

ZOFIA MODRZEJEWSKA
PIOTR OW CZARZ
ROMAN ZARZYCKI

Wydział Inżynierii Procesowej i Ochrony Środowiska, Politechnika Łódzka, Łódź

Wieloskładnikowe układy chitozanowe jako żele termowrażliwe

Wprowadzenie

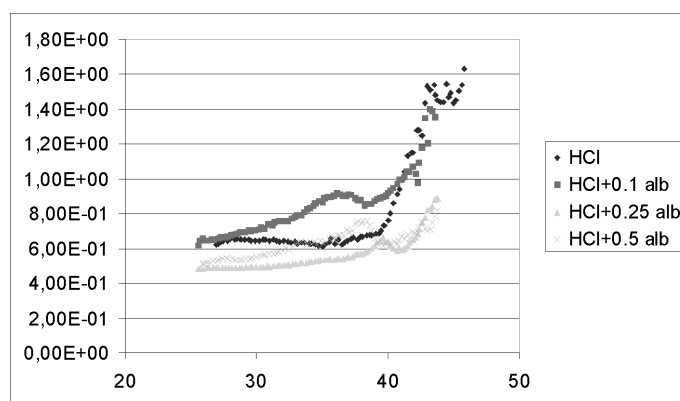
Układy termowrażliwe wytwarza się w oparciu o polimery, które w roztworach wodnych wykazują temperaturową zależność przejścia zolu w żel. Przejście od własności cieczy lepkiej do sprężystej w tych układach następuje w wyniku szybkiego wzrostu lepkości w określonej temperaturze zwanej najniższą krytyczną temperaturą roztworu (LCST). Termowrażliwe hydrożele otrzymywane są na bazie: poli (N-izopropylakrylamidu) (PNIPA), kopolimeru (politlenek etylenu-politlenek propylenu – politlenek etylenu), polietylenoglikolu, kopolimeru kwasu mlekowego z kwasem glikolowym i polietylenoglikolu, polisacharydów (ksyloglukana, etyloceluloza, hydroksyetyloceluloza i chitozan). Ww. układy w temperaturze poniżej 25°C występują w postaci zoli, które w temperaturze fizjologicznej ciała przechodzą w żele. Układy te zaliczane są do tzw. inteligentnych i są przedmiotem szczególnego zainteresowania, zwłaszcza w aspekcie wykorzystania ich jako nośniki leków, a w przyszłości również jako materiały do hodowli komórkowej [1–3].

Termożele chitozanowe formowane są z niskolepkich roztworów soli chitozanowych (głównie chlorku chitozanu), z użyciem jako środka neutralizującego β -glicerofosforanu sodu. Przejście fazowe zol-żel tych układów następuje w fizjologicznej temperaturze ciała. Istotne jest, że do roztworu soli wprowadzić można środki farmakologiczne, tworząc aktywne układy hybrydowe. W trakcie sieciowania (w temperaturze powyżej 35°C), zostają one unieruchomione w strukturze żelu i mogą być w sposób kontrolowany z niej uwalniane. Kinetyka uwalniania zależy od pH środowiska, z którym termożel się kontaktuje. Forma nośnika w postaci roztworu ma szczególne znaczenie podczas aplikacji do tkanek w trakcie zabiegu, bowiem umożliwia wprowadzenie go w trudnodostępne miejsca jak np. kieszonki zębowe. Hybrydowy materiał (w zależności od wprowadzonej substancji leczniczej) wykorzystany może być między innymi w leczeniu zainfekowanych, trudno gojących ran (w tym w stomatologii), a także w terapii antynowotworowej (do podawania iniekcyjnego w leczeniu guzów niechirurgicznych). Dynamikę i czas działania substancji aktywnych można indywidualnie modyfikować wprowadzając odpowiednie ich ilości [4–14].

Opis przeprowadzonych badań

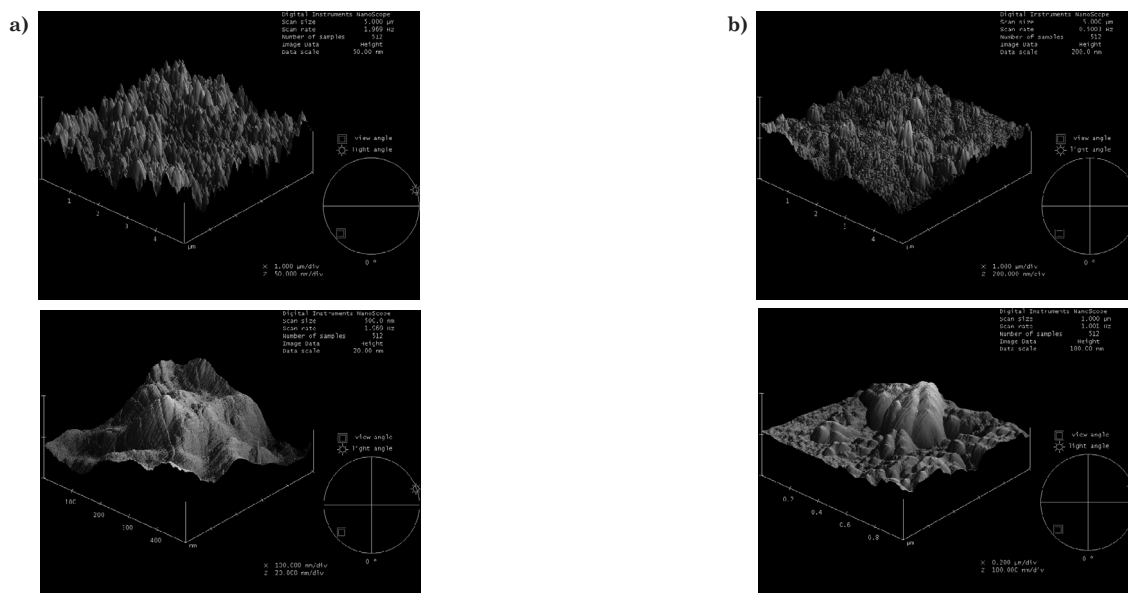
W pracy przedstawiono badania nad otrzymywaniem żeli chitozanowych formujących się w fizjologicznej temperaturze ciała ludzkiego. Do wytwarzania termowrażliwych żeli użyto chitozanu *Fluka* o masie cząsteczkowej 490 kDa oraz kwasu solnego. W strukturę żelu wprowadzono albuminę wołową

o masie cząsteczkowej 66 kDa w stosunku wagowym albuminy:chitozanu odpowiednio: 1:4; 2:4 i 5:4, którą następnie uwalniano do wody zdemineralizowanej o $\text{pH} \approx 6$. Uwalnianie prowadzono w temperaturze 20°C, w warunkach statycznych. Możliwość tworzenia żelu określono na podstawie najniższej krytycznej temperatury roztworu (LCST). W tym celu wyznaczono krzywe reologiczne przedstawiające zmianę lepkości wraz ze wzrostem temperatury. Badania prowadzono w układzie stożek – płytka na reometrze *Bohlin CVO 120*. Charakterystykę reologiczną roztworów zawierających albuminę przedstawiono na rys. 1. Przykładowy obraz powierzchni pod mikroskopem (ATM) otrzymanych żeli przedstawiono na rys. 2, a kinetykę uwalniania wprowadzonej do struktury albuminy do wody – na rys. 3 oraz do buforu o $\text{pH} = 10$ – na rys. 4.

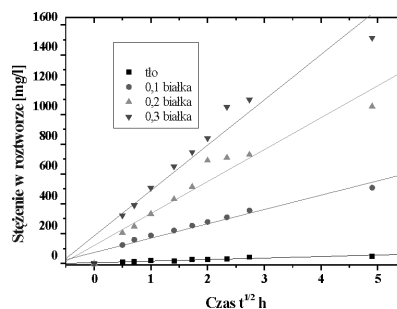
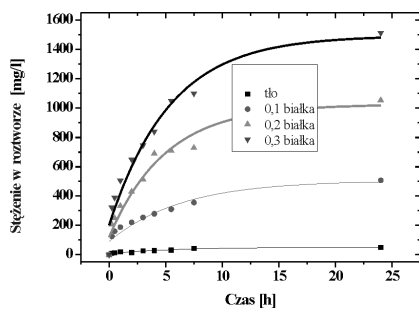


Rys. 1. Charakterystyka reologiczna roztworów – zmiana lepkości w funkcji temperatury

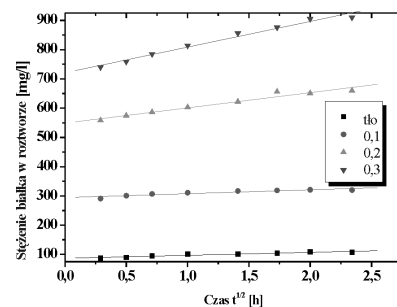
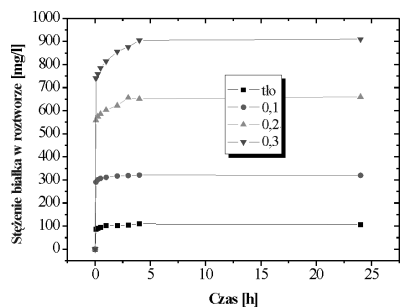
Termowrażliwe żele chitozanowe wytworzone w oparciu o chlorek chitozanu charakteryzują się najniższą krytyczną temperaturą roztworu (LCST) zbliżoną do fizjologicznej temperatury ciała ludzkiego. Jak pokazują to zdjęcia wykonane za pomocą mikroskopu sił atomowych, powierzchnia termożelu ulega rozwinięciu po kondycjonowaniu w wodzie. Wprowadzenie albuminy przesunęła LCST w stronę niższych wartości, co z punktu widzenia aplikacyjnego jest korzystne. Wprowadzona do struktury albumina ulega desorpcji w wodzie. Uwalnianie zachodzi z charakterystycznym zjawiskiem zwanym w literaturze tzw. wybuchem, czyli najprawdopodobniej uwolnienia środka z powierzchni zewnętrznej. Następnie uwalnianie zachodzi na drodze dyfuzji – w przypadku wody, po 24 h zostaje uwolnione około 50% wprowadzonego białka, a dla buforu o $\text{pH} = 10$ (20–25%). Zmniejszone do połowy uwalnianie w porównaniu z uwalnianiem do wody wskazuje na dodatkowe sieciowanie żelu w buforze.



Rys. 2. (a) Powierzchnia hydrożelu, (b) powierzchnia hydrożelu po kondycjonowaniu w wodzie o temperaturze 37°C



Rys. 3. Uwalnianie albuminy do wody



Rys. 4. Uwalnianie albuminy do buforu o pH = 10

Wnioski

Hydrożele chitozanowe wytworzone z chlorku chitozanu z użyciem β -glicerofosforanu sodu stanowią mogą interesującą nośnik substancji czynnych.

LITERATURA

- B. Balakrishnan, A. Jayakrishnan: *Biomaterials* **26**, 3941 (2005).
- J.D. Kretlow, L. Klouda, G.A. Mikos: *Adv. Drug Delivery Reviews* **59**, 263, (2007).
- Hua Li, Rongmo Luo Lam K.Y.: *Frontiers in Drug Design & Discovery* **2**, 295 (2006).
- E. Ruel-Gariepy, A. Chiene, C. Chaput, S. Guirguis, J.C. Leroux: *International Journal of Pharmaceutics* **203**, 89 (2000).
- G. Molinaro, J.Leroux, J. Damas: *Biomaterials*, **23**, 2717 (2002).
- Berger, M. Reist, A. Chenite, O. Felt-Baeyens, J.M. Mayer, R. Gurny: *International Journal of Pharmaceutics* **288**, 197 (2005).
- Z. Modrzejewska, R. Zarzycki, P. Owczarz, A. Wojtasz-Pająk: *Polish Chitin Society – Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives* **12**, (2007).
- Zhou, Hui Yun, Chen, Xi Guang, Kong Ming, Liu Cheng Sheng, Cha, Dong Su, John F Kennedy: *Carbohydrate Polymers*: **73**, 2, 265 (2008).
- F. Ganji, M. J. Abdekhodaie, S.A. Ramazani: *Journal of Sol-Gel Science and Technology* **42**, 1, 47 (2007).
- Ye Wang, Minyan Chen, Xiang Li, Yongzhao Huang, Wenquan Liang: *Journal of Biomaterials Science* **19**, 9, 1239 (2008).
- R. Jin, L.S. Moreira Teixeira, P.J. Dijkstra, M. Karperien, C.A. van Blitterswijk, Z.Y. Zhong: *Biomaterials*, **30**, 13, 2544 (2009).
- Zhao, Qing Sheng; Ji, Qiu Xia; Xing, Ke; Li, Xiao Yan, Liu, Cheng Sheng, Chen, Xi Guang: *Carbohydrate Polymers* **76**, 3, 410 (2009).
- Zhao, Qing Sheng, Cheng Xiao Jie, Ji Qiu Xia, Kang Chuan Zhen, Chen Xi Guang: *Journal of Sol-Gel Science and Technology* **50**, 1, 111 (2009).
- A. A. Riccardo Muzzarelli: *Carbohydrate Polymers* **76**, 2, 167 (2009).

Praca realizowana w ramach projektu badawczego KBN nr N208 2940 33 „Kinetyka uwalniania środków farmakologicznych z termożeli chitozanowych”.