

О. Н. Ставинская

Кремнезем-желатиновые композиты для пролонгированного высвобождения биологически активных веществ

(Представлено академиком НАН Украины Н. Т. Картелем)

Получены желатиновые пленки и кремнезем-желатиновые композиты, содержащие биологически активные вещества различной химической природы: витамины В₁ и РР, флавонол, комплекс флавонола с цинком, экстракт из листьев Magnolia kobus. Изучено влияние высокодисперсного кремнезема на набухание пластинок в воде и высвобождение инкорпорированных в материал биологически активных соединений. Показано, что добавление к желатину кремнезема позволяет увеличить время растворения материалов в водной среде и замедлить десорбцию биологически активных веществ.

Желатин широко используется для получения лекарственных форм пролонгированного действия [1–3], активное вещество в них может быть заключено внутри водорастворимых желатиновых капсул [1, 2] или инкорпорировано в биополимерный материал [3]. При контакте с водной средой желатиновые материалы поглощают воду, набухают, постепенно высвобождая заключенное в них активное вещество, и с течением времени растворяются полностью. В тех случаях, когда требуется увеличить время растворения желатиновых капсул [1, 2] или пластинок [3] и замедлить десорбцию лекарственного вещества, в полимер дополнительно вводят “физические” или “химические” сшивающие агенты, образующие водородные или ковалентные связи с молекулами полимера и уменьшающие набухание материалов в водной среде [2–5].

В качестве потенциально интересного сшивающего агента в последнее время рассматривают [6–8] кремнезем, $\equiv \text{SiO}^-$ и $\equiv \text{SiOH}$ -группы которого могут участвовать в образовании водородных связей и в электростатических взаимодействиях с молекулами желатина [6, 7]. В предыдущих работах [9, 10] нами было изучено водопоглощение пластинок из чистого желатина и кремнезем-желатиновых композитов и показано, что присутствие кремнезема приводит к замедлению набухания и растворения образцов. В настоящем сообщении рассматриваются свойства желатиновых и кремнезем-желатиновых материалов, содержащих биологически активные соединения различной химической природы, и возможность использования кремнезем-желатиновых композитов для пролонгированного высвобождения инкорпорированных в них активных веществ.

Желатиновые и кремнезем-желатиновые материалы готовили в форме тонких пластинок; при этом использовали желатин фирмы “Fluka” и высокодисперсный кремнезем марки А-300 с удельной поверхностью 250 м²/г. Концентрация желатина в растворах составляла 5%, а соотношение кремнезема и желатина в композитах — 2 : 5. В качестве биологически активных веществ были взяты хлорид гидрохлорид тиамин (витамин В₁), никотин-амид (витамин РР), синтетический антиоксидант 3-гидроксифлавонол (FL) (флавонол) и его комплекс с цинком FL-Zn, а также экстракт из листьев магнолии *Magnolia kobus* в 70%-м

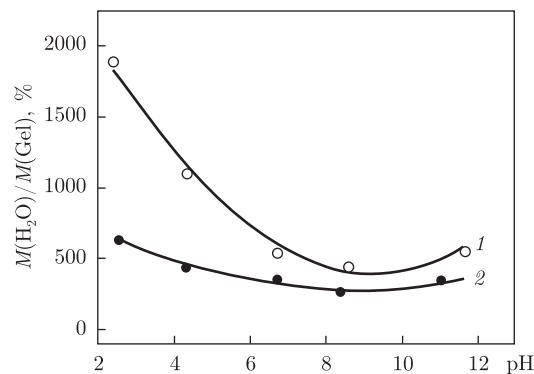


Рис. 1. Набухание в воде желатиновых (1) и кремнезем-желатиновых (2) пластинок, приготовленных с использованием различных буферных растворов. Время набухания 1 ч

этаноле, содержащий антиоксиданты рутин, кверцетин, кверцетрин и другие в концентрации, эквивалентной концентрации аскорбиновой кислоты 3,5 ммоль/л [11]. Количество активного вещества в желатиновых и кремнезем-желатиновых пластинках, приходящееся на 1 г желатина, составляло 2–10 мкмоль.

Результаты предварительного эксперимента показали (рис. 1), что набухание желатиновых материалов существенным образом зависит от pH раствора, из которых они были приготовлены. Поскольку добавление активного вещества может влиять на pH раствора, то при приготовлении желатиновых и кремнезем-желатиновых пластинок использовали стандартный буфер с pH 6,86 (KH_2PO_4 , Na_2HPO_4).

Общая схема получения желатиновых и кремнезем-желатиновых пластинок была следующей. Желатин растворяли в 5 мл буферного раствора (pH 6,86) путем нагревания на водяной бане при перемешивании в течение 20 мин. Готовили растворы витаминов В₁ и РР в буфере 6,86 и растворы флавонола и комплекса FL–Zn в 70%-м этаноле. Раствор флавонола или комплекса FL–Zn в этаноле и экстракт из листьев магнолии смешивали с буфером 6,86 в соотношении 2 : 3 и 1 : 4 соответственно.

Для приготовления желатиновых пластинок в стакан с раствором желатина добавляли 5 мл раствора активного вещества или экстракта в буфере 6,86 или в смеси буфера с этанолом. Для приготовления кремнезем-желатиновых композитов 5 мл раствора активного вещества или экстракта добавляли к навеске кремнезема, суспензию перемешивали в течение 5 мин и добавляли к раствору желатина. После дополнительного перемешивания в течение 5 мин отбирали 2 мл раствора или суспензии, выливали тонким слоем в чашки Петри диаметром 4 см и высушивали в течение двух суток при комнатной температуре. Для приготовления контрольных образцов желатиновых и кремнезем-желатиновых пластинок, не содержащих активное вещество, раствор желатина и суспензию кремнезема готовили в дистиллированной воде (pH раствора и суспензии ~5,5). Изучая зависимость свойств материалов от pH растворов/суспензий (см. рис. 1), готовили образцы с использованием стандартных буферных растворов с pH 1,68, 3,56, 6,86, 9,18, 12,45.

Исследовалось набухание материалов в водной среде, для этого сухие пластинки взвешивали, опускали в воду, затем (через определенные промежутки времени) извлекали их из раствора и определяли прирост массы путем взвешивания. Эксперимент по десорбции из материалов активных веществ проводили в условиях постоянного объема раствора. В стаканчик с пластинкой добавляли фиксированный объем дистиллированной воды и (че-

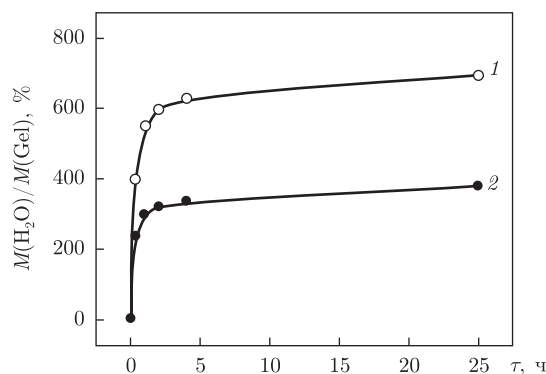


Рис. 2. Набухание в воде желатиновых (1) и кремнезем-желатиновых (2) пластинок

рез определенные промежутки времени) регистрировали УФ-спектры растворов. Измеряли оптическую плотность при длине волны, соответствующей максимуму поглощения в спектрах исходных веществ и экстракта, с учетом калибровочных измерений оценивали долю десорбированного вещества.

На рис. 2 представлены кривые набухания желатиновой и кремнезем-желатиновой пластинок, для получения которых в качестве растворителя использовали дистиллированную воду. Как видно из рисунка, добавление к желатину кремнезема приводит к значительному замедлению набухания материала: количество воды, поглощаемой образцами в течение 24 ч, уменьшается почти в 2 раза.

В табл. 1 приведены данные о набухании желатиновых и кремнезем-желатиновых пластинок, содержащих различные биоактивные вещества. Полученные результаты показывают, что добавление к раствору желатина активного вещества приводит к значительному увеличению набухания получаемых материалов: образцы поглощают 850–910% по массе воды вместо 690% у контрольного образца (см. рис. 2). В меньшей степени замена дистиллированной воды раствором биоактивного вещества влияет на свойства кремнезем-желатиновых пластинок (набухание 400–430% вместо 380% у контрольного образца). Сравнение свойств желатиновых и кремнезем-желатиновых пластинок, полученных с использованием одних и тех же растворов и содержащих одинаковые биоактивные вещества, показывает, что во всех случаях присутствие кремнезема обеспечивает значительное замедление набухания образцов (см. табл. 1).

Как известно, поглощение воды и диффузия молекул полимера и других составляющих желатиновых материалов в воду — две стороны одного процесса растворения мате-

Таблица 1. Состав растворов, использованных при приготовлении желатиновых и кремнезем-желатиновых пластинок, и набухание образцов

Состав растворов		Набухание образцов через 24 ч, %	
активное вещество	компоненты	желатиновые пластинки	кремнезем-желатиновые пластинки
Витамин В ₁	Буфер 6,86	890	410
Витамин РР	Буфер 6,86	870	400
Экстракт <i>Magnolia kobus</i>	Буфер 6,86, 70%-й этанол	850	410
Флавонол	Буфер 6,86, 70%-й этанол	910	430
Комплекс флавонола с цинком	Буфер 6,86, 70%-й этанол	900	420

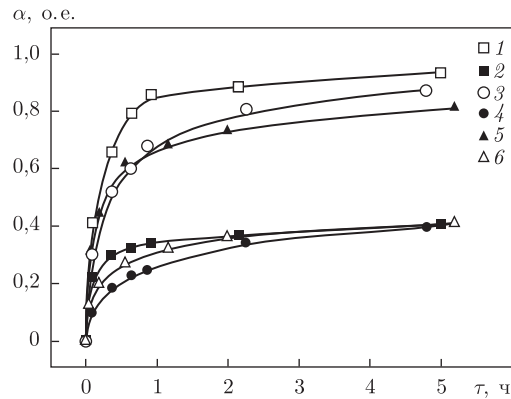


Рис. 3. Десорбция витамина В₁ (1, 2), витамина РР (3, 4) и экстракта *Magnolia kobus* (5, 6) из желатиновых (1, 3, 5) и кремнезем-желатиновых пластинок (2, 4, 6)

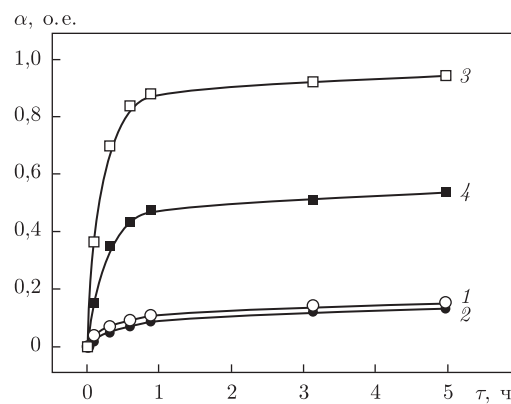


Рис. 4. Десорбция флавонола (1, 2) и его комплекса с цинком (3, 4) из желатиновых (1, 3) и кремнезем-желатиновых (2, 4) пластинок

риалов в водной среде (согласно А. Г. Пасынскому, 1959), поэтому уменьшение набухания у кремнезем-желатиновых композитов по сравнению с желатиновыми пластинками должно приводить и к замедлению высвобождения инкорпорированных в полимер биологически активных соединений.

Действительно, представленные на рис. 3 данные о десорбции витаминов В₁ и РР и экстракта *Magnolia kobus* показывают, что при переходе от желатиновых пластинок к кремнезем-желатиновым композитам имеет место значительное замедление десорбции активных веществ. Скорость десорбции флавонола и из желатиновых пленок, и из кремнезем-желатиновых композитов очень мала (кривые 1, 2 на рис. 4) и определяется, по всей видимости, не свойствами материалов, а низкой растворимостью флавонола в воде. Увеличение растворимости флавонола и количества вещества, высвобождаемого из пластинок в воду, может быть достигнуто за счет введения в материал вместо индивидуального флавонола его комплекса с металлом, например цинком. Цинк, как известно, сам по себе является биоактивным веществом и входит в состав многих лекарственных, витаминных, косметических композиций. Приведенные на рис. 4 (кривые 3, 4) данные показывают, что десорбция антиоксиданта в воду в виде комплекса FL-Zn увеличивается как в случае желатиновой пленки, так и в случае композита. При этом кремнезем-желатиновый композит (как и при

использовании других активных веществ) обеспечивает пролонгированное высвобождение антиоксиданта.

Таким образом, полученные данные показывают, что кремнезем-желатиновые композиты отличаются от желатиновых материалов меньшим набуханием в водной среде и более медленной десорбцией инкорпорированных в них биологически активных веществ различной химической природы. Наблюдаемое изменение свойств желатиновых пластинок при добавлении к ним кремнезема позволяет рассматривать кремнезем-желатиновые композиты как перспективные материалы для создания лекарственных форм пролонгированного действия с регулируемой скоростью высвобождения активного компонента.

1. Ciper M., Bodmeier R. Modified conventional hard gelatine capsules as fast disintegrating dosage form in the oral cavity // *Europ. J. Pharmaceut. and Biopharmaceut.* – 2006. – **62**. – P. 178–184.
2. Buice R. G., Gold T. B., Lodder R. A., Digenis G. A. Determination of moisture in intact gelatin capsules by near-infrared spectrophotometry // *Pharmaceutical Research.* – 1995. – **12**, No 1. – P. 161–163.
3. Cetin E. O., Buduneli N., Atltan E., Kirilmaz L. *In vitro* studies of degradable device for controlled release of meloxicam // *J. Clin. Periodontol.* – 2005. – **32**. – P. 773–777.
4. Fujitsu M., Hattori M., Tamura T. Effect of hydroxyl compounds on gel formation of gelatine // *Colloid Polym. Sci.* – 1997. – **275**. – P. 67–72.
5. Чурсин В. И. Структурные особенности коллагена и образование поперечных сшивок при дублении // *Текст. химия.* 1998. – **13**, № 1. – С. 11–15.
6. Smitha S., Mukundan P., Krishna P., Warriar K. G. K. Silica-gelatin bio-hybrid and transparent nano-coatings through sol-gel technique // *Mater. Chem. and Phys.* – 2007. – **103**. – P. 318–322.
7. Coradin T., Bah S., Livage J. Gelatin-silicate interaction: from nanoparticles to composite gels // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* – 2004. – **35**. – P. 53–58.
8. Smitha S., Shajesh P., Mukundan P. et al. Synthesis of biocompatible hydrophobic silica-gelatin nano-hybrid by sol-gel process // *Ibid.* – 2007. – **55**. – P. 38–43.
9. Ставинська О. Н., Лагута И. В. Свойства кремнезем-желатиновых композитов // *Журн. физ. химии.* – 2010. – **84**, № 6. – С. 1158–1162.
10. Ставинська О. Н., Лагута И. В., Кузема П. А. Влияние высокодисперсного кремнезема на водопоглощение желатиновых материалов // *Физикохимия поверхности и защита материалов.* – 2011. – **47**, № 3. – С. 248–252.
11. Ставинська О. Н., Лагута И. В., Дзюба О. И. и др. Биоактивные композиты на основе кремнезем-желатиновых матриц и экстрактов из листьев магнолий // *Химия, физика и технология поверхности.* – 2011. – **2**, № 4. – С. 488–493.

Институт химии поверхности
им. А. А. Чуйко НАН Украины, Киев

Поступило в редакцию 23.05.2012

О. М. Ставинська

Кремнезем-желатинові композити для пролонгованого вивільнення біологічно активних речовин

*Отримано желатинові плівки та кремнезем-желатинові композити, що містять біологічно активні речовини різної хімічної природи: вітаміни В₁ і РР, флавонол, комплекс флавонолу з цинком, екстракт із листя *Magnolia kobus*. Вивчено вплив високодисперсного кремнезему на набухання пластинок у воді та вивільнення інкорпорованих у матеріал біологічно активних сполук. Показано, що додавання до желатину кремнезему дає змогу збільшити час розчинення матеріалів (у водному середовищі) та уповільнити десорбцію біологічно активних речовин.*

O. N. Stavinskaya

Silica-gelatin composites for prolonged drug release

Gelatin and silica-gelatin plates with embedded biologically active substances of different chemical nature (vitamin B₁, vitamin PP, flavonol, complex of flavonol with zinc, extract of Magnolia kobus) are obtained. The effect of high-dispersive silica on the swelling behavior of the plates in water and the release of drugs is studied. The addition of silica to gelatin materials increases the dissolution time of a plate and retards the desorption of active substances.