

УДК 54.05,542.8,546.7

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ДИЗАЙН ПЕРОРАЛЬНЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ СОЕДИНЕНИЙ ЖЕЛЕЗА НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕТИЛСИЛЕСЕСКВИОКСАНОВЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

© 2024 г. П. Д. Орлова^{a, b}, И. Б. Мешков^{c, d}, Е. В. Латипов^d,
С. Г. Васильев^e, А. А. Калинина^c, А. М. Музафаров^c, И. М. Ле-Дейген^{b, *}

^aМосковский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Факультет фундаментальной физико-химической инженерии, Ленинские горы, 1, Москва, 119991 Россия

^bМосковский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Химический факультет,
Ленинские горы, 1, Москва, 119991 Россия

^cИнститут синтетических полимерных материалов РАН, ул. Профсоюзная, 70, Москва, 117393 Россия

^dИнститут нанотехнологий микроэлектроники РАН, ул. Нагатинская, 16а, Москва, 115487 Россия

^eФедеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии,
пр-т Академика Семенова, 1, Черноголовка, 142432 Россия

*e-mail i.m.deygen@gmail.com

Поступила в редакцию 03.11.2023 г.

После доработки 25.01.2024 г.

Принята к публикации 25.01.2024 г.

Предложен подход к созданию пероральных систем доставки препаратов железа для лечения железодефицитной анемии на основе полиметилсилесесквиоксановых гидрогелей с вариабельной структурой – биосовместимых и биodeградируемых носителей. Установлено, что гидрогели проявляют высокую сорбционную емкость по отношению к насыщенному раствору $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.27 М), в то время как сорбционная способность по отношению к насыщенному раствору D-глюконата (0.24 М) ниже и составляет ~30%. Полученные системы доставки исследованы методами ИК- и УФ-спектроскопии, изучено распределение атомов железа по гидрогелям. Установлено, что полученные системы перспективны для дальнейшей разработки лекарственных формуляций.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, гидрогели, система доставки лекарств

DOI: 10.31857/S0044457X24040143, EDN: ZXPGRK

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день заболевания, связанные с дефицитом железа, в том числе железодефицитная анемия (ЖДА), представляют собой серьезную угрозу общественному здоровью [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, дефицитом железа страдают до 42% детей в возрасте до 5 лет и, согласно отчетам ЮНИСЕФ, ~35% женщин репродуктивного возраста во всем мире. В тех случаях, когда ЖДА угрожает жизни пациента, в клинической практике используется внутривенное введение лекарственных препаратов [2], однако при рутинной терапии, учитывая продолжительность лечения, используются различные пероральные формы. В качестве действующих веществ применяют различные соединения железа, такие как сульфат железа(II), фумарат железа(II), глюконат

железа(II), полимальтозат железа(III), сукциниллат и др. [3–5]. Представленные на рынке лекарственные формы соединений железа для перорального применения варьируются от капель, содержащих соли железа (например, капли сульфата железа), до сукросомальных систем доставки (например, микронизированный пиррофосфат железа, заключенный в фосфолипидную оболочку) [6]. Всасывание железа в организм происходит в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. Однако высвобождение железа из пероральных систем зачастую происходит уже в желудке из-за агрессивной пищеварительной среды [2], что провоцирует развитие тяжелых побочных эффектов, которые снижают качество жизни пациентов и приводят к недостаточной эффективности терапии. Побочные эффекты от пероральных препаратов

в основном связаны с желудочно-кишечным трактом, среди которых сильный болевой синдром, нарушение пищеварения, длительные запоры [1, 7–9].

Преждевременное высвобождение в желудке, а также нарушение всасывания железа обуславливают необходимость создания новых систем пероральной доставки соединений железа. Подход с использованием супрамолекулярных систем доказал свою перспективность [10]. Ученые во всем мире работают над этой проблемой; в одном из недавних обзоров [1] определены ключевые перспективные системы доставки железа: липосомы, твердые липидные наночастицы [6], хелатные комплексы [11], гидрогели, полимеры и т.д.

Распространенной стратегией является включение соединений железа в твердые липидные наночастицы [6, 12]. Микронизированные соединения железа, например пирофосфат, покрыты монослоем фосфолипидов, что делает систему более стабильной по отношению к внешним факторам. Однако из-за сложности технологии получения и нестабильности таких наночастиц в среде желудка возможно развитие существенных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта пациента. Интересным подходом является использование липосомальных систем доставки, содержащих, например, оксиды железа. Так, научной группой [13] разработан подход, основанный на введении наночастиц магнетита в липосомы. Положительный эффект был обнаружен в исследованиях таких липосом *in vivo*, однако сложность получения, высокая стоимость и низкая стабильность в желудочной среде, характерные для этих везикул, не позволяют внедрить этот подход в клиническую практику.

Большое количество исследований посвящено включению соединений железа в комплексы с природными полисахаридами [14], например, получаемыми из водорослей [15] и некоторых растений, таких как женьшень [16]. Некоторые научные группы исследуют мукоадгезивные микросферы из таких полимеров, как целлюлоза и хитозан, в качестве систем пероральной доставки лекарственных препаратов железа [17]. Такие системы отличаются высокой биосовместимостью, однако из-за их стабилизации в основном за счет электростатических взаимодействий ускоренное высвобождение соединений железа происходит в кислых условиях желудочной среды. Поэтому необходимы системы доставки, которые являются биосовместимыми, но при этом обеспечивают контролируемое высвобождение лекарственного средства. В этом случае необходимо учитывать ряд специфических

требований к системам пероральной доставки: они должны быть недорогими, биосовместимыми и не обладать ярко выраженным вкусом или запахом. В случае соединений железа отдельным требованием может быть предотвращение окрашивания зубов, что особенно актуально для пероральной терапии.

Включение препаратов железа в полимерные и гидрогелевые носители является многообещающим подходом для управления свойствами системы доставки. Среди полимеров большое внимание уделяется белковым и полисахаридным носителям, а также системам на основе альгинатов и полоксамеров [1, 18, 19]. Среди всех гидрогелей вызывает интерес класс силикагелей [20] – хорошо известных энтеросорбентов, обладающих биологической инертностью, биосовместимостью и низкой иммуногенностью [21, 22]. Регулирование условий синтеза силикагелей позволяет получать пористые структуры с желаемыми характеристиками: высокой адсорбционной способностью по отношению к различным веществам, включая биологически активные молекулы и фармацевтические препараты [23]. В литературе описана система доставки цитрата железа на основе силикагеля SiO₂ [24]. Альтернативой силикагелям являются их органозамещенные производные – полиметилсилсесквиоксановые (ПМССО) гидрогели, обладающие более высокой сорбционной емкостью и широко применяющиеся в качестве энтеросорбентов [25, 26]. Простота золь-гель метода получения ПМССО-гидрогелей, в основе которого лежат процессы гидролитической поликонденсации функциональных силанов [25, 26], и возможность их дальнейшей химической и физической модификации [27] делают их перспективными объектами для использования в качестве систем доставки. Таким образом, целью данного исследования является создание системы препаратов железа на основе гидрогелей ПМССО, определение оптимальной структуры гидрогеля для модельного железосодержащего препарата – хлорида железа(III) и многообещающего препарата для клинической практики – D-глюконата железа(II).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали следующие реактивы: метилтриэтоксисилан (Реахим, Россия), соляную кислоту (Химмед, Россия), безводный гидроксид натрия (Компонент реактив, Россия), гексагидрат хлорида железа(III) (Sigma-Aldrich, США), дигидрат глюконата железа (Русхим, Россия).

Синтез ПМССО-гидрогелей

Синтез ПМССО-золя. К 112.9 г (0.634 моль) метилтриэтоксисилана добавляли при перемешивании раствор гидроксида натрия (25.4 г, 0.634 моль) в 300 мл воды. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин до получения бесцветного раствора золя.

Синтез ПМССО-гидрогеля 1. Раствор силиката натрия (70.3 г, 0.575 моль) в воде (68 мл) добавляли при перемешивании к ПМССО-золю (139 г). Затем быстро приливали раствор уксусной кислоты (25.2 г, 0.421 моль) в воде (140 мл) при перемешивании. Полученный гель оставляли на 20 ч для созревания, потом промывали на фильтре небольшим количеством раствора 36.5%-ной соляной кислоты и водой до нейтральной реакции среды (рН 7).

Синтез ПМССО-гидрогеля 2. Раствор силиката натрия (70.3 г, 0.575 моль) в воде (68 мл) добавляли при перемешивании к ПМССО-золю (69.2 г), затем быстро приливали раствор уксусной кислоты (13.2 г, 0.221 моль) в воде (113 мл) при перемешивании. Полученный гель оставляли на 20 ч для созревания, затем промывали на фильтре небольшим количеством раствора 36.5%-ной соляной кислоты и водой до нейтральной реакции среды (рН 7).

Синтез ПМССО-гидрогеля 3. Синтез проводили в соответствии с методикой [27]. Раствор уксусной кислоты (24.1 г, 0.389 моль) в воде (218 мл) быстро добавляли к ПМССО-золю (300 г) при перемешивании. Полученный гель оставляли на 20 ч для созревания, а затем промывали на фильтре до нейтральной среды (рН 7).

Полная схема синтеза представлена на рис. 1.

Определение сорбционной способности гидрогелей с красителем Конго красным. К 2.0 мл гидрогеля добавляли стандартный раствор красного Конго (50 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем центрифугировали в течение 20 мин при скорости 6000 об/мин, отбирали 2 мл надосадочной жидкости и помещали в мерную колбу объемом 50 мл. Далее доводили объем до отметки 0.02 М раствором хлорида натрия и перемешивали. Оптическую плотность раствора при максимуме поглощения на длине волны 492 нм измеряли методом УФ-спектроскопии с использованием кюветы с толщиной слоя 10 мм. В качестве контрольного раствора применяли 0.02 М раствор хлорида натрия. Параллельно с этим методом УФ-спектроскопии измеряли оптическую плотность раствора

Конго красного. Адсорбционную активность гидрогеля рассчитывали по уравнению:

$$X = \frac{(A_0 - A) \cdot a_0 \cdot 50000}{A_0 \cdot a \cdot M}, \quad (1)$$

где A_0 – оптическая плотность раствора Конго красного; A – оптическая плотность раствора Конго красного после сорбции; a_0 – Конго красный, г; a – гидрогель, г; M – молекулярная масса Конго красного, г/моль.

Приготовление раствора Конго красного. К Конго красному (0.381 г, 0.0005 моль), помещенному в мерную колбу объемом 1000 мл, добавляли 0.02 М раствор хлорида натрия (500 мл). Затем разбавляли до метки тем же раствором и перемешивали. Далее 2 мл раствора Конго красного помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили объем до метки 0.02 М раствором хлорида натрия и перемешивали.

Спектры ЯМР ^{29}Si ПМССО-золя регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 400. Анализ золя проводили в *d*-этаноле при добавлении $\text{Cr}(\text{acac})_3$. Анализ ПМССО-гелей выполняли с помощью твердотельного датчика с вращением под магическим углом с частотой 8 кГц с использованием кросс-поляризации и развязкой от 1 Н.

Удельную поверхность (S , м²/г) ПМССО-гидрогелей, высушенных при 150°C в течение 2 ч, определяли в ИНЭОС РАН методом БЭТ на приборе Sorbi-MS (Meta, Россия).

УФ-спектры регистрировали с помощью спектрометра видимого и УФ-диапазона Ultrospec 2100 pro (Amersham Biosciences, Германия) в интервале длин волн 200–500 нм в кварцевой кювете объемом 1 мл (Hellma Analytics).

ИК-спектры регистрировали на ИК-спектрометре Tensor 27 с преобразованием Фурье (Bruker, Германия), оснащенном детектором МСТ, охлаждаемым жидким азотом, и термостатом Huber (США). Измерения проводили в термостатируемой ячейке BioATR II (ATR, Bruker, Германия) с нарушенным полным внутренним отражением (НПВО) с использованием кристалла ZnSe с однократным отражением при температуре 22°C. Аликвоту образца (40 мкл) наносили на кристалл ячейки ATR; спектр регистрировали трижды в диапазоне от 4000 до 950 см⁻¹ с разрешением 1 см⁻¹ при сканировании 70 раз с последующим усреднением. Фоновый сигнал был записан аналогичным образом. Для анализа спектров использовали программное обеспечение Bruker Opus 7.0.

Сканирующую электронную микроскопию (СЭМ) и энергодисперсионную рентгеновскую спектроскопию (ЭРС) проводили с использованием двухлучевого сканирующего электронного микроскопа FEI Helios G4 CX, оснащенного системой EDAX Octane Elite Super с программным обеспечением SPI и TEAM. Предварительно на образцы наносили тонкий слой Ag (10 нм) с помощью шприцевых пробирок. Отображение элементов было собрано для Fe, Si со 150 мкм² в режиме СЭМ-ЭРС с командными приложениями.

Порошковую рентгеновскую дифракцию (ПРД) проводили на порошковом дифрактометре Thermo ARL X'TRA (CuK_α-излучение, λ = 1.5418 Å, геометрия Брэгга–Брентано, ПЗС-детектор с охлаждением Пельтье) в TR. Данные ПРД собирали при комнатной температуре в диапазоне углов 2θ 10°–50° с шагом 0.02°.

ИК-спектры порошкообразных образцов регистрировали на инфракрасном спектрометре Thermo Scientific Nicolet iS50 в ATR-ячейке с алмазным кристаллом. Все измерения проводили в диапазоне 400–4000 см⁻¹ с 64 накоплениями.

Сублимационная сушка. Образцы подвергали сублимационной сушке в течение 2 сут при температуре –60°C (Edwards 5, ВОС Edwards, Atlas Copco Group, Стокгольм, Швеция).

Калибровочные кривые. Исходную пробу насыщенного раствора FeCl₃ · 6H₂O с концентрацией 0.27 моль/л разбавляли буферным раствором (0.1 мМ HCl, pH 4.0) до концентрации FeCl₃ · 6H₂O 0.1 ммоль/л. Регистрировали УФ-спектры полученных растворов.

Исходную пробу D-глюконата железа с концентрацией 0.24 моль/л разбавляли буферным раствором (0.1 мМ HCl, pH 4.0) до концентрации от 0 до 0.2 моль/л. Регистрировали ИК-спектры полученных растворов.

Определение сорбционной способности ПМССО-гидрогелей по отношению к FeCl₃ · 6H₂O. К 100 мг гидрогелей добавляли 1 мл FeCl₃ · 6H₂O с концентрацией 0.24 моль/л. Смесь инкубировали в течение 1 ч при 37°C, 150 об/мин, затем центрифугировали в течение 20 мин при 6000 об/мин. Далее регистрировали УФ-спектры декантированной жидкости. Степень связывания FeCl₃ · 6H₂O с носителем рассчитывали по уравнению:

$$N = \frac{D_{\text{init}} - D_{\text{fin}}}{D_{\text{init}}} \times 100\%, \quad (2)$$

где N – степень связывания FeCl₃ · 6H₂O с гидрогелем, D_{init} и D_{fin} – значения начального и конечного поглощения.

Определение сорбционной способности ПМССО-гидрогелей по отношению к D-глюконату железа. К 100 мг гидрогелей добавляли 1 мл D-глюконата железа с концентрациями от 0.0024 до 0.24 моль/л. Смесь инкубировали в течение 1 ч при 37°C, 150 об/мин, затем центрифугировали в течение 20 мин при 6000 об/мин. Были получены ИК-спектры декантированной жидкости. Степень связывания D-глюконата железа с носителем рассчитывали по уравнению (2).

Статистический анализ. Все эксперименты повторяли трижды, результаты выражены как среднее значение ± стандартное отклонение, SD ($n = 3$). Для статистического анализа использовали AtteStat 3.04 для Microsoft Excel. Значимость анализировали с помощью критерия Манна–Уитни, при этом $p \leq 0.05$ считался статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структура и физико-химические свойства гидрогелей

ПМССО-гидрогели рассматриваются в качестве перспективного носителя для доставки лекарственных средств для перорального введения. В настоящей работе мы стремились исследовать влияние структуры гидрогеля на эффективность сорбции железосодержащих соединений. В процессе синтеза имеется возможность варьировать плотность сшивающих связей внутри гидрогелей за счет изменения условий гидролитической поликонденсации. В работе синтезированы три типа гидрогелей: без дополнительных неорганических блоков (гидрогель **3**), с плотными (гидрогель **2**, в молярном соотношении 1 : 2) и менее плотными поперечными связями (гидрогель **1**, в молярном соотношении 1 : 1).

Синтез и структура ПМССО-гидрогелей

Синтез ПМССО-гидрогелей включает несколько этапов (рис. 1). На первом этапе осуществляется щелочной гидролиз метилтриэтоксисилана и гетерофункциональная конденсация промежуточных продуктов с образованием золя ПМССО. Далее в результате частичной нейтрализации золь кислотой происходит образование гидрогеля, после чего гидрогели промываются от низкомолекулярных промежуточных продуктов и остаточной щелочи до нейтральной среды [27].

Структура золя показана на рис. 2. Спектр ЯМР ^{29}Si полученного золя в этаноле подтверждает его структуру. Определены значения химических сдвигов для конкретных единиц измерения: $\text{MeSiOH}(\text{OEt})_2$ – 41.3 м.д., $\text{MeSiO}_{0.5}(\text{OH})_2$ – 49.3 м.д., $\text{MeSiO}_{0.5}(\text{OEt})_2$ – 51.1 м.д., $\text{MeSiO}(\text{OH})$ в диапазоне от –57.7 до –58.3 м.д., $\text{MeSiO}_{1.5}$ – 63.6 м.д. Согласно этим данным, соотношение единиц золя $a : b : c : d : e = 8.9 : 21.2 : 11.5 : 13.9 : 1$.

Структуры гидрогелей 1–3 также подтверждены методом ЯМР ^{29}Si . Структура и ЯМР-спектры ^{29}Si гидрогелей 1–3 показаны на рис. 3.

Получены следующие значения химических сдвигов для гидрогелей: $\text{MeSiO}(\text{OH})$ – в диапазоне от –53.4 до –55.3 м.д., $\text{MeSiO}_{1.5}$ – в диапазоне от –65.5 до –66.7 м.д., $\text{SiO}_{0.5}(\text{OH})$ – в диапазоне от –101.5 до 102 м.д., SiO_2 – 111.3 м.д. [27, 28].

Полученные спектры подтверждают предполагаемую структуру и показывают появление дополнительных силикатных звеньев в гидрогелях 1 и 2. Соотношение единиц в гидрогеле 1 составило $f : g : h : k = 7.9 : 100 : 65.6 : 9.4$, соотношение единиц в гидрогеле 2 составило $f : g : h : k = 9.2 : 100 : 162.4 : 26.4$. Гидрогель 3 содержит только три звена в соотношениях $s : f : g = 0.6 : 5.9 : 100$, что также согласуется с предлагаемой структурой.

Звенья s и l не указаны в спектрах из-за низкого содержания.

ПМССО-гидрогели включают полициклические силоксановые последовательности, в которых атомы кремния содержат определенное количество гидроксильных групп. Гидрогели 1 и 2 содержат в своей структуре дополнительные звенья $\text{SiO}_{0.5}(\text{OH})$ и SiO_2 .

Полученные данные подтверждаются анализом ИК-спектров гидрогелей в режиме АТР. Для гидрогеля с наибольшим содержанием неорганических звеньев (гидрогель 2, красная кривая на рис. 4) наблюдается наиболее выраженная полоса поглощения при 1043 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям $\text{Si}-\text{O}-\text{Si}$ [29, 30].

Таким образом, в работе получены гидрогели с варибельной структурой: без содержания дополнительных неорганических звеньев (гидрогель 3), с содержанием дополнительных неорганических звеньев в молярном соотношении 1 : 1 (гидрогель 1) и 1 : 2 (гидрогель 2). Возможность варьирования структуры ПМССО-гидрогелей открывает перспективы дизайна гидрогеля для доставки соединений железа различной природы.

Сорбционную способность гидрогелей изучали методом определения сорбционной емкости

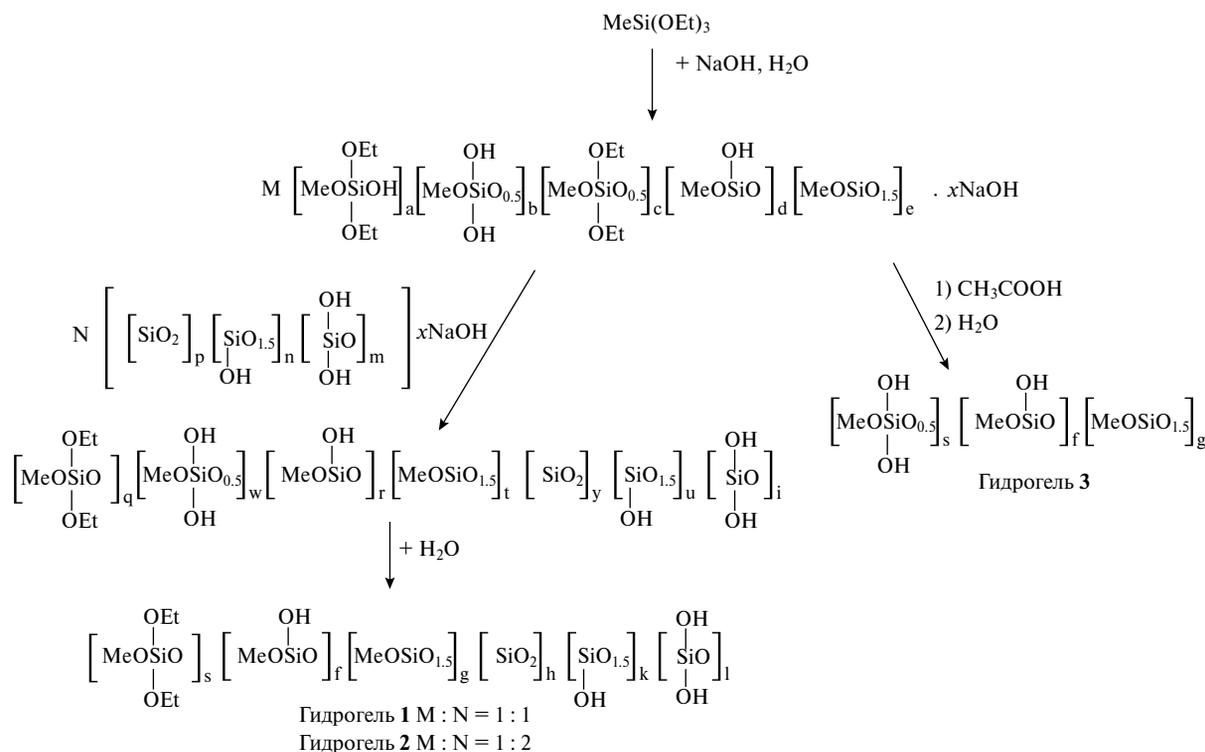


Рис. 1. Полная схема синтеза ПМССО-гидрогелей.

с использованием красителя Конго красный в соответствии с классической методикой. Сорбционная емкость гидрогеля **1** составила 0.9 мкмоль/г, гидрогеля **2** – 0.2 мкмоль/г, гидрогеля **3** – 4.5 мкмоль/г. Сорбционная способность гидрогелей **1** и **2** ниже, чем минимальная сорбционная активность полигидрата полиметилсилоксана (энтеросгеля) – 2.2 мкмоль/г (согласно спецификации препарата). Это различие можно объяснить неорганической природой ПМССО, в связи с чем сорбция органического красителя ниже. Сорбционная способность гидрогеля **3** выше, чем у энтеросгеля, что указывает

на перспективность использования ПМССО для сорбции органических молекул. Более того, из полученных данных следует, что изменение состава приводит к оптимальной сорбционной активности.

Удельные площади поверхности каждого образца гидрогеля были изучены с помощью анализа БЭТ. Для гидрогеля **1** значение площади поверхности составило $278.7 \pm 4.5 \text{ м}^2/\text{г}$, для гидрогеля **2** – $313.2 \pm 5.6 \text{ м}^2/\text{г}$, для гидрогеля **3** – $620 \pm 10.5 \text{ м}^2/\text{г}$. Полученные значения сопоставимы и даже превышают некоторые литературные данные. Например, удельная площадь поверхности

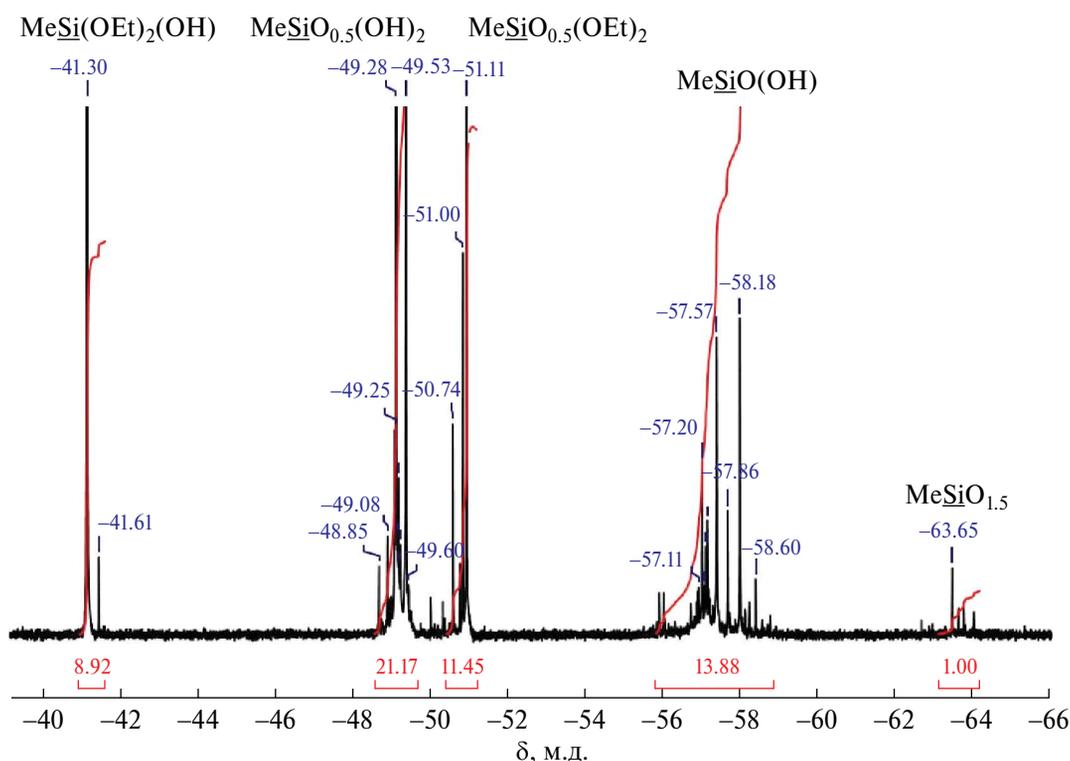


Рис. 2. Структура и спектр ЯМР ^{29}Si ПМССО-золя.

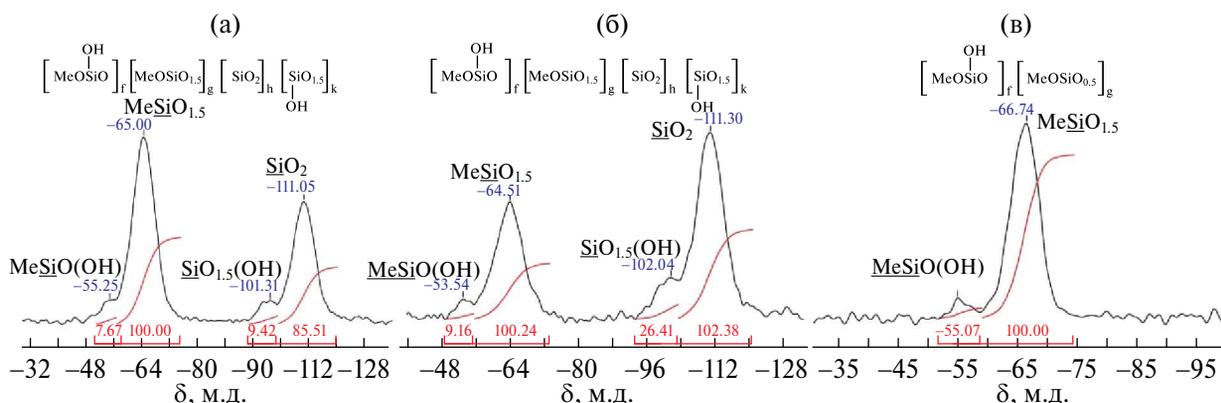


Рис. 3. Структуры и спектры ЯМР ^{29}Si гидрогелей **1** (а), **2** (б) и **3** (в).

тетраэтоксисиланового силикагеля, модифицированного β-циклодекстрином, составила 435 м²/г [31]. Таким образом, ПМССО-гидрогели являются подходящими носителями для различных малых молекул – лекарственных средств. Далее рассмотрим особенности сорбции соединений железа ПМССО-гидрогелями.

Сорбция соединений железа ПМССО-гидрогелями

В качестве собираемых веществ в настоящей работе выбраны две соли железа, активно используемые в качестве лекарственных препаратов при

терапии анемии: FeCl₃ · 6H₂O и D-глюконат железа(II). Соль FeCl₃ · 6H₂O выбрана в первую очередь в качестве модельной системы для изучения сорбции Fe³⁺ гидрогелями, в то время как D-глюконат железа является хорошо изученным терапевтическим средством, применяемым в клинической практике.

Ключевой характеристикой системы пероральной доставки лекарственных средств является сорбционная способность. Для оценки эффективности сорбции хлорида железа был использован метод УФ-спектроскопии, поскольку характеристическая

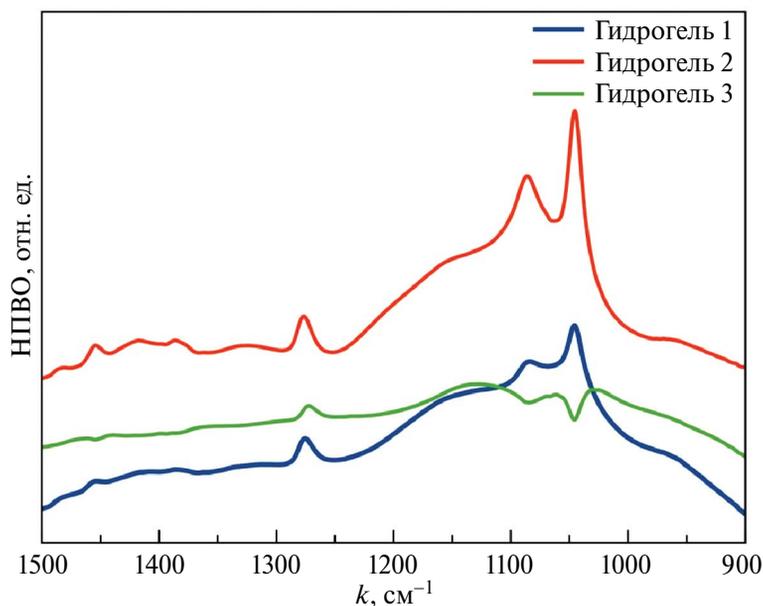


Рис. 4. ИК-спектры НПВО гидрогелей в воде при 22°C. Гидрогели 1 и 2 содержат в своей структуре дополнительные звенья SiO · 0.5OH и SiO₂.

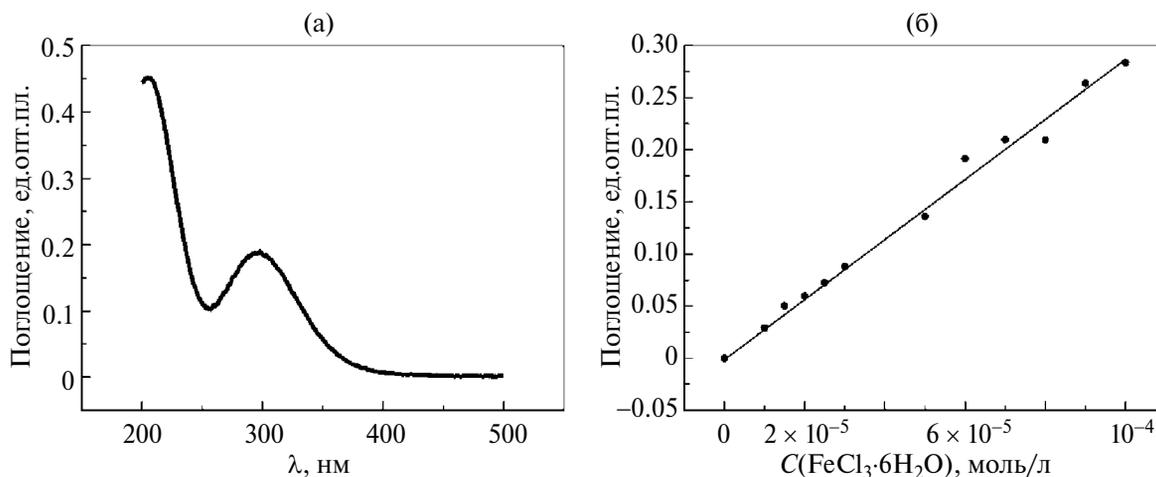


Рис. 5. УФ-спектр раствора FeCl₃ · 6H₂O, pH 4.0 (0.1 мМ HCl), C(Fe³⁺) = 7 × 10⁻⁵ моль/л, 22°C (а). Калибровочная кривая FeCl₃ · 6H₂O в тех же условиях (б).

Таблица 1. Сорбционная емкость ПМССО-гидрогелей с различной концентрацией и 0.24 М D-глюконата железа по отношению к Fe^{3+} при pH 4.0 (0.1 мМ HCl) и 22°C

Гидрогель	W, %				
	C($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), моль/л				0.24 М D-глюконат железа
	6×10^{-5}	7×10^{-5}	10^{-4}	0.27	
1	93 ± 9	99 ± 1	99 ± 1	99 ± 1	37 ± 4
2	93 ± 9	99 ± 1	99 ± 1	99 ± 1	35 ± 4
3 (контроль)	90 ± 9	99 ± 1	99 ± 1	99 ± 1	33 ± 3

полоса поглощения $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ регистрируется при 297 нм (рис. 5а) и подходит для количественного анализа железа в растворе. УФ-спектр раствора $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ с концентрацией 7×10^{-5} моль/л и калибровочная зависимость в диапазоне концентраций от 0 до 10^{-4} моль/л представлены на рис. 5.

Сорбционная способность гидрогелей по отношению к $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ составила почти 100% в диапазоне концентраций от 6×10^{-5} до 0.27 моль/л, что соответствует насыщенному раствору. Значения сорбции для концентраций 6×10^{-5} , 7×10^{-5} и 10^{-4} моль/л приведены в табл. 1.

Таким образом, для модельной соли FeCl_3 обнаружена высокая сорбционная емкость как для разбавленных, так и для насыщенных растворов. Однако хлорид железа как терапевтический препарат имеет широкий круг побочных эффектов, и более целесообразно использовать в клинической практике D-глюконат железа(II).

Для оценки эффективности сорбции D-глюконата применяли метод ИК-спектроскопии ввиду

наличия в спектре интенсивной полосы поглощения при 1539 см^{-1} , соответствующей валентным колебаниям COO^- . На рис. 6 представлен ИК-спектр раствора D-глюконата железа с концентрацией 0.01 моль/л и калибровочная кривая, построенная как зависимость интенсивности полосы поглощения при 1539 см^{-1} от концентрации аналита. Линейность калибровочной кривой соблюдается в диапазоне концентраций от 0.0075 до 0.2 моль/л.

Насыщение ПМССО-гидрогелей D-глюконатом железа проводили растворами соли в диапазоне концентраций от 0.0024 до 0.24 моль/л (насыщенный раствор). Значения сорбционной емкости по отношению к 0.24 М D-глюконату железа также представлены в табл. 1. Сорбционные кривые ПМССО-гидрогелей по отношению к D-глюконату железа представлены на рис. 7.

Полученные значения емкости ниже, чем для $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Вероятно, это связано с частично неорганической природой гидрогелей и, как

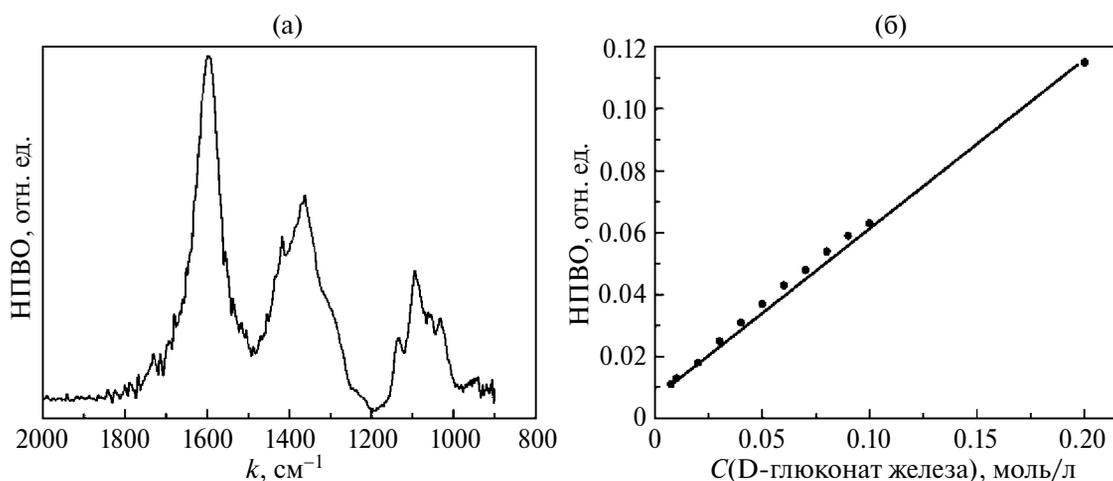


Рис. 6. ИК-спектр раствора D-глюконата железа, pH 4.0 (0.1 мМ HCl), $C(\text{Fe}^{2+}) = 0.01$ моль/л, 22°C (а). Калибровочная кривая D-глюконата железа в тех же условиях (б).

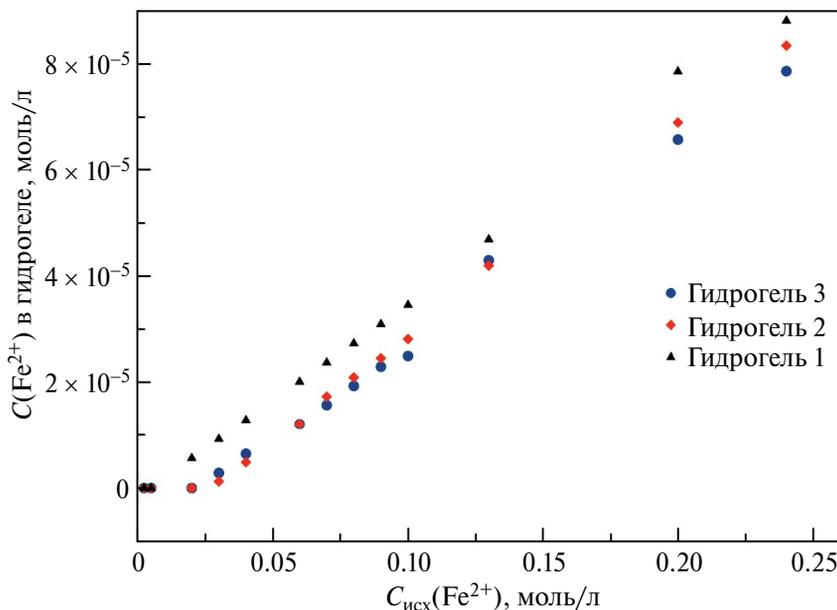


Рис. 7. Сорбционные кривые ПМССО-гидрогелей по отношению к D-глюконату железа в диапазоне концентраций от 0.0024 до 0.24 моль/л, pH 4.0 (0.1 мМ HCl), 22°C.

следствие, более высоким сродством к неорганическим солям.

Существует также определенная тенденция во влиянии структуры гидрогеля на сорбционную способность. Гидрогель 3, не содержащий дополнительных неорганических звеньев, демонстрирует наименьшую сорбционную способность по отношению к D-глюконату железа. Согласно недавно опубликованным данным [24], неорганические силикагели (SiO₂) способны сорбировать аналогичное органическое соединение Fe²⁺. Можно предположить, что гидрогели 1 и 2 увеличивают сорбционную способность за счет добавления неорганических звеньев, способных связывать Fe²⁺. Однако при чрезмерном увеличении содержания неорганических звеньев, как в гидрогеле 2, емкость вновь снижается. Таким образом, вероятно, существует оптимальное содержание неорганических звеньев, обеспечивающее наилучшую сорбцию железосодержащих солей в зависимости от аниона.

Полученные комплексы подвергали сублимационной сушке и исследовали с помощью ПРД, сканирующей электронной микроскопии с ЭРС-распределением и твердофазной ATR-спектроскопии.

Анализ данных ПРД как для FeCl₃ · 6H₂O, так и для D-глюконата железа (рис. S1) указывает на присутствие в образце аморфной фазы с сильным гало, характерным для SiO₂-систем [32, 33].

Отсутствие кристаллической фазы косвенно подтверждает результаты по сорбции солей железа, что говорит о потенциальной перспективности этого носителя.

С другой стороны, существенной характеристикой перорального препарата является распределение лекарственного средства в объеме носителя. На рис. 8, демонстрирующем результаты СЭМ/ЭРС, показаны включения 10⁻⁴ М FeCl₃ · 6H₂O в гидрогеле 1 после сублимационной сушки (неорганические звенья в молярном соотношении 1 : 1).

Согласно данным ЭРС-распределения, атомы железа равномерно распределены по структуре гидрогеля 1, что является положительным фактором, указывающим на потенциальную перспективность использования подобной системы доставки.

Интересно, что для D-глюконата железа мы наблюдали другую закономерность распределения атомов железа. На рис. 8в–8е показаны микрофотографии СЭМ и ЭРС-распределение включения 0.1 М D-глюконата железа в гидрогели 1 и 2 после сублимационной сушки. При включении D-глюконата железа в гидрогель 1 полного распределения не наблюдается, имеются небольшие участки с недостатком атомов железа. В то же время при включении D-глюконата железа в гидрогель 2, в котором содержание силикатных звеньев является самым высоким, размер областей без атомов железа значительно увеличивается. Эти результаты

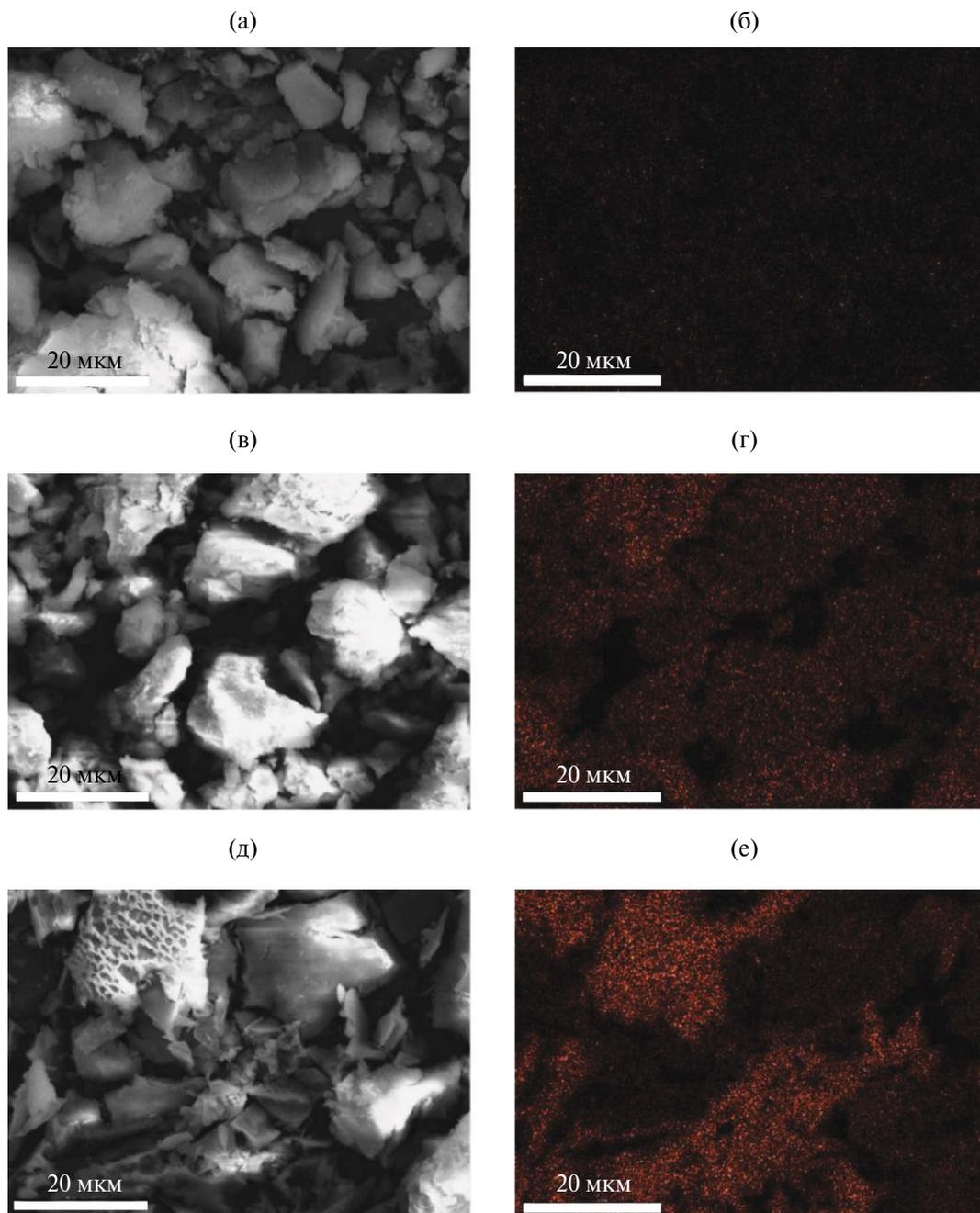


Рис. 8. СЭМ (а) и ЭРС-распределение атомов железа (б) 10^{-4} М $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в гидрогеле **1**; СЭМ (в) и ЭРС-распределение атомов железа (г) 0.1 М D-глюконата железа в гидрогелях **1** (д) и **2** (е).

демонстрируют влияние структуры гидрогеля на сорбционную способность D-глюконата железа.

ИК-спектры 10^{-4} М $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и 0.1 М D-глюконата железа в гидрогеле **1** представлены на рис. 9. В спектре 10^{-4} М $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в гидрогеле **1** (рис. 9а) наблюдаются следующие основные полосы: полоса в интервале $1030\text{--}1040\text{ см}^{-1}$ соответствует колебаниям силоксана Si–O–Si, полоса при

800 см^{-1} – симметричным колебаниям растяжения связей Si–O–Si, полоса при 1270 см^{-1} – колебаниям растяжения связей Si–O–Si– δCH_3 [34, 35]. В спектре 0.1 М D-глюконата железа в гидрогеле **1** (рис. 9б) присутствуют следующие основные полосы: полоса в области $1030\text{--}1040\text{ см}^{-1}$ связана с колебаниями силоксана Si–O–Si, полоса при 800 см^{-1} отвечает симметричным колебаниям растяжения связей Si–O–Si, полосы при

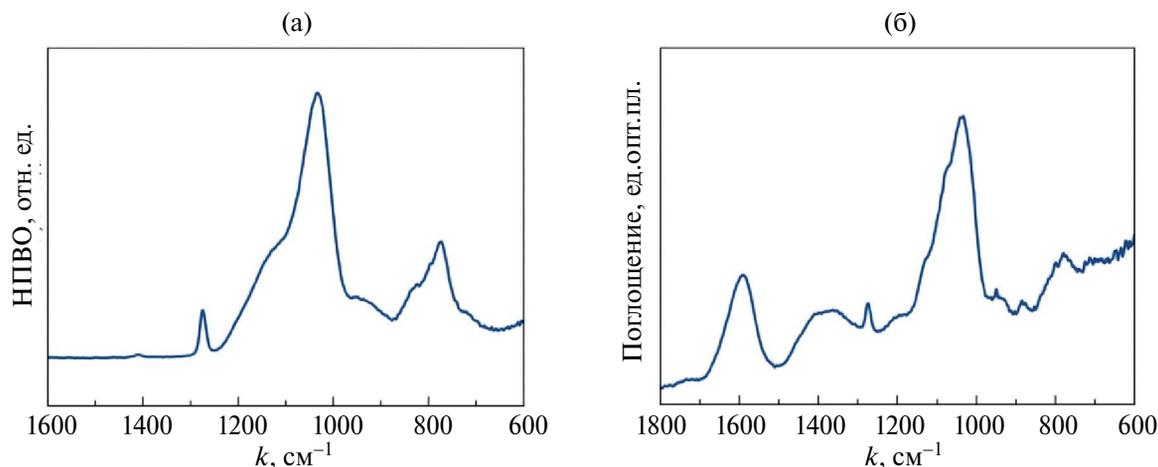


Рис. 9. ИК-спектры 10^{-4} М $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (а) и 0.1 М D-глюконата железа (б) в гидрогеле 1.

1270 и 1600 см^{-1} – колебаниям δCH_3 , а также 1600 см^{-1} , что соответствует колебаниям D-глюконата железа [34, 35]. Аналогичные результаты были получены ранее авторами [36] для гибридной системы, содержащей цитрат железа и диоксид кремния. Таким образом, материалы на основе кремния могли бы служить носителями для железосодержащих терапевтических средств, однако ПМССО обеспечивает более широкий спектр свойств и возможностей для модификации структуры.

Исходя из полученных результатов можно заключить, что ПМССО-гидрогели являются перспективными носителями для соединений железа с высокой сорбционной способностью и возможностью последующей функционализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Потенциальная система пероральной доставки соединений железа для перорального применения должна быть биосовместимой и обеспечивать высокую сорбционную способность по отношению к лекарственному средству. В настоящей работе исследована возможность использования ПМССО-гидрогелей с переменным содержанием неорганических сшивок. Обнаружено, что при сорбции для хлорида железа(III) нет существенной разницы в сорбции в гидрогелях разной структуры, и на микрофотографиях СЭМ/ЭРС наблюдается равномерное распределение атомов железа по матрице носителя. Для терапевтически значимого D-глюконата железа(II) наблюдается влияние структуры гидрогеля на сорбцию

и распределение железа по носителю, что открывает возможности дальнейшего тонкого дизайна системы доставки с улучшенными биофармацевтическими свойствами.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке Программы развития МГУ (ПНР 5.13).

Синтез гидрогелей и исследование их структуры методом ЯМР-спектроскопии выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-73-30030).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Рис. S1. Данные ПРД $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и D-глюконат железа в гидрогеле 1.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Trivedi R., Barve K.* // *Int. J. Pharm.* 2021. V. 601. P. 120590. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120590>
2. *Zhu A., Kaneshiro M., Kaunitz J.D.* // *Dig. Dis. Sci.* 2010. V. 55. P. 548. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-1108-6>
3. *Singhal S.R., Kadian V., Singh S. et al.* // *IJOGR.* 2015. V. 2. P. 155. <https://doi.org/10.5958/2394-2754.2015.00005.3>

4. *Laleli Koc B., Haydaroglu Y. et al.* // *ACH Med. J.* 2023. V. 2. P. 221.
<https://doi.org/10.5505/achmedj.2023.36855>
5. *Martínez Francés A., Martínez-Bujanda J.J.* // *Curr. Med. Res. Opin.* 2020. V. 36. P. 613.
<https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1716702>
6. *Gómez-Ramírez S., Brilli E., Tarantino G., Muñoz M.* // *Pharmaceuticals.* 2018. V. 11. P. 40097.
<https://doi.org/10.3390/ph11040097>
7. *Zhu A., Kaneshiro M., Kaunitz J.D.* // *Dig. Dis. Sci.* 2010. V. 55. P. 548.
<https://doi.org/10.1007/s10620-009-1108-6>
8. *Camaschella C.* // *Blood Rev.* 2017. V. 31. P. 225.
<https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.004>
9. *Elsrott B., Khan L., Olson S. et al.* // *Eur. J. Haematol.* 2020. V. 104. P. 153.
<https://doi.org/10.1111/ejh.13345>
10. *Zakharova L.Y., Maganova F.I., Sinyashin K.O. et al.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2023. V. 93. P. 1867.
<https://doi.org/10.1134/S1070363223070253>
11. *Lin H.M., Deng S.G., Huang S.B. et al.* // *J. Sci. Food Agric.* 2016. V. 96. P. 2839.
<https://doi.org/10.1002/jsfa.7452>
12. *Кононова И.Н., Карева Е.Н.* // *PMЖ. Мать и дитя.* 2022. №1. С. 18.
<https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-1-18-27>
13. *Fathy M.M., Fahmy H.M., Balah A.M.M. et al.* // *Life Sci.* 2019. V. 234. P. 116787.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116787>
14. *Zvereva M.V., Aleksandrova G.P.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2023. V. 93. P. 347.
<https://doi.org/10.1134/S1070363223140141>
15. *Cui J., Li Y., Yu P. et al.* // *Int. J. Biol. Macromol.* 2018. V. 108. P. 412.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.033>
16. *Wang P.P., Zhang Y., Dai L.Q. et al.* // *Chin. J. Integr. Med.* 2007. V. 13. P. 297.
<https://doi.org/10.1007/s11655-007-0297-0>
17. *Rahul B.S., Lakshmi S., Sneha Letha S. et al.* // *Colloids Surf., B: Biointerfaces.* 2020. V. 195. P. 111247.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111247>
18. *Massana Roquero D., Othman A. et al.* // *Mater. Adv.* 2022. V. 3. P. 1849.
<https://doi.org/10.1039/d1ma00959a>
19. *Park S.H., Kim R.S., Stiles W.R. et al.* // *Adv. Sci.* 2022. V. 9. P. 872.
<https://doi.org/10.1002/advs.202200872>
20. *Diab R., Canilho N., Pavel I.A. et al.* // *Adv. Colloid Interface Sci.* 2017. V. 249. P. 346.
<https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.04.005>
21. *Abbasi F., Mirzadeh H., Katbab A.A.* // *Polym. Int.* 2021. V. 50. P. 1279.
<https://doi.org/10.1002/pi.783>
22. *Kon'kova T.V., Gordienko M.G., Alekhina M.B., Men'Shutina N.V.* // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2014. V. 59. P. 1214.
<https://doi.org/10.1134/S0036023614110114>
23. *Dolinina E.S., Parfenyuk E.V.* // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2022. V. 67. P. 401.
<https://doi.org/10.1134/S0036023622030068>
24. *Cipriotti S.V., Naviglio D., Gallo M. et al.* // *Macromol. Symp.* 2020. V. 389. P. 84.
<https://doi.org/10.1002/masy.201900084>
25. *Pat. UA 27434.* 1994.
26. *Howell C.A., Mikhalovsky S.V., Markaryan E.N., Khorvanov A.V.* // *Scientific Reports.* 2019. V. 9. № 1. P. 5629.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-42176-z>
27. *Meshkov I.B., Mazhorova N.G., Zhemchugov P.V. et al.* // *INEOS Open.* 2019. V. 2. P. 140.
<https://doi.org/10.32931/io1920a>
28. *Protsak I.S., Morozov Y.M., Dong W. et al.* // *Nanoscale Res. Lett.* 2019. V. 14. P. 160.
<https://doi.org/10.1186/s11671-019-2982-2>
29. *Klopprogge J.T., Frost R.L.* // *Vibr. Spectrosc.* 2000. V. 23. P. 119.
[https://doi.org/10.1016/S0924-2031\(00\)00056-4](https://doi.org/10.1016/S0924-2031(00)00056-4)
30. *Faustova Z.V., Slizhov Y.G.* // *Inorg. Mater.* 2017. V. 53. P. 287.
<https://doi.org/10.1134/S0020168517030050>
31. *Skuredina A.A., Danilov M.R., Le-Deygen I.M., Kudryashova E.V.* // *Moscow University Chemistry Bulletin.* 2018. V. 73. P. 192.
<https://doi.org/10.3103/S0027131418040107>
32. *Ohta K.M., Fuji M., Takei T., Chikazawa M.* // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2005. V. 26. P. 87.
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2005.05.002>
33. *Nikolic V., Ilic D., Nikolic L. et al.* // *Savremene Tehnologije.* 2014. V. 3. P. 16.
<https://doi.org/10.5937/savteh1402016N>
34. *Kurczewska J., Schroeder G. Cent.* // *Eur. J. Chem.* 2011. V. 9. P. 41.
<https://doi.org/10.2478/s11532-010-0131-y>
35. *Wang J., Zhou Q., Song D. et al.* // *Sci. Technol.* 2015. V. 76. P. 501.
<https://doi.org/10.1007/s10971-015-3800-7>
36. *Catauro M., Naviglio D., Risoluti R. et al.* // *J. Therm. Anal. Calorim.* 2018. V. 133. P. 1085.
<https://doi.org/10.1007/s10973-018-7137-7>

FUNCTIONAL DESIGN OF PERORAL DELIVERY SYSTEMS BASED ON POLYMETHYLSILSESQUOXANE HYDROGELS FOR THE THERAPY OF IRON DEFICIENCY ANEMIA**P. D. Orlova^{a, b}, I. B. Meshkov^c, E. V. Latipov^d, S. G. Vasiliev^e,
A. A. Kalinina^c, A. M. Muzafarov^c, and I. M. Le-Deygen^{b, *}**^a*Lomonosov Moscow State University, Faculty of fundamental physico-chemical engineering, Moscow, 119991 Russia*^b*Lomonosov Moscow State University, Faculty of chemistry, Moscow, 119991 Russia*^c*Institute of synthetic polymer materials, Moscow, 117393 Russia*^d*Institute of nanotechnology electronics, Moscow, 115487 Russia*^e*Federal Research Center for Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry, Chernogolovka, 142432 Russia***e-mail i.m.deygen@gmail.com*

Anemia is a prevalent circulatory system illness that is severely harmful to patients. The development of novel oral delivery systems for iron compounds with enhanced biopharmaceutical properties is vital considering the severe side effects associated with oral medication use. We believe incorporating iron compounds to polymethylsilsesquioxane hydrogels is a promising approach. According to previously published materials, such a system should have great biocompatibility and a capacity for iron compounds, and it may be able to release contents into the intestine. This study investigated polymethylsilsesquioxane hydrogels with varying silicate unit concentrations. Potential iron-containing medicines were iron(III) chloride ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) and iron(II) D-gluconate. All hydrogels were found to have nearly 100% sorption activity for a saturated solution of $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.27 M) during the experiment, but only around 30% sorption capacity was found for a saturated solution of D-gluconate (0.24 M). A specific field of study was the distribution of iron atoms within hydrogels. It has been established that the largest regions devoid of iron atoms are observed in a hydrogel with a maximum quantity of inorganic units. The outcomes provide opportunities for the precise engineering of polymer matrix structures for iron compound delivery.

Keywords: iron deficiency anemia, hydrogels, drug delivery system