующей калориметрии. Показано, что при ск-введении несолюбилизованного ГДИ в аэрогель Хт(10) + Ал(1) (АГ) параметры деструкции исходной и импрегнированной несолюбилизованным ГДИ матрицы аэрогеля практически не изменяются. Однако, введение в среде ск-СО<sub>2</sub> предварительно солюбилизованного ГДИ в матрицу аэрогеля Хт(10) + Ал(1) меняло параметры процесса термоокислительной деструкции полимера.

Таким образом, показано, что, используя предварительную солюбилизацию гидрофобных биологически активных соединений перед их

введением в полимерные матрицы в среде ск-СО<sub>2</sub>, можно замедлять скорость выхода таких веществ в модельные биологические среды, что является дополнительным способом пролонгирования действия лекарственных веществ.

Таким образом, использование хитозана и альгината натрия в форме аэрогелей в качестве носителя при получении в среде ск-СО<sub>2</sub> полимерных композиций медицинского назначения позволяет увеличивать в 2–3 раза содержание активного вещества (в данном случае – ГДИ) в матрицах аэрогелей хитозана и альгината натрия (до  $6.0 \times 10^{-4}$  гр.) по сравнению с полимерными пленками на их основе. Можно полагать, что локализация большего количества ГДИ в матрице аэрогеля по сравнению с полимерной пленкой связана с более развитой поверхностью аэрогеля.

Методом ИК-спектроскопии подтверждено образование интерполиэлектролитных комплексов (ИПЭК) в слабокислых совместных водных растворах хитозана и альгината натрия, а также установлен состав ИПЭК аэрогелей указанных полисахаридов. При этом предполагается, что взаимодействие молекул ГДИ после введения в полимерные матрицы происходит в основном с фрагментами макромолекул хитозана. Об этом говорит возможность получения в условиях проводимого эксперимента систем с наибольшим содержанием ГДИ для АГ на основе хитозана.

Показано, что скорость выхода гидроксифина из матриц АГ на основе Ал выше, чем для ГДИ, введенного в АГ на основе Хт. При этом в случае ИПЭК-аэрогелей, скорость выхода ГДИ из матриц практически не зависит от соотношения компонентов (хитозана и альгината натрия) в аэрогеле.

Оказалось также, что для варьирования скорости выхода гидрофобного биологически активного соединения (ГДИ) из ск-импрегнированных аэрогелей, его (ГДИ) необходимо вводить в полимерную матрицу в среде ск-СО<sub>2</sub> в предварительно солюбилизованном полимерном ПАВ (в данном случае – плуроником F-127) виде.

Работа выполнена в рамках госзадания ФИЦ ХФ РАН, тема № FFZE-2022-0010 (1.8 Создание новых полимерных, гибридных и композиционных материалов и их модифицирование с целью широкого практического применения).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sung Y.K., Kim S.W.* // *Biomater. Res.* 2020. V. 24. Article number: 12. <https://doi.org/10.1186/s40824-020-00190-7>
2. *Applications of nanocomposite materials in drug delivery* / Ed. by Dr Inamuddin, A.M. Asiri, A. Moham-mad. Woodhead Publishing Series in Biomaterials, 2018. P. 203–216.

3. *Simone E.A., Dziubla T.D., Muzykantov V.R.* // Expert Opin. Drug Deliv. 2008. V. 5. № 12. P. 1283. <https://doi.org/10.1517/17425240802567846>
4. *Srivastava A., Yadav T., Sharma S. et al.* // J Biosci. Med. 2016. V. 4. № 1. P. 69. <https://doi.org/10.4236/jbm.2016.41009>
5. *Ulbrich K., Hola K., Subr V. et al.* // Chem. Rev. 2016. V. 116. № 9. P. 5338. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.5b00589>
6. *Chauhan A.S.* // Molecules. 2018. V. 23. № 4. P. 938. <https://doi.org/10.3390/molecules23040938>
7. *Chaudhari H.S., Popat R.R., Adhao V.S. et al.* // J. App. Pharm. Res. 2016. V. 4. № 1. P. 1. <https://www.jap-tronline.com/index.php/joapr/article/view/59>
8. *Oh J.K.* // Mol. Pharmaceutics. 2017. V. 14. № 8. P. 2459. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00567>
9. *Binauld S., Stenzel M.H.* // Chem. Comm. 2013. V. 49. P. 2082. <https://doi.org/10.1039/C2CC36589H>
10. *Huang D., Deng M., Kuang Sh.* // Trends in Endocrinology and Metabolism. 2019. V. 30. № 12. P. 974. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.09.004>
11. *Mittal P., Saharan A., Verma R. et al.* // Biomed. Res. Int. 2021. Article number: 8844030. <https://doi.org/10.1155/2021/8844030>
12. *Park J.H., Ye M., Park K.* // Molecules. 2005. V. 10. № 1. P. 146. <https://doi.org/10.3390/10010146>
13. *Macha I.J., Ben-Nissan B., Vilchevskaya E.N. et al.* // Front. Bioeng. Biotechnol. 2019. V. 7. P. 37. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00037>
14. *Son G.H., Lee B.J., Cho C.W.* // J. Pharm. Invest. 2017. V. 47. P. 287. <https://doi.org/10.1007/s40005-017-0320-1>
15. *Tyler B., Gullotti D., Mangraviti A. et al.* // Adv. Drug Deliv. Rev. 2016. V. 107. P. 163. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.06.018>
16. *Fatahi F., Khoddami A., Avinc O.* // Nanomed. Res. J. 2019. V. 4. № 3. P. 130. <https://doi.org/10.22034/NMRJ.2019.03.002>
17. *Bala I., Hariharan S., Kumar M.* // Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 2004. V. 21. № 5. P. 387. <https://doi.org/10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v21.i5.20>
18. *Chang S.H., Lee H.J., Park S. et al.* // Biomacromolecules. 2018. V. 19. № 6. P. 2302. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b00266>
19. *Abudula T., Gauthaman K., Mostafavi A. et al.* // Scientific Reports. 2020. V. 10. Article number: 20428. <https://www.nature.com/articles/s41598-020-76971-w>
20. *Bunker A.* // Physics Procedia. 2012. V. 34. P. 24. <https://doi.org/10.1016/j.phpro.2012.05.004>
21. *Hu W., Ying M., Zhang S. et al.* // Biomed. Nanotechnol. 2018. V. 14. № 8. P. 1359. <https://doi.org/10.1166/jbn.2018.2590>
22. *Liu N., Li B., Gong C. et al.* // Colloids Surf. B Biointerfaces. 2015. V. 136. P. 562. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.09.057>
23. *Gonzalez-Aramundiz J.V., Lozano M.V., Fernandez-Megia E. et al.* // Expert Opin. Drug Deliv. 2012. V. 9. № 2. P. 183. <https://doi.org/10.1517/17425247.2012.647906>
24. *Thompson M., Scholz C.* // Nanomaterials. 2021. V. 11. Article Number 1119. <https://doi.org/10.3390/nano11051119>
25. *Kierys A., Zaleski R., Grochowicz M. et al.* // Microporous and Mesoporous Materials. 2020. V. 294. Article number: 109881. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2019.109881>
26. *Ilhan-Ayisigi E., Yesil-Celiktas O.* // Eng. Life Sci. 2018. V. 18. № 12. P. 882. <https://doi.org/10.1002/elsc.201800038>
27. *Iturrioz-Rodriguez N., Correa-Duarte M.A., Fanarraga M.L.* // Int. J. Nanomed. 2019. V. 14. P. 3389. <https://doi.org/10.2147/IJN.S198848>
28. *Sun Y., Jing X., Ma X. et al.* // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. Article number: 9159. <https://doi.org/10.3390/ijms21239159>
29. *Gopinath V., Saravanan S., Al-Maleki A.R. et al.* // Biomed. Pharmacother. 2018. V. 107. P. 96. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.136>
30. *Prasher P., Sharma M., Mehta M. et al.* // Colloid Interface Sci. Commun. 2021. V. 42. Article number: 100418. <https://doi.org/10.1016/j.colcom.2021.100418>
31. *Miao T., Wang J., Zeng Y. et al.* // Adv. Sci. 2018. V. 5. Article number: 1700513. <https://doi.org/10.1002/advs.201700513>
32. *Bernkop-Schnurch A., Dunnhaupt S.* // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2012. V. 81. No 3. P. 463. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.04.007>
33. *Garg U., Chauhan S., Nagaich U. et al.* // Adv. Pharm. Bull. 2019. V. 9. № 2. P. 195. <https://doi.org/10.15171/apb.2019.023>
34. *Izumrudov V.A., Mussabayeva B.Kh., Kassymova Zh.S. et al.* // Rus. Chem. Rev. 2019. V. 88. № 10. P. 1046. <https://doi.org/10.1070/RCR4877>
35. *Бровко О.С., Паламарчук И.А., Вальчук Н.А. и др.* // Изв. Уфимского научного центра РАН. 2018. Т. 2. № 3. С. 45. <https://doi.org/10.31040/2222-8349-2018-2-3-45-49>
36. *Панов Д.А.* // Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2018. Т. 4 (70). № 4. С. 311. [http://sn-biolchem.cfuv.ru/wp-content/uploads/2018/12/ilovepdf\\_com-311-319.pdf](http://sn-biolchem.cfuv.ru/wp-content/uploads/2018/12/ilovepdf_com-311-319.pdf)
37. *Кильдеева Н.Р., Бабак В.Г., Вихорева Г.А. и др.* // Вестн. МГУ. Сер. 2. Химия. 2000. Т. 41. № 6. С. 423. <http://www.chem.msu.ru/rus/vmgu/006/423.pdf>
38. *Cherkasova A.V., Glagolev N.N., Shienok A.I. et al.* // J. Mater. Sci: Mater. Med. 2016. V. 27. Article number: 141. <https://doi.org/10.1007/s10856-016-5753-y>
39. *Pierre A.C., Pajonk G.M.* // Chem. Rev. 2002. V. 102. P. 4243. <https://doi.org/10.1021/CR0101306>
40. *Solovieva A.B., Kopylov A.S., Savko M.A. et al.* // Scientific Reports. 2017. V. 7. P. 12640. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12945-9>



41. *Kopylov A.S., Aksenova N.A., Savko M.A. et al.* // Rus. J. Phys. Chem. A. 2022. V. 96. P. 444.  
<https://doi.org/10.1134/S0036024422020133>
42. *Штильман М.И.* Технология полимеров медико-биологического назначения. Полимеры природного происхождения. М.: Издательство “Лаборатория знаний”, 2016. 331 с.
43. *Ernest Frank Silversmith M.* FrancePatent No 1395112. 1965.
44. *Savko M.A., Aksenova N.A., Akishina A.K. et al.* // Russ. J. Phys. Chem. A. 2017. V. 91. P. 2260.  
<https://doi.org/10.1134/S0036024417110218>
45. *Brovko O.S., Palamarchuk I.A., Boitsova T.A. et al.* // Macromol. Res. 2015. V. 23. № 11. P. 1059.  
<https://doi.org/10.1007/s13233-015-3140-z>
46. *Дудун А.А., Акулина Е.А., Воинова В.В. и др.* // Прикладная биохимия и микробиология. 2019. Т. 55. № 6. С. 559.  
<https://doi.org/10.1134/S0555109919060072>
47. *Hoogmoed C.G., Busscher H.J., de Vos P.* // J. Biomed. Mater. Res. A. 2003. V. 67. № 1. P. 172–8.  
<https://doi.org/10.1002/jbm.a.10086>
48. *Knidri H.El., Belaabed R., Khalfaouy R.El. et al.* // JMES. 2017. V. 8. № 10. P. 3648.  
<http://www.jmaterenvironsci.com>.
49. *Dimzon I.K.D., Knepper T.P.* // Int. J. Biol. Macromol. 2015. V. 72. P. 939.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.09.050>
50. *Kardumyan V.V., Aksenova N.A., Glagolev N.N. et al.* // J. Chem. Phys. 2020. V. 152 (19). Article number: 194901.  
<https://doi.org/10.1063/5.0007362>