

ФОРМУВАННЯ БАГАТОШАРОВИХ ПЛІВОК НА ОСНОВІ ПОЛІ- β -ЦИКЛОДЕКСТРИНУ

У статті досліджено умови формування багатошарових утворень на поверхні SiO_2 внаслідок специфічних взаємодій між полі- β -циклодекстрином і адамантанвмісними полімерами (розгалуженим ПЕО і декстраном). Можливість отримання багатошарових утворень і структура отриманих плівок вивчені з використанням методу QCM-D (Q-Sense Quartz Crystal Microbalance with Dissipation). Встановлено вплив адамантанвмісних полімерів і тривалості їхньої адсорбції на формування багатошарових утворень, отриманих із використанням гідрофобних та електростатичних взаємодій.

Ключові слова: полі- β -циклодекстрин, багатошарове формування, адсорбція.

Використання самотвірних поліелектролітних багатошарових утворень набуло значного поширення для приготування поверхонь зі специфічним застосуванням, а саме: функціональних тонких плівок із контролюючим складом і структурою, систем доставки лікарських препаратів, біоактивних покриттів, біосенсорів [1]. Завдяки відповідному набору полімерів ці плівки можуть бути сформовані чутливими до зовнішніх подразників. Використання циклодекстринів (ЦД) з цією метою є одним з перспективних напрямів досліджень [2].

Циклодекстрини – це циклічні олігосахариди, серед яких β -циклодекстрини є найдоступнішими, найдешевшими і загалом найперспективнішими для застосування. До складу їхніх молекул

входять 7 альфа-(1,4)-зв'язаних глікозидних груп. Діаметр порожнини β -циклодекстринів становить 6,0–6,5 Å. Головною особливістю циклодекстринів є здатність формувати комплекси з різними речовинами. ЦД має форму тороїда або порожнинного звуженого конуса. Внутрішня частина тороїда або центральна порожнина гідрофобна через наявність збагачених електронами глікозидних оксигенових атомів. Зовнішня частина тороїда гідрофільна і здатна до взаємодії з водним середовищем протягом сольватації [3].

Завдяки такій структурі циклодекстрини здатні формувати нековалентні комплекси «host-guest» з великою кількістю гідрофобних молекул. Одна чи дві гостьові молекули можуть бути

оточені однією, двома чи трьома молекулами циклодекстрину. У таких комплексах гостьова молекула утримується в порожнині циклодекстрину силами гідрофобних взаємодій. Таке комплексоутворення може бути здійснено у системі розчинника або за наявності будь-якого неводного розчинника. Більшість молекул лікарських засобів, що мають ароматичні групи, взаємодіють з β-циклодекстринами, у внутрішній порожнині яких також містяться ароматичні групи. Гідрофобні молекули, чи гідрофобні функціональні групи молекул можуть бути включені у порожнину ЦД за наявності води, якщо розміри їхніх молекул відповідають розмірам циклодекстринової порожнини. Коли гідрофобна порожнина ЦД заповнена частково чи повністю іншою молекулою або субстратом, формуються «host-guest» комплекси. Факторами, які впливають на ступінь заповнення гостьовою молекулою центральної порожнини ЦД є стеричний ефект, гідрофобність та інші взаємодії, включаючи ван-дер-ваальсові сили (дисперсійні, орієнтаційні), електростатичні взаємодії і водневі зв'язки.

Токсикологічні дослідження показали, що циклодекстрини є майже нетоксичними через незначну абсорбцію у шлунково-кишковому тракті [4]. ЦД підсилюють біодоступність нерозчинних лікарських засобів, збільшуючи їхню розчинність і/або проникність. Завдяки своїй здатності формувати комплекси з лікарськими засобами або виступати як функціональні матеріали-носії у медпрепаратах ЦД можуть сприяти ефективній і точній доставці потрібної кількості діючої речовини до визначеного місця за необхідний період часу [5].

Метою роботи було формування багатошарових плівок на SiO₂ поверхні з використанням специфічних взаємодій між полі-β-циклодекстрином і адамантанвмісними полімерами – розгалуженим-ПЕО (ПЕО-АД) та декстраном. На рис. 1 подано структуру полі-β-циклодекстрину (ПБЦД) та ПЕО-адамантану (ПЕО-АД).

Матеріали і методи

Полі-β-циклодекстрини, заряджені позитивно, негативно і незаряджені (ПБЦД⁺, ПБЦД⁻, ПБЦД нз), отримано від Aldrich Company. Їхня чистота була більше 98 %. Розгалужений ПЕО-адамантан (ПЕО-АД) і декстран-адамантан (99 %) отримано від Sigma – Aldrich. Усі розчини приготовано з використанням деіонізованої води з Milli-Q. Поліелектролітні багатошарові утворення сформовано за допомогою техніки «Layer-by-layer» [6].

Багатошарове утворення вивчали для різних систем на SiO₂ субстраті з використанням QCM-D (Quartz Crystal Microbalance with Dissi-

pation Monitoring) методу. Концентрація ПБЦД⁺ та незарядженого ПБЦД становила 10 ppm. Багатошарові утворення формували із водних розчинів через гідрофобні взаємодії.

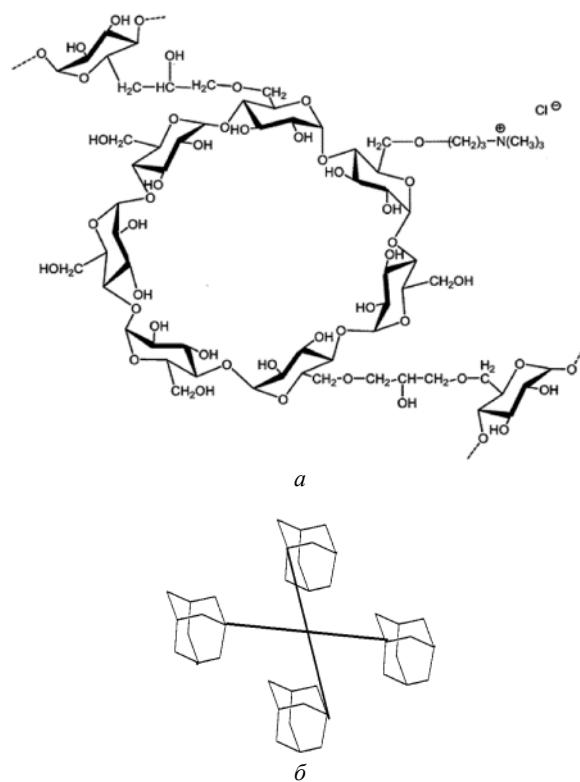


Рис. 1. Структура (а) полі-β-циклодекстрин (ПБЦД) та (б) розгалужений ПЕО (ПЕО-АД)

QCM-D вимірювання проведено з використанням системи E4 від Q-Sense AB, Гетеборг, (Швеція) зі здатністю вимірювати зміни частоти, Δf , і енергії розсіювання, ΔD , при семи різних частотах одночасно з фундаментальною частотою 4,95 МГц. QCM-D метод базується на використанні п'єзоелектричного ефекту, для чого використовують круглий кристалічний диск з металевими електродами на кожній стороні для фіксації вібрації при резонансній частоті [7]. Резонансна частота осцилювального кварцового кристала пов'язана з його масою та будь-якою масою, доданою або забраною з нього, і спричиняє зсув частоти, Δf , пов'язаний зі зміною адсорбованої маси, Δm . Рівняння Соєрбі (1) показує лінійний зв'язок між вимірюваними змінами частоти та адсорбованої маси для тонких, твердих і рівноповерхневих плівок:

$$\Delta m = -C \frac{\Delta f}{n}, \quad (1)$$

де Δm і Δf – зміни маси та частоти відповідно, n ($n = 1, 3, 5, \dots, 13$) – номер обертону, C – константа, яка залежить від таких властивостей кварцового кристала, як густина і товщина. У кристала, використаного нами, $C = 0,177 \text{ мг/м}^2 \text{ Гц}^{-1}$.

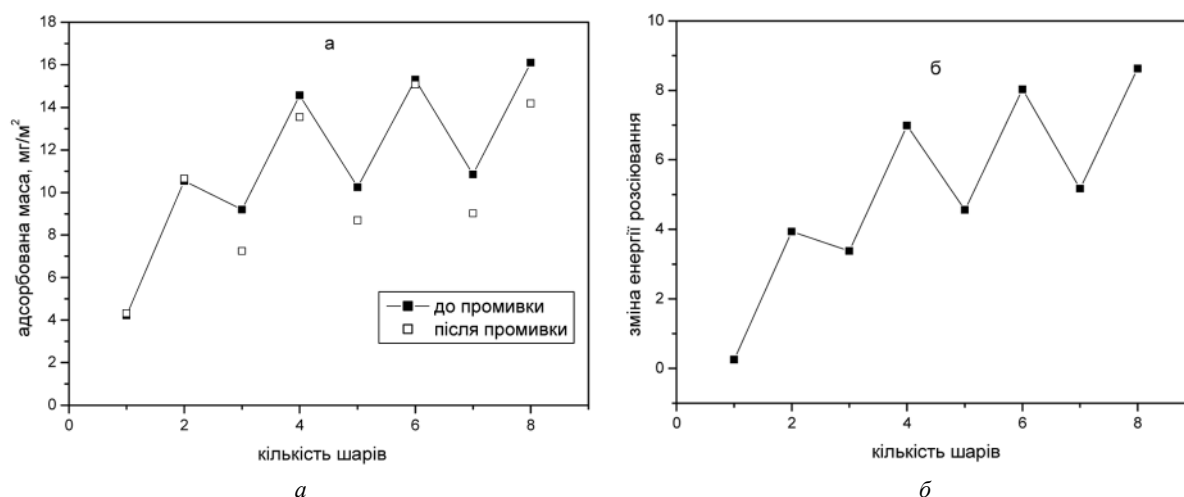


Рис. 2. Зміна адсорбованої маси (а) та енергії розсіювання (б) для багатошарових утворень ПБЦД і ПЕО-АД залежно від кількості шарів у системі 1

За допомогою QCM-D методу можна також виміряти фактор енергії розсіювання D , одержаний зі швидкості згасання амплітуди коливань, коли основної зумовлювальної сили немає. Зміни енергії розсіювання свідчать про в'язкопружні властивості адсорбованої плівки. Загалом плоский жорсткий шар має низьку енергію розсіювання, тоді як вільнопоширений шар – велику. Обчислена маса QCM-D методом, Δm , складається не тільки з маси компонента, а й з молекул води (розчинника), включених у плівку.

Перед вимірюванням комірку приладу очищували розчином Deconex (Bohrer Chemie) протягом 1 год. і ретельно промивали деіонізованою водою Milli-Q та етанолом. Трубки приладу, якими надходили розчини з речовинами, також були очищені 2 % розчином Deconex протягом 1 год. і промиті Milli-Q водою.

Усі вимірювання проводили у проточній камері з контрольованою температурою ($25 \pm 0,02$ °C). Базову частотну лінію визначали у вільному від компонентів розчині перед кожним вимірюванням. Розчин кожного компонента та буферний розчин постійно пропускали через кварцовий кристал зі швидкістю потоку 200 мл/хв протягом усіх вимірювань.

Після встановлення стабільної базової лінії шар ПБЦД+ адсорбували як перший підтримувальний шар, на який по черзі наносили адсорбівні шари ПБЦД-нз і ПЕО-АД або декстран-адамтан, ПБЦД- для досягнення необхідної кількості шарів. Кожне адсорбційне нанесення наступного шару тривало 10 хв із наступним промиванням деіонізованою водою протягом 5 хв.

Системи для багатошарових утворень

Система 1. Позитивно заряджений полі- β -циклодекстрин (10 ppm) – розгалужений ПЕО-

адамтан (олігомерний АД) (50 ppm) – незаряджений полі- β -циклодекстрин (10 ppm), водні розчини, 8 шарів. Час адсорбції 10 і 5 хв, час промивання 5 і 3 хв відповідно.

Система 2. Позитивно заряджений полі- β -циклодекстрин (10 ppm) – декстран адамтан (полімерний АД) (20 ppm) – незаряджений полі- β -циклодекстрин (10 ppm), водні розчини, 8 шарів. Час адсорбції 10, промивання – 5 хв.

Система 3. Позитивно заряджений полі- β -циклодекстрин (10 ppm) – негативно заряджений полі- β -циклодекстрин (20 ppm), водні розчини, 12 шарів. Час адсорбції 10, промивання – 5 хв.

Результати та обговорення

Багатошарові утворення формували з використанням специфічних «key-lock» взаємодій, що утворюються між гідрофобними молекулами відповідного розміру та гідрофобною порожниною полі- β -циклодекстринів. Як модель «lock-in-cavity» гідрофобних молекул використано полімерні та олігомерні молекули, котрі містять гідрофобні адамтанові частини, що проникають у циклодекстринову порожнину.

Збільшення плівки протягом покрокового додавання компонентів вивчали за допомогою QCM-D методу. SiO₂ поверхню використовували як субстрат для адсорбції плівок. У дослідженні оцінювали адсорбовану масу плівок та їхні в'язкопружні властивості. На рис. 2 і 3 показано залежність зміни адсорбованої маси та енергії розсіювання від кількості шарів в отриманій плівці.

Зростання адсорбованої маси, що видно на рис. 2, а, свідчить про утворення багатошарової плівки. Багатошарове утворення нагадує зигзаг зі зростанням-спаданням загальної адсорбованої маси. Крива зміни адсорбованої маси показує,

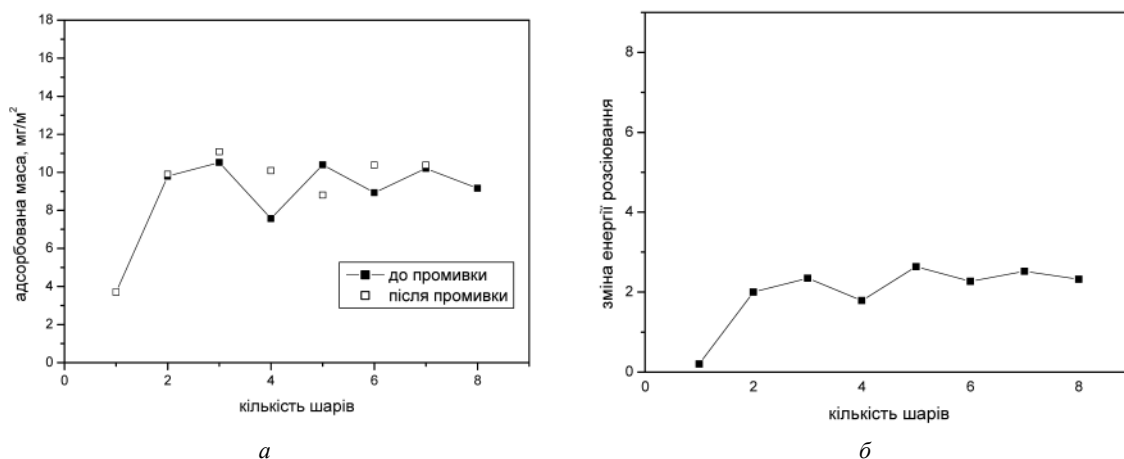


Рис. 3. Зміна адсорбованої маси (а) та енергії розсіювання (б) для ПБЦД і декстран-адамантану залежно від кількості шарів у системі 2

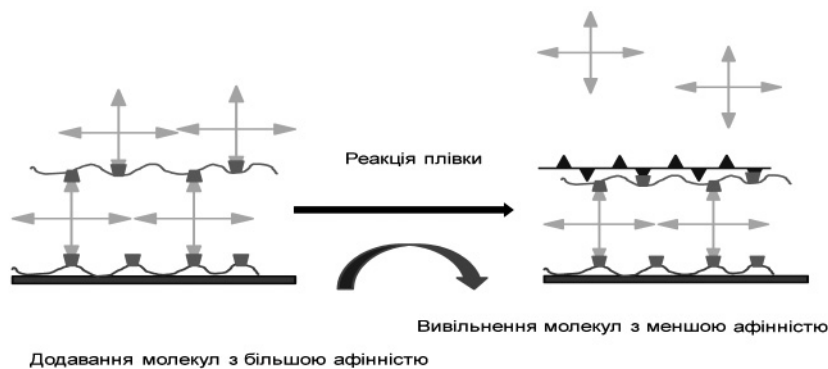


Рис. 4. Експериментальний механізм процесу реакції вивільнення ПЕО-АД з отриманої плівки внаслідок заміщення поліадамантаном

що після формування 4 шарів подальше додавання компонентів призводить до менш значного зростання маси плівки. Це пояснюється тим, що відбувається періодична адсорбція-десорбція верхнього адамантанового шару, а також розчинення верхнього адамантанового шару після формування розчинних комплексів з полі- β -циклодекстрином, який додається до розчину. Величини розсіювання є досить великі, що свідчить, що отримана плівка є нежорстка і має в'язкопружні властивості (рис. 2, б).

Як видно з рис. 3, стосовно ПБЦД і полімерного адамантану зростання адсорбованої маси після третього шару не спостерігається, що свідчить про нерегулярне формування багат шарового утворення. У цьому випадку спостерігається інший тип зигзагоподібного багат шарового утворення, характерний для ПЕО-АД, без значного зростання адсорбованої маси зі збільшенням кількості бішарів, що може бути спричинене десорбцією декстран-адамантану. Величини розсіювання є низькими, що показує: одержана плівка є жорсткіша і компактніша, ніж з ПЕО-АД. Отже, використання полімерного адамантану призводить до формування більш компактної плівки.

Наведені дані також свідчать про те, що формування плівки, її загальна адсорбована маса та властивості залежать від природи і структури використаних полімерів, а саме – олігомерної чи полімерної форми адамантанвмісних молекул. Наявність полімерного адамантану в розчині, який контактує з адсорбованою плівкою з розгалуженим адамантаном, призводить до швидкого зменшення адсорбованої маси і в'язкопружних властивостей плівки, що, ймовірно, пов'язане із вивільненням розгалуженого олігомерного адамантану з плівки після того, як він був заміщений поліадамантаном з більшою афінністю. Експериментальний механізм процесу реакції вивільнення показано на рис. 4.

Постійне збільшення адсорбованої маси спостерігалось при формуванні багат шарового утворення з протилежно заряджених полі- β -циклодекстринів (рис. 5). На відміну від попередніх систем, де багат шарові формування утворені внаслідок специфічних гідрофобних взаємодій, у системі 3 утворення відбувалося внаслідок електростатичних взаємодій. Характер кривих зміни адсорбованої маси та величини енергії розсіювання свідчить про утворення порівняно тонкої компактної плівки.

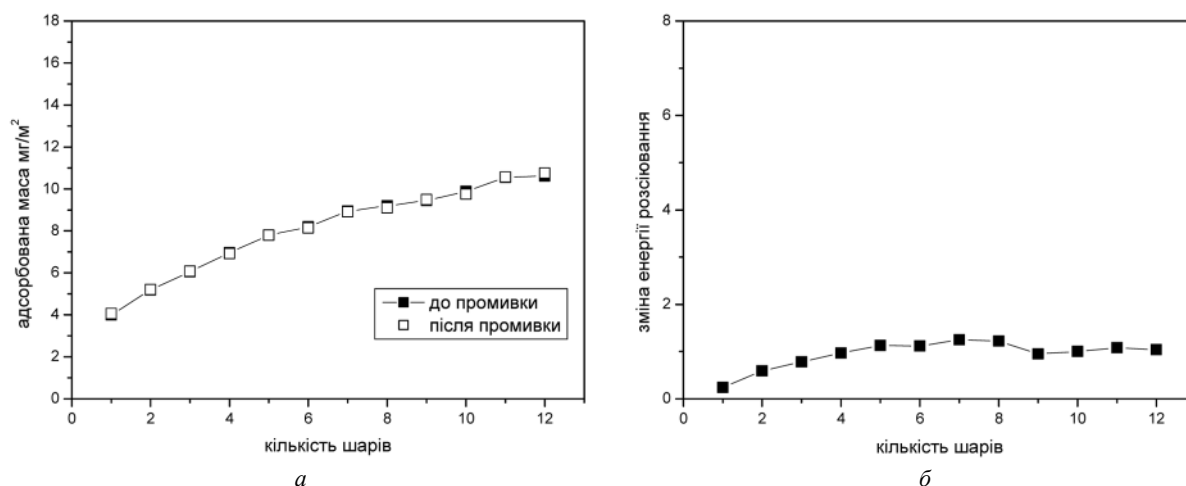


Рис. 5. Зміна адсорбованої маси (а) та енергії розсіювання (б) для багат шарового утворення з протилежно заряджених ПБЦД залежно від кількості шарів у системі 3

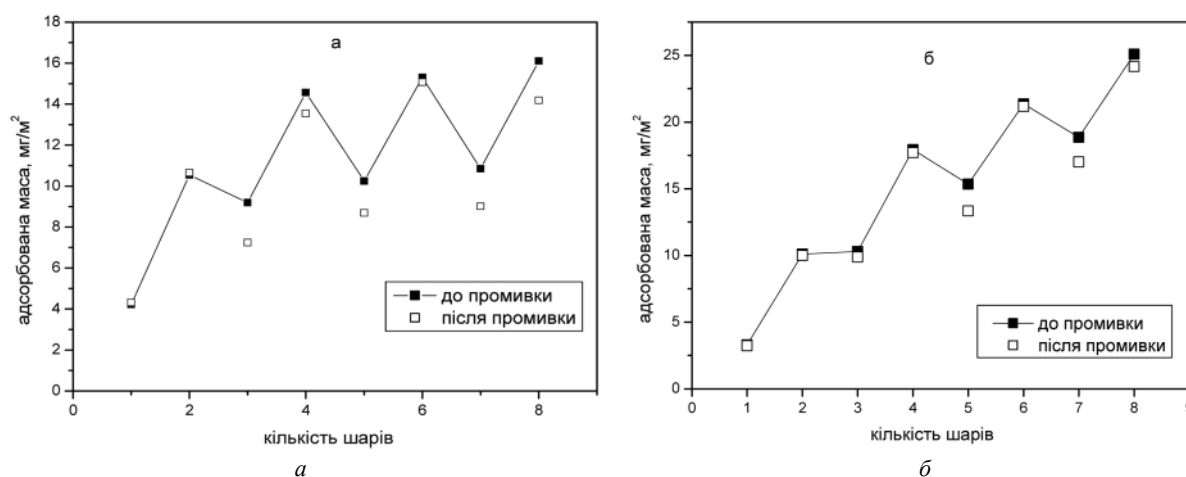


Рис. 6. Зміна адсорбованої маси для багат шарового утворення ПБЦД і ПЕО-АД залежно від кількості шарів і часу адсорбції: а – 10 хв.; б – 5 хв.

Формування багат шарового утворення також досліджували за різної тривалості адсорбції для кожного шару. Як видно з рис. 6, зростання адсорбованої маси з кожним шаром збільшується при меншому часі адсорбції. Це пояснено тим, що при меншій тривалості адсорбції молекули ПБЦД не розчиняються і не видаляються з буферним розчином, як це може статися, коли адсорбція та промивання тривалі. Величини енергії розсіювання є набагато меншими для плівок, одержаних при більшому часі адсорбції. Так, максимальне значення енергії розсіювання 8 показує, що ця плівка є компактнішою, тоді як при значенні 18 плівка має значніші еластичні властивості.

Висновки

Доведено можливість утворення багат шарових плівок на поверхні SiO_2 з використанням специфічних гідрофобних взаємодій між полі- β -циклодекстрином та адамантанвмісними полімерами – розгалуженим ПЕО-АД і декстрином. При формуванні багат шарових утворень застосовано метод QCM-D. Досліджено формування багат шарового утворення з використанням протилежно заряджених полі- β -циклодекстринів через електростатичні взаємодії. Формування плівки, її властивості і зміна адсорбованої маси залежать від структури використаних полімерів, а саме олігомерної та полімерної форм адамантанвмісних молекул.

Література

- Layre A. Tuning the interactions in cyclodextrin polymer nano-assemblies / A. Layre, V. Wintgens, N. Gosselet, et al. // European Polymer Journal. – 2009. – Vol. 45. – P. 3016–3026.
- Challa R. Cyclodextrins in drug delivery : an updated review / R. Challa, A. Ahuja, J. Ali // AAPS PharmSciTech. – 2005. – Vol. 6 (2). – P. 329–357.
- Martin Del Valle E. M. Cyclodextrins and their uses : a review / E. M. Martin Del Valle // Process Biochemistry. – 2004. – Vol. 39. – P. 1033–1046.
- Irie T. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III. Toxicological issues and safety evaluation / T. Irie, K. Uekama // J. Pharm.Sci. – 1997. – Vol. 86. – P. 147–162.

5. Hirayama F. Cyclodextrin-based controlled drug release system / F. Hirayama, K. Uekama // *Adv Drug Deliv Rev.* – 1999. – Vol. 36. – P. 125–141.
6. Decher G. Buildup of ultrathin multilayer films by a self-assembly process: III. Consecutively alternating adsorption of anionic and cationic polyelectrolytes on charged surfaces / G. Decher, J. D. Hong, J. Schmitt // *Thin Solid Films.* – 1992. – Vol. 210. – P. 831–835.
7. Rodahl M. Quartz crystal microbalance setup for frequency and Q-factor measurements in gaseous and liquid environments / M. Rodahl, F. Hook, A. Krozer, et al. // *Review of scientific instruments.* – 1995. – Vol. 66. – P. 3924–3930.

Yu. Dzumedzey, E. Blomberg, L. Macakova, V.Konovalova, A. Burban, S. Isaev

FORMATION OF MULTILAYERED FILMS BASED ON POLY- β -CYCLODEXTRIN

In this work formation of multilayered films on silica surfaces utilizing specific interaction between poly- β -cyclodextrin and adamantane containing polymers (four-armed-PEO and dextran) and the layer-by-layer formation of two oppositely charged poly- β -cyclodextrins was studied. They can be used further for specific application such as functional films or drug delivery systems. It was investigated if multilayers can be obtained and the structure of the built multilayers. The method for these studies was QCM-D. It was studied the influence of adamantane containing polymers and adsorption time on the multilayer build-up. Multilayer build-up was done utilizing specific hydrophobic and electrostatic interactions. Change in sensed mass, energy dissipation, viscoelastic properties for the build-up multilayers gives information of the obtained films structure. The multilayer obtained via electrostatic interactions is stiffer, whereas in the other systems the multilayers obtained via specific hydrophobic interactions show more viscoelastic properties.

Keywords: poly- β -cyclodextrin, multilayers build-up, adsorption.

Матеріал надійшов 30.05.2012