

радикала добавки до исходного соединения с образованием АА. В случае *транс*-ретиная (II) наблюдается увеличение выхода АА в 3 раза, что говорит о его способности окислять α -ГЭР. При радиолизе деаэрированного этанола и *n*-гексана методом масс-спектрометрии для ретиноидов (I, II) были обнаружены аддукты с большими, нежели исходные соединения, молекулярными массами, что указывает на возможность присоединения α -ГЭР и гексильных радикалов по кратным связям *транс*-ретиная (II) и *транс*-ретинола (I).

При радиолизе окисгенированного этанола и *n*-гексана в присутствии соединений (I, II) изменения выходов АА, H_2O_2 и суммарных выходов продуктов окисления *n*-гексана практически не наблюдается по сравнению с системами без добавок, что говорит о слабовыраженной антиоксидантной активности тестируемых соединений в данных модельных системах.

Таким образом, при оценке радикалрегуляторных свойств *транс*-ретиная (II) и *транс*-ретинола (I) установлено, что, взаимодействуя с α -ГЭР и гексильными радикалами по различным механизмам, исследуемые соединения способны эффективно ингибировать радиационно-индуцированные превращения деаэрированного этанола и *n*-гексана. Тестируемые соединения обладают низкой реакционной способностью по отношению к кислородцентрированным радикалам, образующимся при радиолизе окисгенированного этанола и *n*-гексана.

Литература

1. Halliwell B. Free radicals in biology and medicine / New York, 2007.
2. Stark G. The effect of ionizing radiation on lipid membranes // Biochim. Biophys. Acta. Vol. 1071. 1991. № 2. P. 103–122.
3. Shadyro O. I. Radiation-induced free radical fragmentation of cell membrane components and the respective model compounds // Free radicals in biology and environment / O.I. Shadyro. – edited by F. Minisci. – Dordrecht. Vol. 27. 1997. P. 317–329.
4. Лукаев А. К. Современная радиационная химия. Радиолиз газов и жидкостей / Под ред. В.И. Спицына. М., 1986.

ПОЛУЧЕНИЕ ХИТОЗАНОВЫХ ЧАСТИЦ С МИРАМИСТИНОМ МЕТОДОМ РАСПЫЛИТЕЛЬНОЙ СУШКИ

И. В. Гриб, Г. К. Жавнерко

ВВЕДЕНИЕ

Одним из перспективных направлений в получении микро(нано)размерных частиц является метод распылительной сушки, применяющийся для получения сухих порошков из растворов суспензий. По

сравнению с другими методами измельчения, такими как дробление, механическое измельчение, осаждение из растворов, распылительная сушка имеет ряд преимуществ [1–5]:

1. Возможность получения однородных частиц субмикронных и наноразмеров.

2. Малое время процесса сушки (15–30 с). Частицы фактически не подвергаются тепловому воздействию, т.к. большая часть энергии уходит на испарение остаточной влажности.

3. Легкость регулировки различных показателей качества высушенного продукта путём изменения параметров режима сушки. К ним относятся объёмный вес сухого порошка, размер частиц, остаточная влажность, температура.

4. Большой диапазон возможных температур в зоне сушки: от 60 до 1200 °С.

5. Получение многокомпонентных порошков.

6. Практически 100% степень капсулирования лекарственных препаратов.

Одним из перспективных антибактериальных средств для лечения различных инфекций является мирамистин, выбранный в качестве капсулируемой формы [6]. Из большого числа биополимеров, которые можно использовать в качестве матрицы, был выбран хитозан, что обусловлено его биосовместимостью, биodeградируемостью, химической и радиационной устойчивостью [7].

Целью работы являлось формирование методом распылительной сушки хитозановых частиц с различным содержанием мирамистина, для изучения перспектив дальнейшего использования в медицине в качестве антибактериального средства пролонгированного действия.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы:

Мирамистин, хитозан (мол. масса $1,3 \cdot 10^6$, Aldrich (США)), водный раствор глutarальдегида 50% (вес.) (Aldrich, США). ПЭИ (полиэтиленмин) (Aldrich, США), ПСС (натриевая соль полистиролсульфоната) (Aldrich, США). Все реагенты и растворители были аналитической степени чистоты.

Оборудование:

Для получения микро- и наночастиц использовали нанораспылитель высушивающий LU 222 Advanced (рис. 1).

Полученные частицы характеризовали методом микроскопии в камере Горяева с помощью оптического микроскопа Planar Микро МБ (Пла-

нар, Беларусь). Фурье-ИК спектры записаны на Фурье-ИК спектрометре Tensor 27 (Bruker, Германия). Размеры и морфологию поверхности частиц также определяли с помощью атомно-силового микроскопа (АСМ) Nanoscope IIIA (Veeco, США). При сканировании использовали зонды NPS-1 из нитрида кремния с константами жесткости от 0.06 до 0.58 Н/м. Образцы для АСМ готовили адсорбцией частиц из раствора (гексан), на поверхность (кристаллографическая ориентация (1 0 0)) кремниевых пластин прямоугольной формы площадью $\sim 2 \text{ см}^2$.



Рис. 1. Распылительная сушка LAB SPRAY DRIER LU – 222 Advanced

Хитозановые микросферы с мирамистином были получены с помощью аэрозольной сушки. Раствор хитозана 0,1 % (вес.) готовили растворением хитозана в дистиллированной воде, содержащей 0,7 % (вес.) уксусной кислоты. Затем добавляли раствор различной концентрации мирамистина (F1 – 0,0005 %; F2 – 0,005 %; F3 – 0,05 %; F4 – 0,1 %) при постоянном перемешивании в течение 15 мин. После этого вводили раствор глутарового альдегида (конечная концентрация 0,02 % (вес.)) и подвергали распылительному высушиванию (диаметр сопла 0,7 мм) под давлением со скоростью подачи раствора 2,5–2,8 мл/мин в распылительной сушилке LU-222 Advanced. Температуру на входе поддерживали на уровне 250 °С, а температуру на выходе, которая зависит от температуры на входе и других факторов, таких как воздух и скорость подачи жидкости, варьировали от 85 до 100 °С.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным оптической микроскопии, частицы имеют сферическую форму (рис. 2). Их размеры (диаметр) лежат в пределах от 2 до 5 мкм (рис. 3).

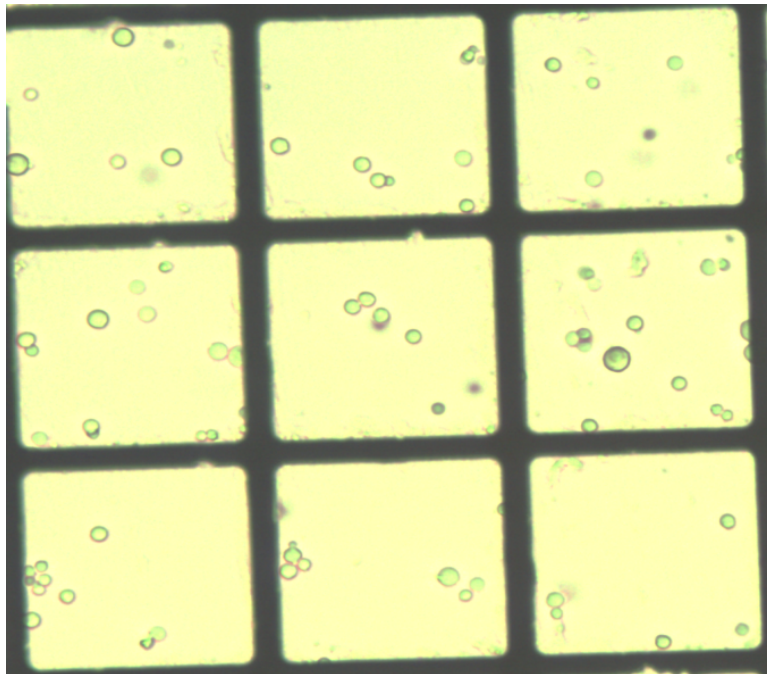


Рис. 2. Изображение хитозановых частиц с мирамистином, полученных с помощью оптической микроскопии в камере Горяева. Размер квадрата составляет 50×50 мкм

Данные по распределению частиц по размерам представлены на рис. 3. Из приведенных гистограмм следует, что в результате диспергирования образцов образуются частицы размером 1–2 мкм (18 до 68 %).

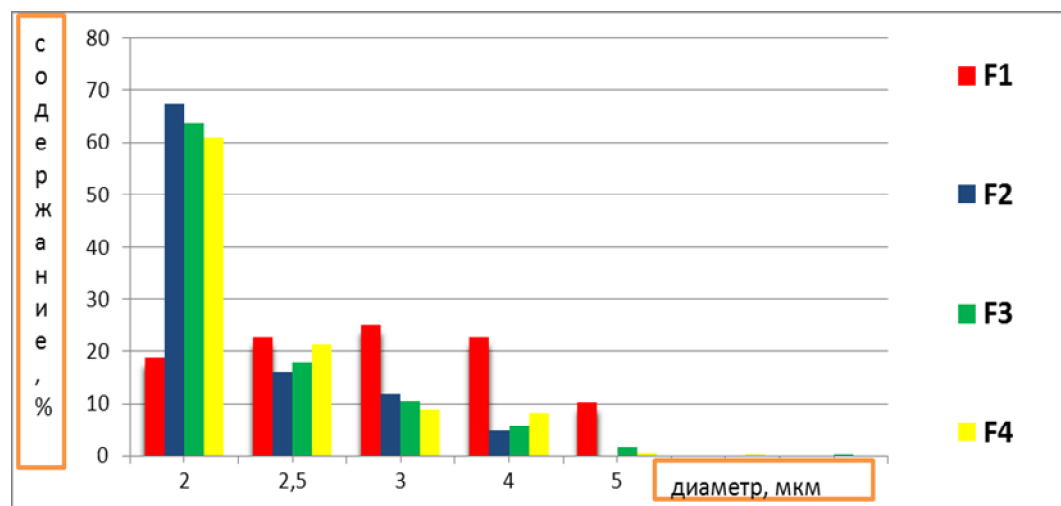
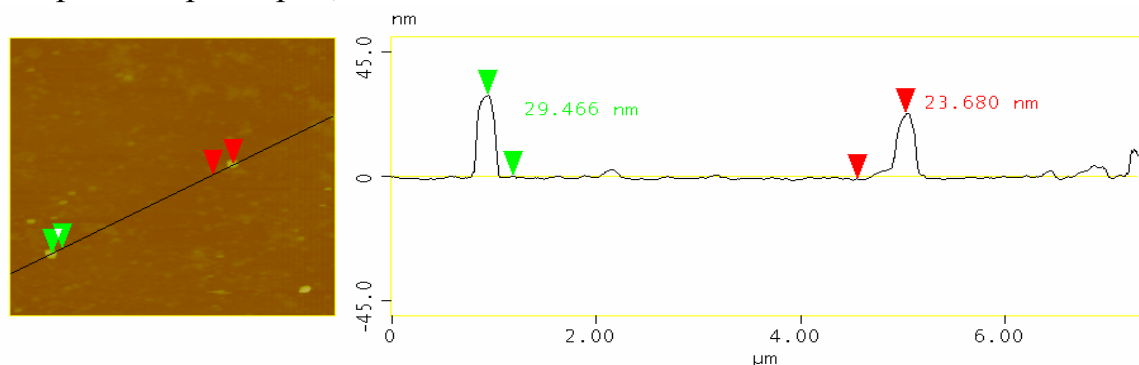


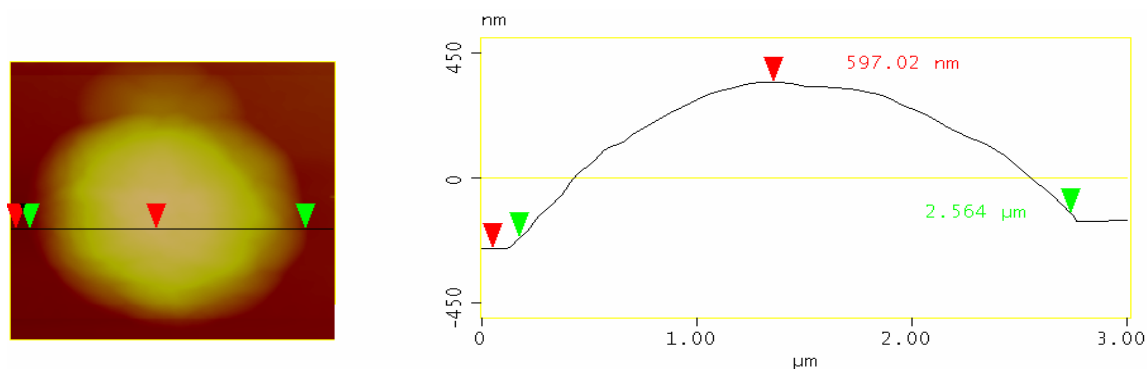
Рис. 3. Зависимость размеров частиц от концентрации мирамистина

Наибольший выход таких частиц (~ 70 %) был получен при распылении смеси F2 (содержание мирамистина 0,005 %). В образце F1 распределение частиц лежит в пределах от 2 до 5 мкм, а в образцах F2, F3, F4 преобладают частицы размером около 2 мкм, причем чем больше концентрация мирамистина, тем меньше число частиц размером 2 мкм.

Морфологию и распределение частиц по размерам определяли контактным методом атомно-силовой микроскопии. Помимо частиц микронных размеров, АСМ показала наличие более мелких частиц



а



б

Рис. 4. АСМ изображение и сечение хитозановых микрочастиц с мирамистином, полученных методом распылительной сушки и нанесенных на поверхность кремния из раствора гексана: а – частицы нанометровых размеров, б – субмикронная частица

(100–700 нм) (рис. 4), которые не видны в оптический микроскоп, что обусловлено высоким разрешением атомно-силового микроскопа – единицы нанометров в направлениях X и Y, доли нанометров по вертикали.

Наличие мирамистина в частицах было доказано методом ИК-Фурье спектроскопии (рис. 5).

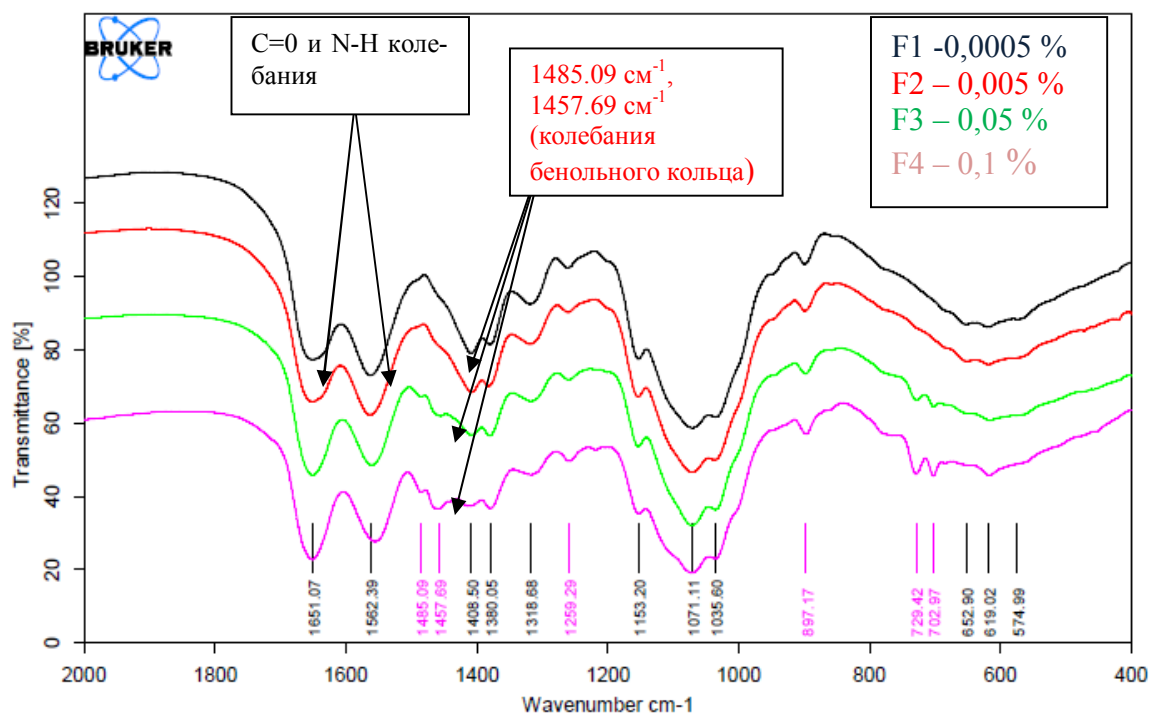


Рис. 5. ИК-Фурье спектры:
(2000-400 cm^{-1}) F1 (0,0005% мирамистин), F2 (0,005% мирамистин),
F3 (0,05% мирамистин), F4 (0,1 % мирамистин)

Структурная формула мирамистина приведена на рис. 6. Видно, что он содержит в своем составе одну карбонильную группу, бензольное ядро и связь N-H.

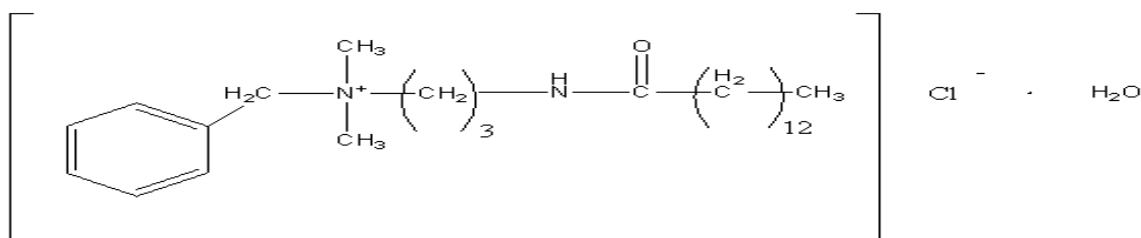


Рис. 6. Структурная формула мирамистина

Таким образом, наличие мирамистина в частицах подтверждается присутствием колебаний с частотой 1485 и 1457 cm^{-1} . Они связаны с колебаниями бензольного кольца. Имеются также колебания групп C=O и N-H групп (1651 и 1562 cm^{-1}). О количественном содержании мирамистина можно судить по интенсивности пиков: с увеличением содержания мирамистина повышается интенсивность колебаний (рис. 6).

Полученные частицы могут быть использованы в качестве антисептического средства, обладающего пролонгированным эффектом. При растворении таких частиц возможно одновременное действие двух факторов: увеличение скорости выхода мирамистина с уменьшением размеров частиц, и замедлением скорости высвобождения мирамистин за счет

сшивки с хитозаном. Таким образом, варьируя размер микросфер и содержание мирамистина в них, можно изменять кинетику выхода целевого продукта.

ВЫВОДЫ

В ходе выполнения работы методом распылительной сушки были получены хитозановые частицы, сшитые глутаровым альдегидом, с различным содержанием мирамистина.

С помощью оптической микроскопии были проведен анализ распределения частиц по размерам. Установлено, что диаметр микронных частиц, отличающихся различным содержанием мирамистина (F1 – 0,0005 % (вес.), F2 – 0,005 % (вес.), F3 – 0,05 % (вес.) и F4 – 0,0005 % (вес.)) составляет 3.1, 2.3, 2.4 и 2.4 микрон соответственно. Таким образом, размер частиц в большей мере определяется условиями аэрозольного высушивания, а не соотношением компонентов.

Помимо микронных частиц, было доказано с помощью атомно-силовой микроскопии формирование субмикронных частиц, размер которых варьируется в пределах от 20 до 700 нм.

Данные ИК-Фурье спектроскопии подтвердили наличие мирамистина в сформированных частицах, который был идентифицирован по колебаниям бензольного ядра (1485 , 1457 см^{-1}), $\text{C}=\text{O}$ (1651 см^{-1}) и $\text{N}-\text{H}$ групп (1562 см^{-1}).

Литература

1. Интернет-адрес: www.niroinc.com/technologies/spray_drying_tech.asp.
2. *Vehring R.* Pharmaceutical particle engineering via spray-drying. *Pharm Res.* 2007; 25:999–1022.
3. *Friesen DT, et al.* Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-based spray-dried dispersions: an overview. *Mol Pharm.* 2008; 5:1003–19.
4. *Kristin B. Prinn, et al.* Statistical Modeling of Protein Spray Drying at the Lab Scale. *AAPS PharmSciTech* 2002; 3 (1) article 4, – 18.
5. *Reinhard Vehring.* Pharmaceutical Particle Engineering via Spray Drying. *Pharmaceutical Research*, Vol. 25, No. 5, May 2008, 999–1022.
6. Интернет-адрес: <http://www.miramistin.ru/>.
7. Хитин и хитозан: природа, получение и применение. Под ред А. Pastor, пер. с исп. К. М. Михлина и др. Издано Российским хитиновым обществом, 2010.