



DOI: <https://doi.org/10.15688/NBIT.jvolsu.2022.1.6>

УДК 544:678.746.523

ББК 24.816.1

МЕХАНИЗМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ НАНЕСЕНИЯ НОВОГО СВЕРХТОНКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОКРЫТИЯ МЕДИЦИНСКИХ БИЛИАРНЫХ СТЕНТОВ

Дарья Александровна Звонарева

Ассистент, кафедра судебной экспертизы и физического материаловедения,
Волгоградский государственный университет
zvonaireva@volsu.ru
просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация

Евгения Эдуардовна Ан

Студент, кафедра судебной экспертизы и физического материаловедения,
Волгоградский государственный университет
NIm-201_291179@volsu.ru
просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация

Мария Федоровна Чешева

Аспирант, кафедра судебной экспертизы и физического материаловедения,
Волгоградский государственный университет
chesheva@volsu.ru
просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация

Ирина Владимировна Запороцкова

Доктор физико-математических наук, профессор,
директор института приоритетных технологий,
Волгоградский государственный университет
zaporotskova@volsu.ru
просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация

Аннотация. Исследования, описанные в данной статье, направлены на решение актуальной научной проблемы – создание научных и технологических основ конкурентоспособных методов получения новых сверхтонких лекарственных покрытий для билиарных стентов на основе поливинилпирролидона (ПВП) с добавлением доксорубина (ДОКСО) и углеродных нанотрубок (УНТ). В статье рассматриваются ключевые этапы нанесения лекарственного покрытия на поверхность стента и подбор оптимального содержания углеродных нанотрубок в составе покрытия. Выполнены теоретические исследования структуры, свойств, механизмов процессов в композитных био-

материалах, полученных путем введения лекарственных препаратов и нанотрубок в полимерные матрицы для разработки и оптимизации технологий получения сверхтонких лекарственных покрытий билиарных стентов с целью насыщения рынка конкурентоспособными материалами.

Ключевые слова: билиарные стенты, сверхтонкое лекарственное покрытие, углеродные нанотрубки, полимер-носитель, поливинилпирролидон, доксорубицин, адсорбция.

Лечение механической желтухи [4], как одна из отраслей развития медицины, на сегодняшний день нуждается во внедрении высокотехнологичных видов помощи, но при их распространении приходится сталкиваться с проблемой стоимости расходных материалов на продукцию, без которой не представляется возможным проведение необходимых операций. В настоящее время для проведения операции стентирования помимо непокрытых билиарных стентов используют стенты с лекарственным покрытием. Имея на своей поверхности лекарственное покрытие – цитостатик, эти стенты препятствуют развитию рестеноза.

Очень важным этапом разработки покрытий для медицинских стентов является подбор подходящего полимера-носителя для лекарственного препарата, который обеспечил бы создание качественного и недорогого покрытия. Полимерное покрытие должно обеспечивать дозированное, локальное выделение лекарственного вещества. Еще принципиально воздействие самого полимера на организм. При этом, подходя к выбору полимера в качестве носителя лекарственного вещества, необходимо опираться на требуемую скорость высвобождения лекарственного вещества, так как на скорость ока-

зывает значительное влияние физические свойства используемого полимера.

В качестве лекарственного покрытия нами предложен комплекс: лекарственный препарат – доксорубицин (ДОКСО) [5], углеродные нанотрубки (УНТ) и полимер-носитель – поливинилпирролидон (ПВП) [3]. Углеродные нанотрубки [1], благодаря своим выдающимся сорбционным и механическим характеристикам, смогут обеспечить лучшее сопряжение нового сверхтонкого лекарственного покрытия, созданного путем насыщения биополимеров лекарственными препаратами и допированного нанотрубками, с поверхностью стента и обеспечить пролонгированное действие препарата за счет десорбции лекарства с поверхности УНТ.

Для изучения эффективности создания комплексов «ПВП + УНТ + ДОКСО» и изучения механизмов взаимодействия было выполнено моделирование процессов взаимодействия структурных единиц УНТ с компонентами лекарственных препаратов и полимерным покрытием с использованием современного метода квантовой химии и химической термодинамики – MNDO. Модель такой системы приведена на рисунке 1. Для расчетов применены программные пакеты Gaussian и GaussView.

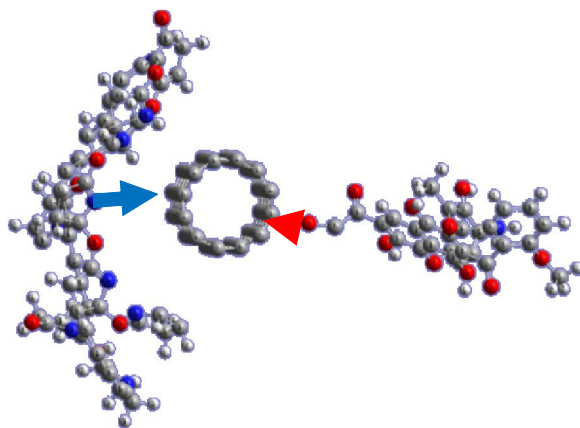


Рис. 1. Модель оптимизированного комплекса «ПВП + УНТ + ДОКСО»

Пошаговым приближением (с шагом $0,1 \text{ \AA}$) было смоделировано адсорбционное взаимодействие ПВП с комплексом «УНТ + ДОКСО», геометрия системы на каждом шаге оптимизировалась. Расстояние менялось от $4,5 \text{ \AA}$ до 1 \AA (рис. 2). Адсорбционная энергия рассчитывалась как разность полных энергий невзаимодействующих молекул адсорбента (ПВП) плюс молекулы адсорбата («УНТ + ДОКСО») и их адсорбционного комплекса:

$$E_{\text{АДС}} = E_{\text{АДК}} - (E_{\text{УНТ+ДОКС}} + E_{\text{ПВП}}).$$

Исследование кривой (рис. 2) показало, что в процессе приближения фрагмента молекулы ПВП к оптимизированному комплексу «УНТ + ДОКСО» присутствует четкий минимум, который наступает на расстоянии $2,4 \text{ \AA}$ и соответствует энергии $E_{\text{АДС}} = -0,48 \text{ eV}$. Данный минимум свидетельствует о том, что реализуется процесс адсорбции с образованием устойчивого исследуемого комплекса. Таким образом, можно утверждать, что углеродная нанотрубка способствует образованию стабильного комплекса [2].

После полученных теоретических расчетов нами была произведена апробация результатов с целью определения необходимой концентрации водного раствора полимера-носителя лекарственного препарата, обеспечивающего создание сверхтонкого лекарственного покрытия, обладающего устойчивостью к

наличию физиологических сред. Также проведены эксперименты по допированию полимеров углеродными нанотрубками для обеспечения лучшего сопряжения лекарственного нанопокрyтия с поверхностью стента и определены наиболее эффективные концентрации нанотрубок в составе лекарственного композитного материала покрытия.

Прежде чем выполнить несколько этапов по нанесению лекарственного покрытия на стент, необходимо предварительно обезжирить поверхность стента. В качестве растворителя нами был использован ацетон. Следующим этапом работы было определение необходимой концентрации водного раствора полимера-носителя. Опытным путем была подобрана концентрация: 60% – 63 г ПВП и 40% – 42 мл воды. После добавления в водный раствор поливинилпирролидона 5 мг лекарственного препарата (доксорубицина) образовался прозрачный раствор ярко-оранжевого цвета. Химическим способом, а именно выдерживанием стента в изготовленном растворе, было произведено нанесение покрытия в течение 24 часов. Далее, путем диспергирования при помощи ультразвуковой ванны Вилитек VBS-2 УНТ в сухом виде, была рассчитана оптимальная массовая доля нанотрубок в приготовленном растворе.

Затем стент с лекарственным покрытием был помещен в специальную сушильную установку, состоящую из двух одновремен-

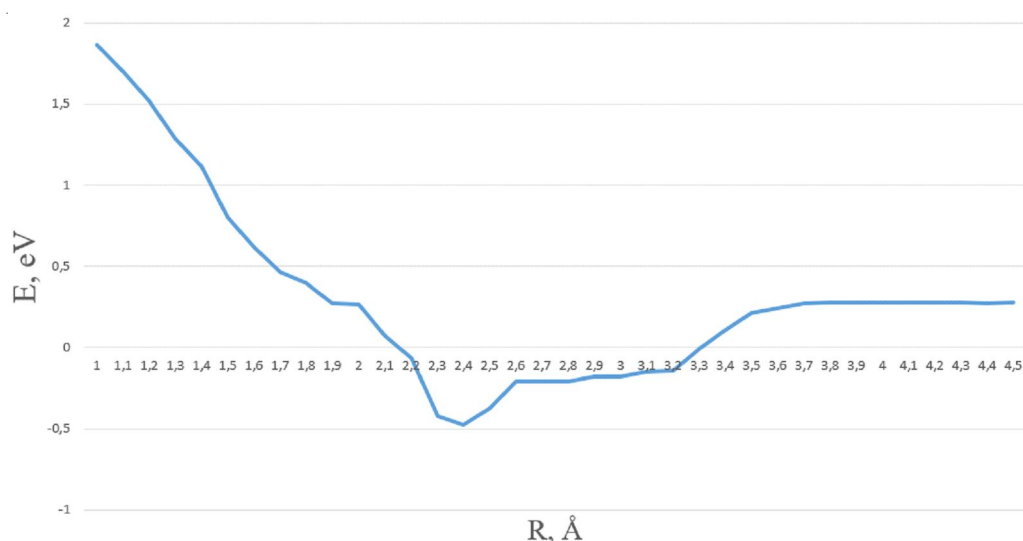


Рис. 2. Энергетическая кривая взаимодействия ПВП с комплексом «УНТ + ДОКСО», приводящего к образованию сложного комплекса «ДОКСО + УНТ + ПВП»

но вращающихся стержней. Это гарантировало равномерное высушивание покрытия без потеков раствора на поверхности и внутри стента.

После полного высушивания была установлена толщина созданного покрытия, которая составила 0,02–0,03 мм. Данная величина была получена с помощью исследования образца при увеличении $\times 100$ на оптическом микроскопе МИМ-8 (рис. 3).

Последним этапом работы являлось погружение стентов с лекарственным покрытием в среду (физраствор – натрия хлорид 0,9 %), которая схожа по химическому составу с плазмой крови человека и максимально приближенно имитировала в лабораторных условиях внутреннюю среду организма, чтобы оценить качество и стойкости лекарственного покрытия на поверхности стента.

Методом наблюдения было зафиксировано время растворения лекарственного покрытия (ЛП) на поверхности стента в растворе хлорида натрия. При 0,01 % мас. доли углеродных нанотрубок потребовалось 10 минут для полного растворения ЛП, для 0,05 % мас. доли УНТ потребовалось 12 минут, а для концентрации УНТ, составляющей 0,1 % – 21 минута.

В результате исследования были изучены особенности структуры поливинилпирролидона для определения возможности взаимодействия с доксорубицином и с углеродными нанотрубками. Проведены эксперименты по допированию полимерного раствора углеродными нанотрубками для обеспечения

лучшего сопряжения лекарственного нанопокрывтия с поверхностью стента и определена наиболее эффективная концентрация нанотрубок в составе лекарственного композитного материала покрытия, которая составляет 0,1 % мас. доли нанотрубок от массы раствора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Запороцкова, И. В. Углеродные и неуглеродные наноматериалы и композитные структуры на их основе: строение и электронные свойства / И. В. Запороцкова. – Волгоград : Изд-во ВолГУ, 2009. – 469 с.

1. О возможности создания нового лекарственного покрытия на поверхности билиарного стента / А. Г. Бебуришвили, И. В. Запороцкова, Е. Г. Спиридонов, Р. А. Шинкарев // Вестник ВолГМУ. – 2014, № 2 (50). – С. 124–130.

3. Панарин, Е. Ф. Полимеры – носители биологически активных веществ / Е. Ф. Панарин, Н. А. Лавров, М. В. Соловский. – СПб. : ЦОП «Профессия», 2014. – 304 с.

4. Шабунин, А. В. Механическая желтуха / А. В. Шабунин, М. М. Тавобилов, С. С. Лебедев // Неотложная абдоминальная хирургия : методическое руководство для практикующего врача. – М. : Медицинское информационное агентство, 2018. – С. 278–287.

5. Tacar, O. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems / O. Tacar, P. Sriamornsak, C. R. Dass // The Journal Pharmacy and Pharmacology. – 2013. – Vol. 2 (65). – P. 157–170.

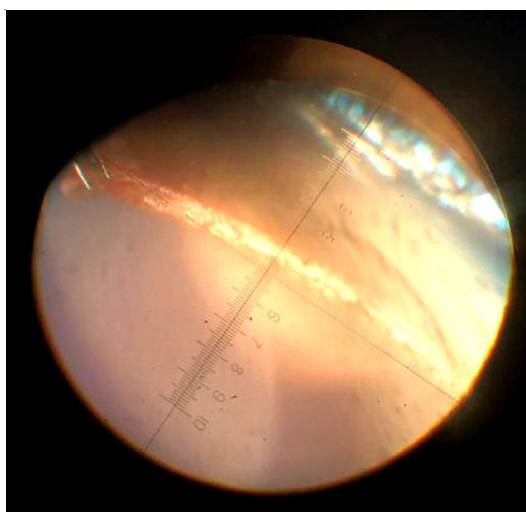


Рис. 3. Фрагмент билиарного стента с созданным лекарственным покрытием

REFERENCES

1. Zaporotskova I.V. *Uglerodnye i neuglerodnye nanomaterialy i kompozitnye struktury na ih osnove: stroenie i elektronnye svoystva* [Carbon and Non-Carbon Nanomaterials and Composite Structures Based on Them: Structure and Electronic Properties]. Volgograd, Izd-vo VolGU, 2009. 469 p.
2. Beburishvili A.G., Zaporotskova I.V., Spiridonov E.G., Shinkarev R.A. O vozmozhnosti sozdaniya novogo lekarstvennogo pokrytiya na poverhnosti biliarnogo stenta [On the Possibility of Creating a New Medicinal Coating on the Surface of the Biliary Stent]. *Vestnik VolgGMU* [Bulletin of Volgograd State Medical University], 2014, no. 2 (50), pp. 124-130.
3. Panarin E.F., Lavrov N.A., Solovskiy M.V. *Polimery – nositeli biologicheskii aktivnykh veshchestv* [Polymers – Carriers of Biologically Active Substances]. Saint Petersburg, TsOP «Professiya», 2014. 304 p.
4. Shabunin A.V., Tavobilov M.M., Lebedev S.S. *Mehanicheskaya zheltukha* [Mechanical Jaundice]. *Neotlozhnaya abdominalnaya khirurgiya: Metodicheskoe rukovodstvo dlya praktikuyushchego vracha* [Emergency Abdominal Surgery. Methodological Guide for a Medical Practitioner]. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2018, pp. 278-287.
5. Tacar O., Sriamornsak P., Dass C.R. Doxorubicin: An Update on Anticancer Molecular Action, Toxicity and Novel Drug Delivery Systems. *The Journal Pharmacy and Pharmacology*, 2013, vol. 2 (65), pp. 157-170.

INTERACTION MECHANISM AND TECHNOLOGY FOR APPLICATION OF NEW ULTRA-THIN DRUG COATING OF MEDICAL BILIARY STENTS

Daria A. Zvonareva

Assistant, Department of Forensic and Physical Materials Science,
Volgograd State University
zvonareva@volsu.ru
Prosp. Universitetsky, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation

Evgenia E. An

Student, Departments of Forensic Science and Physical Materials Science,
Volgograd State University
NIm-201_291179@volsu.ru
Prosp. Universitetsky, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation

Maria F. Chesheva

Postgraduate Student, Department of Forensic Examination and Physical Materials Science,
Volgograd State University
chesheva@volsu.ru
Prosp. Universitetsky, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation

Irina V. Zaporotskova

Doctor of Sciences (Physics and Mathematics), Professor,
Director of the Institute of Priority Technologies,
Volgograd State University
zaporotskova@volsu.ru
Prosp. Universitetsky, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation

Abstract. Several years ago, there were no effective methods for treating bile tract structures, but the situation changed significantly with the invention of the stent. The use of biliary stents for the treatment of mechanical jaundice made it easier to remove them from the body. However, it was not possible to stop the appearance of restenosis and thrombosis. To prevent such complications, drug coatings, which are a polymer matrix with drugs introduced into it, began to be applied to the stent surface. At present, despite the rather wide range of drug coatings, the search for new biodegradable carrier polymers that provide a high-quality and inexpensive coating of biliary stents remains relevant. The paper considers the technology of creating a new ultra-thin drug coating for these stents based on polyvinylpyrrolidone with the addition of doxorubicin and carbon nanotubes. The invention proposes the use of carbon nanotubes based on their unique sorption properties. Steps of application of drug coating on stent surface and selection of optimal content of carbon nanotubes in coating composition are described. Theoretical studies of the interaction processes of drug coating components using the quantum-chemical method MNDO have been carried out. GAMESS, Gaussian, GaussView software packages were used for calculations.

Key words: drug coating, biliary stents, carbon nanotubes, polyvinylpyrrolidone, doxorubicin, adsorption.