

**СОЗДАНИЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ И ИССЛЕДОВАНИЕ
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОФОРМОВАНИЯ
ДЛЯ ИНТЕГРАЦИИ МАНГИФЕРИНА В НАНОВОЛОКНА ПВС-ХИТОЗАН**

**THE DEVELOPMENT OF DELIVERY SYSTEM AND THE INVESTIGATION
OF THE TECHNOLOGICAL PARAMETERS OF ELECTROSPINNING
FOR THE INTEGRATION OF MANGIFERIN INTO PVA-CHITOSAN NANOFIBERS**

*ТХИ ХОНГ НЬУНГ ВУ, С.Н. МОРОЗКИНА, М.В. УСПЕНСКАЯ
THI HONG NHUNG VU, S.N. MOROZKINA, M.V. USPENSKAYA*

(Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия)

(ITMO University, St. Petersburg, Russia)

E-mail: vuhongnhungs@gmail.com; i_norik@mail.ru; mv_uspenskaya@mail.ru

Мангиферин, являясь природным антиоксидантом, эффективен при лечении многих серьезных заболеваний. Практическое применение мангиферина ограничено из-за его чрезвычайно низкой растворимости в воде. Интеграция мангиферина в биосовместимую и безопасную полимерную матрицу позволяет увеличить его биодоступность и обеспечить направленное действие. В исследовании впервые создана система доставки и изучены технологические параметры процесса электроформования нановолокна ПВС-хитозан, интегрированного с мангиферином.

Mangiferin, being a natural antioxidant, is effective in the treatment of many serious diseases. The practical use of mangiferin is limited due to its extremely low solubility in water. The integration of mangiferin into a biocompatible and safe polymer matrix makes it possible to increase its bioavailability and provide targeted action. In the study, a delivery system was developed and the technological parameters of the electrospinning process of PVA-chitosan nanofibers integrated with mangiferin were studied for the first time.

Ключевые слова: мангиферин, электроформование, ПВС, хитозан, нановолокна.

Keywords: Mangiferin, electrospinning, PVA, chitosan, nanofibers.

Введение

Создание систем доставки лекарственных средств, включающих биологически активные вещества – антиоксиданты, – важнейшая задача персонализированной медицины, что позволяет разработать лекарственные препараты для лечения различных заболеваний: от желудочно-кишечных расстройств до диабета и ожирения. Мангиферин – один из самых эффективных природных антиоксидантов, содержащийся

в ряде растений, в том числе, в листьях, коре, стеблях, кожуре фруктов и корнях манго [1...4]. Многочисленные исследования мангиферина проведены с момента его выделения из манго (*Mangifera indica L.*, семейство *Anacardisaceae*) в 1908 году. Ксантоноид, или, норатириол глюкозид, был идентифицирован как структура мангиферина [1], [2].

Мангиферин с момента его обнаружения используется как природное лекарство.

Растения с высоким содержанием мангиферина используются в народной медицине для лечения различных заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, инфекции, гипогликемию, ожоги, заболевания печени и рак [1], [4...8]. Согласно исследованиям *in vitro* и *in vivo*, мангиферин обладает многими биологическими свойствами, но до сих пор ему уделялось мало внимания, из-за его ограниченной растворимости в воде и низкой биодоступности [9...12].

Чтобы преодолеть существующие проблемы для практического использования мангиферина как лекарственного препарата, а именно: преодолеть ограничения, связанные с растворимостью мангиферина, и усилить действие препарата на пораженные клетки и органы, нами успешно разработана система доставки мангиферина на основе биосовместимой полимерной матрицы и получены нановолокна на основе ПВА/хитозан с мангиферин.

Для создания нановолокна ПВС-хитозан-мангиферин необходимо было определить влияние трех технологических параметров на процесс электроформования: расстояние между иглой и коллектором, скорость подачи раствора и напряжение.

Экспериментальная часть

Материалы и методы

В работе использовались поливиниловый спирт марки ПВС-16/1 (тех) с молекулярной массой 75 кДа, ГОСТ ТУ: ГОСТ 10779–78 и хитозан с молекулярной массой 200 кДа по ТУ 9289-067-00472124-03. Мангиферин ($C_{19}H_{18}O_{11}$) был приобретен у Gute Chemie-abcg, $\geq 98\%$, номер CAS 4773-96-0. Была использована трехкомпонентная система растворителей: дистиллированная вода, уксусная кислота 99,5% (ГОСТ 61-75) и этанол 98%.

Нановолокна из раствора ПВС/хитозан/мангиферин получали методом электроспиннинга на установке НАНОН-01А (МЕСС СО., LTD., Япония). Нановолокна для исследования получали при варьировании следующих параметров: расстояние между иглой и коллектором от 120 до 150 мм, скорости подачи раствора от 0,1 до 0,4 мл/ч и при напряжении между иглой и коллектором от 26 до 30 кВ.

Концентрации составляющих полимерной матрицы, определенные при исследовании водной композиции для получения нановолокон ПВС/хитозан/мангиферин, составляли: 4,0% ПВС, 3,0% хитозана, 0,5% мангиферина, 15% этанола и 45% уксусной кислоты. Все используемые концентрации выражены в процентах по массе (% мас./мас.).

Результаты

1. Расстояние между иглой и коллектором

При исследовании влияния расстояния между иглой и коллектором на средний диаметр волокна скорость подачи раствора и напряжение между иглой и коллектором были равны 0,2 мл/ч и 28 кВ соответственно. Расстояние между иглой и коллектором изменялось в пределах от 120 до 150 мм с шагом в 10 мм.

На рис. 1 представлены фотографии полученных волокон при изменении расстояния между иглой и коллектором 120...150 мм при различном увеличении и гистограмма диаметров полученных нановолокон. В табл. 1 представлены результаты расчета среднего диаметра полученных нановолокон при расстоянии между иглой и коллектором 120...150 мм.

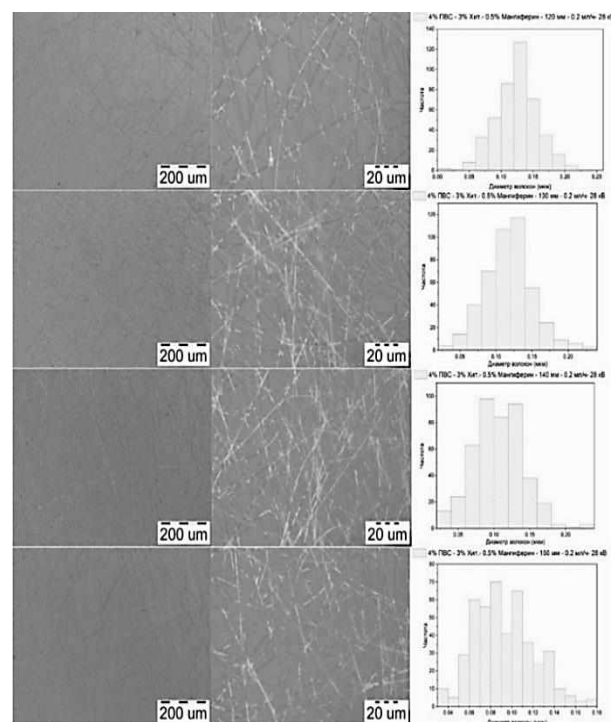


Рис. 1

Таблица 1

Расстояние между иглой и коллектором, мм	120	130	140	150
Средний диаметр волокон, нм	124	117	106	92
Стандартное отклонение	35	34	34	28

Таблица 2

Скорости подачи раствора, мл/ч	0,1	0,2	0,3	0,4
Средний диаметр волокна, нм	114	92	99	110
Стандартное отклонение	34	28	30	31

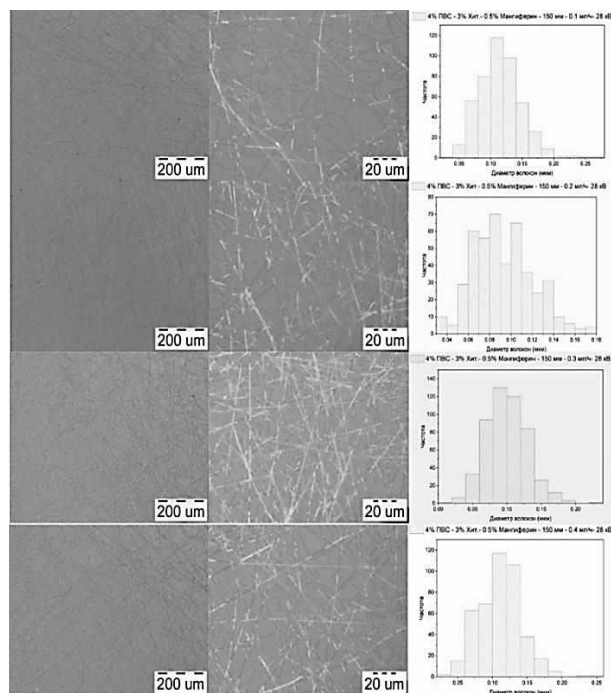


Рис. 2

Как видно из фотографий, изменение расстояния между иглой и коллектором не приводит к появлению дефектов, таких как капли, мостики и т.д. Анализ влияния расстояния между иглой и коллектором показывает, что при увеличении расстояния от 120 до 150 мм средний диаметр полученных нановолокон уменьшается со 130 до 90 нм.

2. Скорость подачи раствора

Исследование влияния скорости подачи раствора на средний диаметр нановолокон проводили при напряжении между иглой и коллектором, равном 28 кВ, расстоянии между иглой и коллектором – 150 мм и варьировании скорости подачи раствора в диапазоне 0,1...0,4 мл/ч. На рис. 2 представлены фотографии полученных нановолокон, а в табл. 2 представлены результаты расчета среднего диаметра при скорости подачи раствора 0,1...0,4 мл/ч.

Из анализа фотографий видно, что изменение скорости подачи раствора не приводит к появлению дефектов, и их морфология достаточно схожа.

Из анализа данных табл. 2 видно, что нановолокна с наименьшим диаметром были получены при скорости подачи раствора, равный 0,2 мл/ч.

3. Напряжение между иглой и коллектором

Электроформование растворов было исследовано при напряжении между иглой и коллектором от 26 до 30 кВ, при поддержании расстояния между иглой и коллектором, равного 150 мм, и скоростью подачи раствора 0,2 мл/ч. Фотографии полученных нановолокон и средний диаметр полученных нановолокон представлены на рис. 3 и в табл. 3 соответственно.

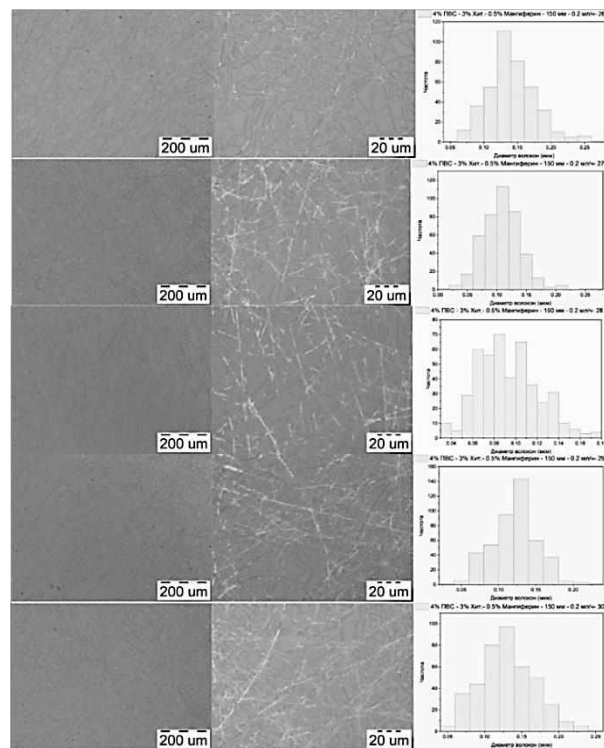


Рис. 3

Напряжения между иглой и коллектором, кВ	26	27	28	29	30
Средний диаметр волокна, нм	130	108	92	121	141
Стандартное отклонение	38	34	28	31	37

Анализ фотографий и данных таблицы показывает, что волокна во всем диапазоне изменения напряжения между иглой и коллектором не имеют дефектов, при этом минимальный средний диаметр волокон получается при напряжении 28 кВ.

ВЫВОДЫ

Нами впервые создана система доставки и успешно осуществлено изготовление нановолокон на основе ПВС и хитозана, интегрированных с мангиферином. Концентрации компонентов раствора подобраны следующие: 4,0% ПВС, 3,0% хитозана, 0,5% мангиферина, 45% уксусной кислоты и 15% этанола. Для получения нановолокон на основе ПВС/хитозан/мангиферин с минимальным средним диаметром оптимальные технологические параметры электроформования равны: расстояние между иглой и коллектором 150 мм, скорость подачи раствора 0,2 мл/ч и напряжение между иглой и коллектором 28 кВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bhatia V.K., Ramanathan J.D., Seshadri T.R. Constitution of Mangiferin // *Tetrahedron* – 1967. V.23. P. 1363...1368. doi:https://doi.org/10.1016/0040-4020(67)85090-7.
2. Bhatia V.K., Seshadri T.R. Synthesis of Mangiferin // *Tetrahedron Lett.* – 1968. V. 14. P.1741...1742. doi:10.1016/s0040-4039(01)99040-9.
3. Wiechowski W. Phytochemical and Pharmacological Investigations on Mangiferin// *Lotos.* – 1908. V.56.
4. Matkowski A., Kuś P., Góralaska E., Woźniak D. Mangiferin – a Bioactive Xanthonoid, Not Only from Mango and Not Just Antioxidant. // *Mini Rev Med*

Chem. – 2013. V.13. P.439...455. doi:10.2174/1389557511313030011.

5. Vyas A., Syeda K., Ahmad A., Padhye S., Sarkar F.H. Perspectives on Medicinal Properties of Mangiferin. *Mini Rev // Med Chem.* – 2012. V. 12. P.412...425, doi:10.2174/138955712800493870.

6. Stoilova I., Jirovetz L., Stoyanova A., Krastanov A., Gargova S., Ho L. Antioxidant Activity of the Polyphenol Mangiferin // *Electronic Journal of Environmental, Agricultural and Food Chemistry.* – 2008. V. 7. P. 2706...2716.

7. Mujawdiya P., Kapur S. Mangiferin: A Potential Natural Molecule for Management of Metabolic Syndrome // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2015. V. 7. P.9...13.

8. Bera S., Chaudhuri S., Dutta D. Assessment of Free-Radical Scavenging Activities of Mangiferin from *Curcuma Amada* Obtained by Non-Conventional Extraction Methods: A Comparative Study // *Indian Journal of Biotechnology.* – 2015. V. 14. P. 179...185.

9. Pal C.B.T., Jadeja G.C. Microwave-Assisted Extraction for Recovery of Polyphenolic Antioxidants from Ripe Mango (*Mangifera Indica* L.) Peel Using Lactic Acid/Sodium Acetate Deep Eutectic Mixtures // *Food Science and Technology International.* – 2019. V. 26. P. 78...92, doi:10.1177/1082013219870010.

10. W. Hui-xian W., Zhi-ping D., Jia-gang W., Q.L.L.X. Improvement in the Solubility of Mangiferin by HP-β-CD Inclusion с Chinese Traditional Patent Medicine. – 2008.

11. Sethiya N.K., Nahata A., Dixit V.K. Simultaneous Spectrofluorimetric Determination of Scopoletin and Mangiferin in a Methanolic Extract of *Cassia Tora* // *Asian Journal of Traditional Medicines.* – 2008. V.3. P. 224...229.

12. Morozkina S.N., Nhung Vu T.H., Generalova Y.E., Snetkov P.P., Uspenskaya M.V. Mangiferin as new potential anti-cancer agent and mangiferin-integrated polymer systems-a novel research direction // *Biomolecules.* – 2021. V. 11. № 1. P. 1...27, doi: 10.3390/biom11010079.

Поступила 01.08.22.