



Kompozyty hydroksyapatyt/biopolimer jako potencjalne nośniki substancji leczniczej. Synteza, charakterystyka i badanie uwalniania leku modelowego.

Aleksandra Pruszkowska

Promotor pracy: prof. dr hab. Wacław Kołodziejski
Bezpośredni Opiekun pracy: dr Łukasz Pajchel

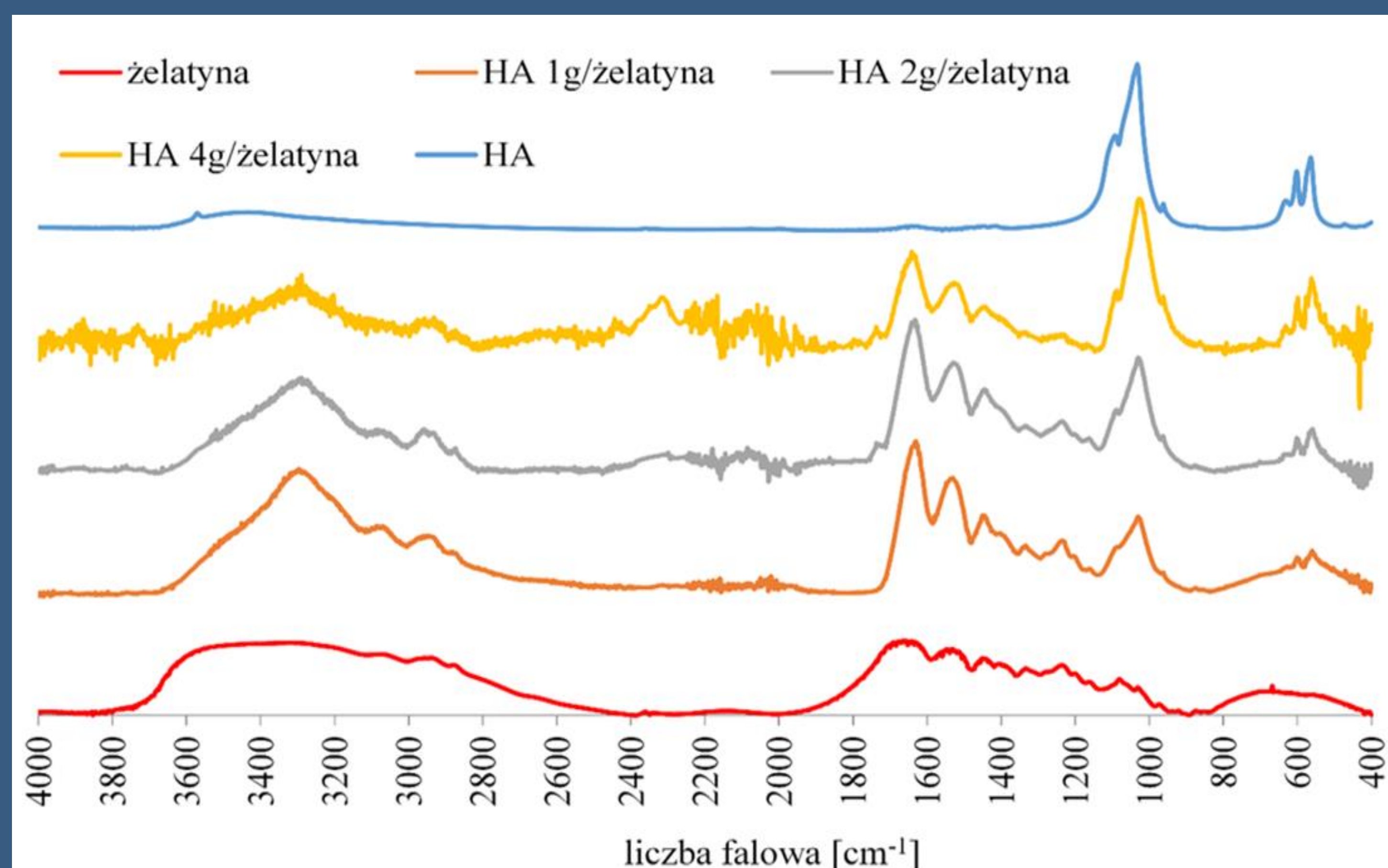
Zakład Chemii Analitycznej, Katedra Chemii Analitycznej i Biomateriałów



Wprowadzenie: Kompozyty składające się z *hydroksyapatytu* w połączeniu z *biopolimerami* stanowią obiecujący materiał jako miejscowy system dostarczania leku, na przykład do bezpośrednio zakażonych tkanek kostnych. Połączenie hydroksyapatytu z różnymi biopolimerami, ze względu na biogodność, nietoksyczność oraz łatwość w dostępności składników jest szeroko wykorzystywane, między innymi jako implanty do przeszczepu kości, czy materiały do wypełnień w stomatologii [1,2,3].

W tej pracy otrzymałam kompozyty łączące hydroksyapatyt i biopolimer o potencjalnym zastosowaniu jako nośniki leków. Kompozyty zawierały wybrane polimery naturalne (alginian sodu, chitozan oraz żelatynę) w różnych stosunkach ilościowych z minerałem, na które naniosłam leki modelowe: ciprofloksacynę oraz chlorowoderek ciprofloksacyny.

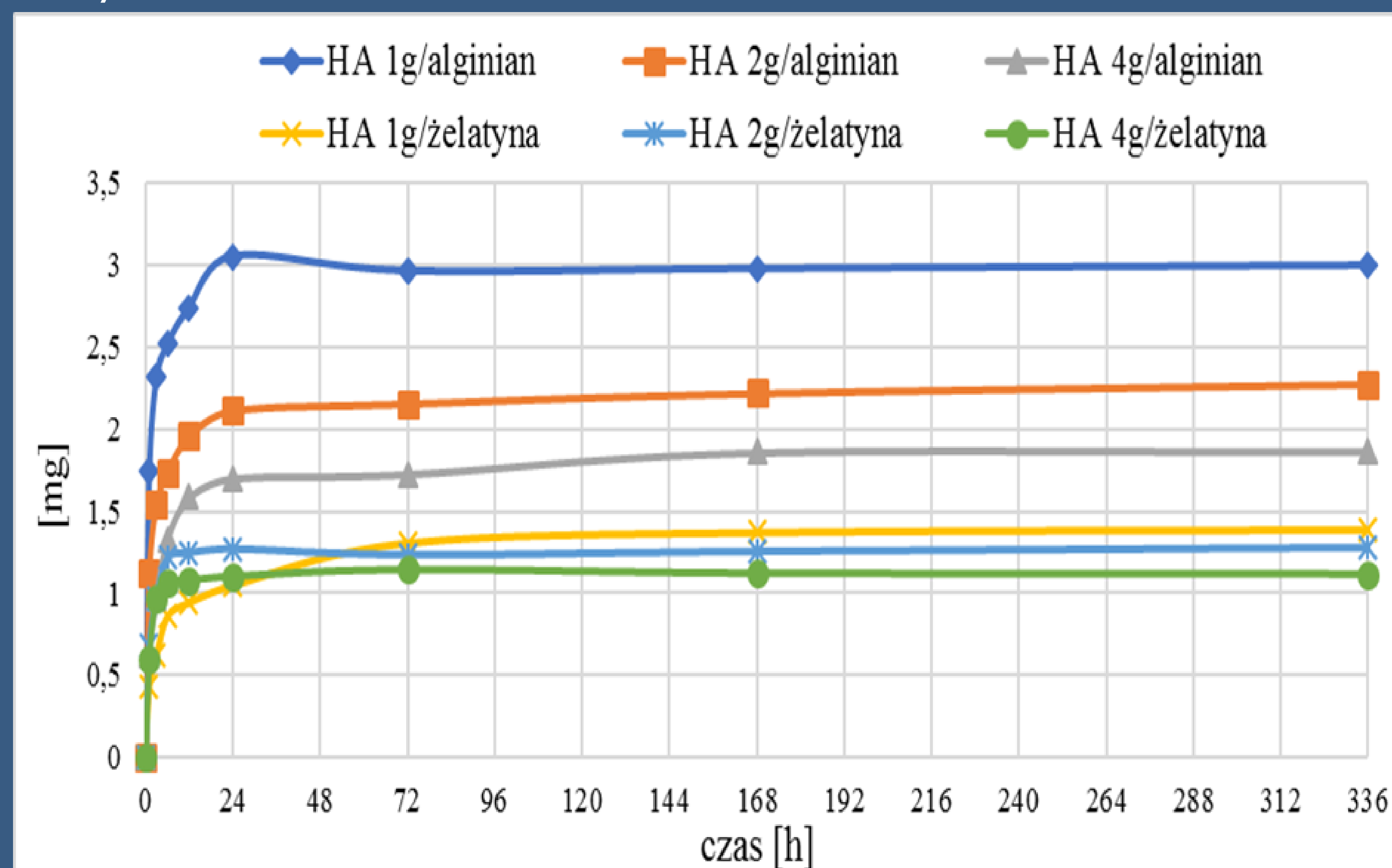
Metodyka badań: Metodą syntezy mokrej otrzymałam kompozyty hydroksyapatytu w różnych stosunkach wagowych z jednym z trzech biopolimerów: alginianem sodu, chitozaniem oraz żelatyną. Otrzymane kompozyty poddałam analizie metodami spektroskopowymi takimi jak: TEM, FT-IR oraz spektroskopii Ramana. Na zsyntetyzowane kompozyty zawierające alginian sodu oraz żelatynę (kompozyty z chitozaniem nie miały pożądanej struktury) naniosłam leki modelowe: ciprofloksacynę oraz chlorowoderek ciprofloksacyny. W tym celu moczyłam uzyskane materiały w roztworze wodnym chlorowodoru ciprofloksacyny oraz roztworze etanolowym ciprofloksacyny. Następnie badałam profil uwalniania leków za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC).



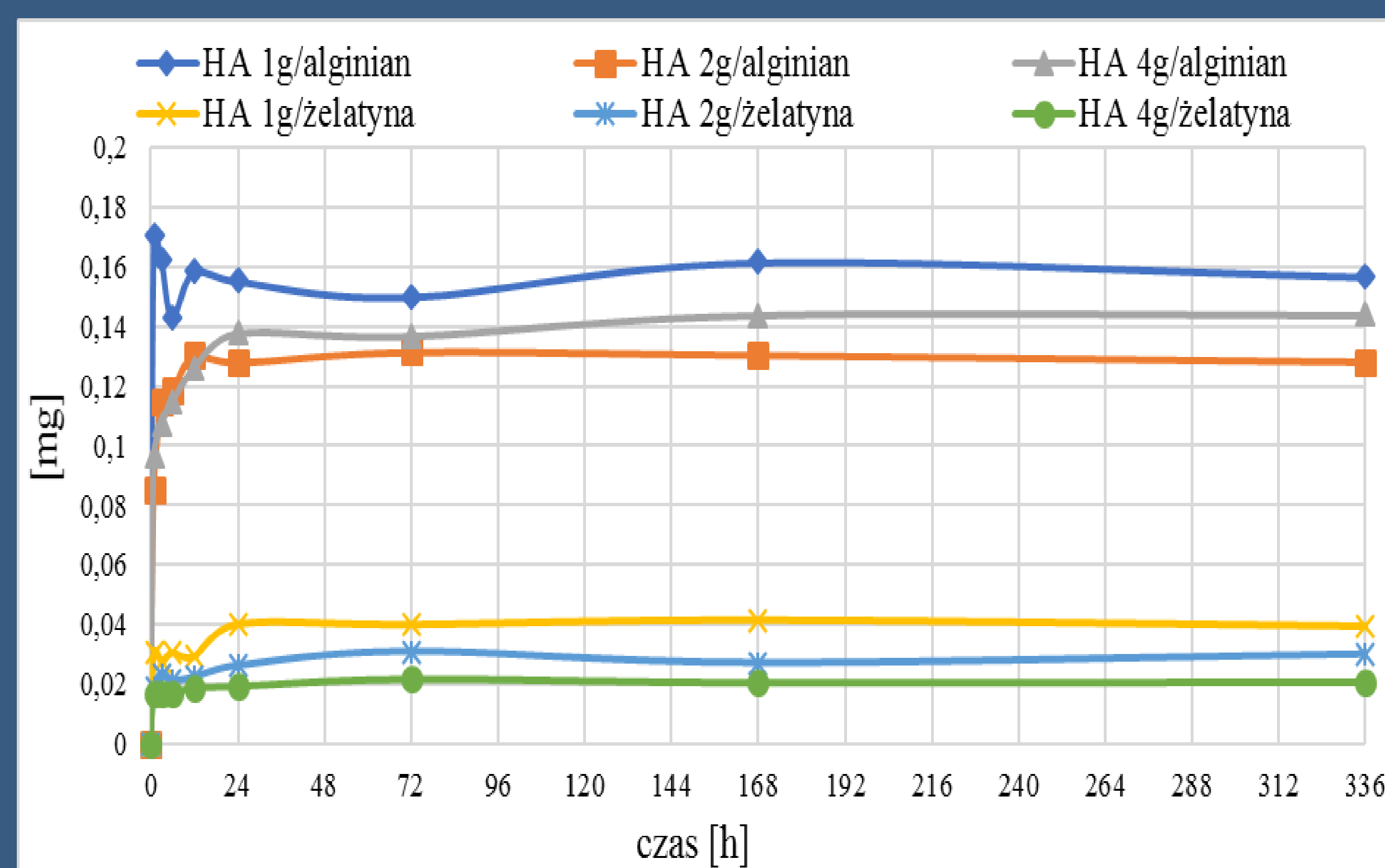
Rysunek 1. Zestawienie widm FT-IR wzorcowej żelatyny i hydroksyapatytu oraz zsyntetyzowanych kompozytów żelatyny z różną zawartością hydroksyapatytu.

Wyniki badań: Podczas wykonywania niniejszej pracy otrzymałam 9 różnych kompozytów zawierających hydroksyapatyt oraz polimery naturalne takie jak: alginian sodu, chitozan, żelatyna – po 3 kompozyty dla każdego polimeru, różniące się zawartością składników (oznaczenia: HA1g/biopolimer, HA2g/biopolimer i HA4g/biopolimer). Wszystkie uzyskane kompozyty poddałam badaniom spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FT-IR) oraz spektroskopii Ramana. W przypadku badania kompozytów z żelatyną (Rys. 1) metodą FT-IR widoczny jest charakterystyczny zakres 1500–1650 cm⁻¹ drgań amidowych w żelatynie oraz zakres 2500–3700 cm⁻¹ drgań rozciągających pochodzących od grup hydroksylowych wody i hydroksyapatytu. Wyniki badań spektroskopowych, biorąc pod uwagę położenia i intensywność charakterystycznych pasm HA i biopolimerów, są zgodne z założonym składem kompozytów. Dzięki metodzie TEM potwierdziłam, że użyty hydroksyapatyt posiada wymiary zbliżone do naturalnego hydroksyapatytu znajdującego się w kościach. Badając i porównując uwalnianie leków (roztwór wodny chlorowodoru ciprofloksacyny oraz roztwór etanolowy ciprofloksacyny) z otrzymanych kompozytów zauważyłam, że kompozyty HA/żelatyna oraz HA/alginian mają zdolność pochłaniania, a także uwalniania leków. Więcej roztworu, a co za tym idzie więcej leku pochłonięły kompozyty moczone w roztworze wodnym leku niż w etanolowym. W przypadku kompozytów moczonych w roztworze etanolowym najwięcej leku uwolnił kompozyt HA4g/alginian, najmniej HA2g/żelatyna, wszystkie kompozyty alginianowe uwolniły zdecydowanie więcej leku niż żelatynowe.

W przypadku kompozytów moczonych w roztworze wodnym zauważyłam, że kompozyty zawierające alginian sodu uwolniły więcej leku niż kompozyty żelatynowe.



Rysunek 2. Wykres uwalniania dla kompozytów moczonych w roztworze wodnym.



Rysunek 3. Wykres uwalniania dla kompozytów moczonych w roztworze etanolowym.

Wnioski: Rodzaj użytego biopolimeru ma znaczący wpływ na ilość uwolnionego leku, lepsze uwalnianie zostało osiągnięte dla materiałów zawierających alginian sodu. Zawartość użytego hydroksyapatytu w kompozycie również zdaje się mieć znaczenie, ponieważ wraz ze zwiększającą się jego ilością procent uwalniania leku malał. Najbardziej pożądany profil uwalniania ciprofloksacyny oraz chlorowodoru ciprofloksacyny stwierdziłam dla kompozytu HA1g/alginian. Uzyskane kompozyty alginianowe i żelatynowe są obiecującymi materiałami o potencjalnym zastosowaniu jako biomateriały, które w łatwy sposób można uzyskać w warunkach laboratoryjnych. Dzięki potwierdzonej w tej pracy zdolności pochłaniania i uwalniania leków oraz znacznej zawartości hydroksyapatytu, który naturalnie występuje w kościach, uzyskane materiały mogą zostać wykorzystane jako potencjalne dokostne nośniki leków. Aby móc wykorzystać otrzymane kompozyty potrzeba jeszcze wielu badań oraz optymalizacji procesu uwalniania leku.

Piśmiennictwo:

1. Kailasanathan C, Selvakumar N, Naidu V., Structure and properties of titania reinforced nano-hydroxyapatite/gelatin bio-composites for bone graft materials, *Ceram Int* 2012; 38: 571–579;
2. Szurkowska K., Zgadzaj A., Kuras M., Kolmas J., Novel hybrid material based on Mg²⁺ and SiO⁴- co-substituted nano-hydroxyapatite, alginate and chondroitin sulphate for potential use in biomaterials engineering, *Ceramics International*, 2018, 44(15): 18551–18559;
3. Kim, H.-W., Knowles, J.C., Kim, H.-E., Hydroxyapatite and gelatin composite foams processed via novel freeze-drying and crosslinking for use as temporary hard tissue scaffolds, *J. Biomed. Mater. Res.*, 2005, 72A: 136–145.