

BIOLOŠKI-AKTIVNA ANESTEZIJSKA VLAKNA

Petar Škundrić¹, Adela Medović², Mirjana Kostić¹, Miloš Janićijević³, Branko Milaković³

¹Tehnološko-metalurški fakultet, Beograd

²Viša tehnička škola, Beograd

³Medicinski fakultet, Beograd

Sadržaj - U ovom radu su prikazani rezultati dobijanja biološki-aktivnih vlakana sa anestezijskim dejstvom, hemisorpcijom prokainhlorida katjonizmenjivačkim poliakrilonitrilnim vlaknima. Postignuti nivo imobilizacije prokainhlorida dostiže 160 mg/g vlakna i u funkciji je koncentracije i pH vodenog rastvora prokainhlorida, statičkog jonoizmenjivačkog kapaciteta vlaknastog jonoizmenjivača i vremena trajanja reakcije. U radu je predstavljen i matematički model hemisorpcije prokainhlorida PAN vlaknima koji daje mogućnost optimizovanja parametara procesa hemisorpcije i izračunavanja koeficijenta difuzije prokainhlorida u vlakno.

1. UVOD

Biološki aktivna vlakna sa programiranim i prolongiranim otpuštanjem lekovitih preparata pripadaju eri savremenih biomedicinskih materijala koji mogu naći primenu u mnogim medicinskim terapijama. Naročito su pogodna u terapijama gde je neophodno održavati nivo leka u organizmu u dužem vremenskom intervalu, lečenju hroničnih oboljenja i postoperativnom periodu. [1-4, 6]

Lekoviti preparati se mogu za vlakno vezati fizičkim ili hemijskim vezama, u zavisnosti od vrste funkcionalnih grupa na vlaknu, odnosno lekovitom preparatu.

Biološki aktivna vlakna se najčešće dobijaju hemisorpcijom lekovitih preparata jonoizmenjivačkim vlaknima ili na drugi način aktiviranim vlaknastim sorbentima [3-9]. Bioaktivna vlakna koja se u određenoj formi, direktno koriste u medicinskim terapijama su: hirurška vata, gaza, zavoji i slični materijali sa kombinovanim antimikrobnim, hemostatičkim, anestetičkim ili drugim svojstvima, zatim bakteriocidni hirurški konac ili mreža, antitrombozne i hemostatičke proteze krvnih sudova, vlakana sa fermentativnom aktivnošću, vlaknasti implantati sa kontrolisanim otpuštanjem lekova i drugo.

Problem uklanjanja bola po prestaknu dejstva totalne anestezije je aktuelan problem u medicinskoj praksi. Vlaknasti materijali sa prolongiranim anestezijskim dejstvom mogli bi da zauzmu značajno mesto među hirurškim materijalom i uopšte u medicini i stomatologiji. Naša istraživanja predstavljena u ovom radu odnose se na dobijanje vlaknastog anestezijskog materijala sa prolongiranim dejstvom, na bazi jonoizmenjivačkih poliakrilonitrilnih vlakana (PAN) i prokainhlorida.

2. EKSPERIMENT

2.1 Materijal

- Jonoizmenjivačka poliakrilonitrilna vlakna, statičkog jonoizmenjivačkog kapaciteta 2,4; 2,7; 3,0 mmol/g, finoće 5 dtex

- Prokainhlorid, Mr 272,77, "Galenika", Beograd

2.2 Metode

UV spektrofotometrijska metoda

Količina sorbovanog biološki-aktivnog preparata određivana je UV spektralnom metodom. Ova metoda se zasniva na osobini molekula da apsorbuje elektromagnetno zračenje. Činjenica da je intenzitet apsorpcije zračenja upravo proporcionalan koncentraciji ispitivane supstance sa uspehom je iskorišćena u ovom radu. UV spektri su snimani na spektrofotometru Shimadzu UV-Visible Recording Spektrofotometre, UV-260, u intervalu talasnih dužina 200-400 nm, odnosno u bliskoj ili kvarcnoj UV oblasti.

Skenirajuća elektronska mikroskopija

Morfološke karakteristike dobijenog vlaknastog depoa prokainhlorida proučavane su skenirajućom elektronskom mikroskopijom (JEOL JSM-T 20 i JEOL JSM-35)

2.3 Postupak dobijanja vlakana sa anestezijskom aktivnošću

Vlaknasti kompleksi katjonizmenjivačko vlakno — biološki-aktivni preparat obrazovani su u statičkim uslovima, potapanjem određene količine vlakana u rastvor preparata zadate koncentracije uz povremeno mućkanje. Sorbovana količina biološki-aktivnog preparata određivana je snimanjem UV spektara rastvora iz kog se vrši hemisorpcija, u predviđenim vremenskim intervalima. Na ovaj način proučavana je i kinetika same reakcije hemisorpcije. Intenzitet karakterističnog apsorpcionog maksimuma za prokainhlorid se u toku vremena smanjuje, što ukazuje na smanjenje koncentracije preparata u rastvoru. Očitavanjem apsorpcije i korišćenjem kalibracionog dijagrama, formiranog na bazi spektara različitih koncentracija prokainhlorida, izračunava se količina preparata koju je vlakno vezalo.

3. REZULTATI I DISKUSIJA

Aktivne grupe jonoizmenjivačkih PAN vlakana (COO-) pogodan su supstrat za vezivanje prokainhlorida s obzirom da on u svojoj strukturi poseduje tercijernu amino grupu, koja se u kiseloj sredini protonuje i postaje sposobna za jonsku izmenu.

Intenzitet hemisorpcije prokainhlorida jonoizmenjivačkim PAN vlaknima proučavan je u zavisnosti od koncentracije vodenog rastvora prokainhlorida i vrednosti jonoizmenjivačkog kapaciteta katjonizmenjivačkog vlakna.

Rezultati vezane količine prokainhlorida hemisorpcijom jonoizmenjivačkim PAN vlaknima, u zavisnosti od navedenih uslova prikazani su u tabelama 1-2.

Tabela 1. Uticaj koncentracije rastvora prokainhlorida na količinu hemisorbovanog preparata

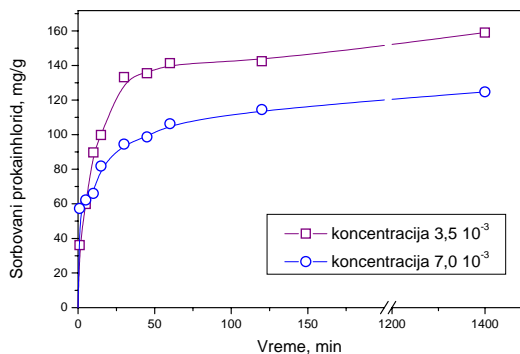
Vlakno	Koncentrac. [mol \cdot dm $^{-3}$]	Sorbovana količina, mg/g vlakna
PAN-SI SJK 2,4 mmol/g	$7 \cdot 10^{-3}$	124,6
PAN-SI SJK 3,5 mmol/g	$3,5 \cdot 10^{-3}$	159,3

Tabela 2. Uticaj statičkog jonoizmenjivačkog kapaciteta vlakana na intenzitet hemisorpcije prokainhlorida iz rastvora koncentracije $3,5 \cdot 10^{-3}$

Vlakno	SJK, [mmol \cdot g $^{-3}$]	Sorbovana količina, mg/g vlakna
PAN-SI	2,4	159,3
	2,7	160,0
	3,0	162,3

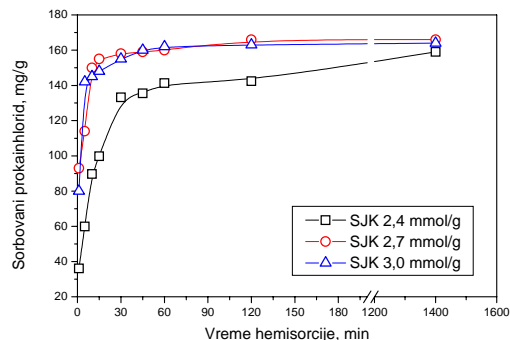
Kinetičke krive hemisorpcije prokainhlorida predstavljene su na slikama 1 i 2.

Rezultati ispitivanja uticaja koncentracije rastvora prokainhlorida na intenzitet hemisorpcije i količinu vezanog prokainhlorida katjonizmenjivačkim vlaknima, prikazani u tabeli 1 i na slici 1, pokazali su da je hemisorpcija intenzivnija iz nižih koncentracija. Takođe, količina vezanog prokainhlorida vlaknastim sorbentom je pri nižim koncentracijama veća.



Slika 1. Kinetičke krive hemisorpcije prokainhlorida iz vodenih rastvora različite koncentracije, PAN-SI vlaknima

Proučavajući hemisorpciju prokainhlorida jonoizmenjivačkim PAN-SI vlaknima različitog jonoizmenjivačkog kapaciteta utvrđeno je da vlakna sa većim jonoizmenjivačkim kapacitetom imaju veću sposobnost hemisorpcije, pri čemu se najveća količina anestetika veže za vlakno već u prvih 30 min sorpcije, kako je prikazano na slici 2.



Slika 2. Kinetika hemisorpcije prokainhlorida PAN-SI vlaknima različitog SJK

Intenzivno sorbovanje prokainhlorida PAN-SI vlaknima u prvih 30 minuta može se objasniti kinetičkim karakteristikama jonske izmene između anestetika i vlaknastog sorbenta. Pretpostavka je da dolazi do vezivanja prokainhlorida po celoj masi vlakna, dok na površini vlakna mogu biti zadržani neki aglomerati prokainhlorida, što se uočava na elektronskom snimku dobijenog anestezijskog vlakna, slika 3.



Slika 3. Elektron-mikroskopski snimak anestezijskog vlakna

4. MODELOVANJE PROCESA HEMISORPCIJE

Difuzioni procesi u vlaknima mogu se aproksimirati prenosom mase u vrlo dugačka valjkasta tela poluprečnika (r), za koje Fikova jednačina u cilindričnim koordinatama glasi:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial r^2} + \frac{1}{r} D \frac{\partial c}{\partial r}$$

gde je: c - koncentracija reaktanta (prokainhlorid, insulin) u tački r u trenutku vremena t , odnosno $c=f(r,t)$; D - koeficijent difuzije reaktanta u vlakno.

Jednačine koje opisuju bilans promene koncentracije prokainhlorida u vlaknu i rastvoru tokom vremena date su izrazima (1) i (2).

➤ Bilans za vlakno:

$$\frac{\partial \Delta c_f}{\partial t} = D_e \frac{1}{r} \cdot \frac{\partial}{\partial r} \left[r \frac{\partial \Delta c_f}{\partial r} \right] \dots (1)$$

➤ Bilans za rastvor:

$$V_r \frac{d\Delta c_r}{dt} = NP_c \left[-D_e \frac{\partial \Delta c_f}{\partial r} \Big|_{r=R} \right] \dots (2)$$

c_f - koncentracija prokainhlorida na vlaknu, c_r - koncentracija prokainhlorida u rastvoru, V_r - zapremina rastvora, D_e - koeficijent difuzije, r - prečnik vlakna, N - broj vlakana, H - visina vlakna, P - površina vlakna i rastvora, c_o - ravnotežna koncentracija insulina.

Granični uslovi za hemisorpciju:

- 1) $r = 0$ $t = 0$ $c_f = 0$
- 2) $r = R$ $t = 0$ $c_f = c_{R0}$
- 3) $r = R$ t $c_f = c_R = f(t)$

Rešavanje jednačina 1 i 2 moguće je Furijeovim raslojavanjem promenljivih:

$$\Delta c_f = x(t) \cdot y(r)$$

$$c_f = c_o + \left\{ \begin{array}{l} c_1 \left[1 - \frac{(ra)^2}{4} + \frac{(ra)^4}{64} - \frac{(ra)^6}{2304} \right] + \\ c_2 \left[\frac{(ra)^2}{4} - \frac{(ra)^4}{64} \left(1 + \frac{1}{2} \right) + \frac{(ra)^6}{2304} \left(1 + \frac{1}{2} + \frac{1}{3} \right) \right] \end{array} \right\} e^{-\lambda^2 t}$$

$$y \frac{\partial x}{\partial t} = D_e x \frac{\partial^2 y}{\partial r^2} + \frac{1}{r} D_e x \frac{\partial y}{\partial r}$$

$$\frac{1}{x} \frac{\partial x}{\partial t} = D_e \frac{1}{y} \frac{\partial^2 y}{\partial r^2} + \frac{1}{r} D_e \frac{1}{y} \frac{\partial y}{\partial r} = -\lambda^2$$

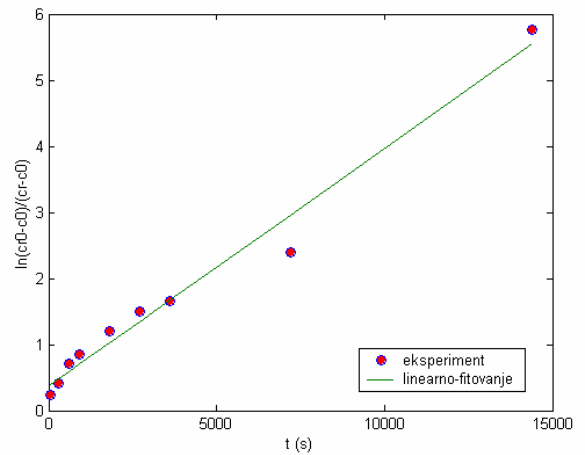
i Beselovim funkcijama. Konačna rešenja jednačina 1 i 2 imaju oblik:

$$V_R \frac{(C_{R0} - C_o)}{N \cdot P} = \frac{1}{2} R (C_2 - C_1) + \frac{1}{16} R^3 a^2 \left(C_1 - \frac{3}{2} C_2 \right) + \frac{1}{384} R^5 a^4 \left(C_2 \left(1 + \frac{1}{2} + \frac{1}{3} \right) - C_1 \right) + \dots$$

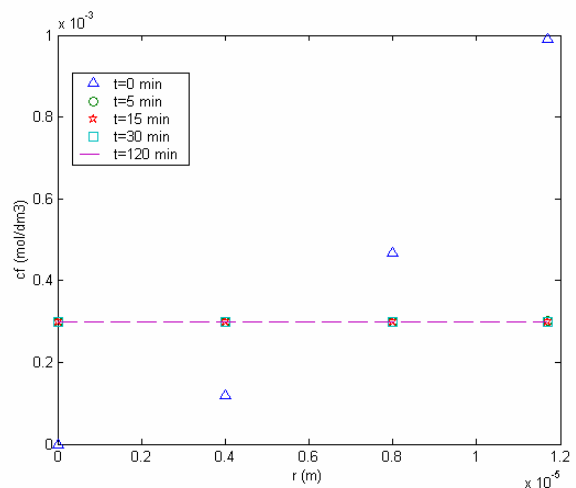
Na slikama 4 i 5 prikazani su grafici koji modeluju eksperimentalne rezultate. Prava na slici 4 predstavlja linearizaciju promene koncentracije prokainhlorida u zavisnosti od vremena hemisorpcije i na osnovu koje se može odrediti koeficijent difuzije.

Na slici 5 prikazan je profil popunjenosti vlakna prokainhloridom preko promene koncentracije prokainhlorida po prečniku vlakna.

Na osnovu matematičkog modela izračunat je koeficijent difuzije molekula prokainhlorida u vlakno i on iznosi $D_{exp} = 1,2297 \cdot 10^{-11} \text{ cm}^2/\text{s}$. Imajući u vidu veličinu molekula prokainhlorida, dobijena je očekivana vrednost koeficijenta difuzije, obzirom da je koeficijent difuzije vode u PAN vlakno iznosi $1,0-1,5 \cdot 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$ [10].



Slika 4. Linearizacija eksperimentalnih rezultata: zavisnost koncentracije prokainhlorida od vremena hemisorpcije.



Slika 5. Promena koncentracije prokainhlorida po prečniku vlakna

5. ZAKLJUČAK

Rezultati istraživanja su pokazali da je moguće dobiti biološko aktivni kompleks katjonizmenjivačko vlakno – prokainhlorid. Hemisorpcija prokainhlorida vlaknastim kjonizmenjivačima protiče intenzivno u uslovima ovog eksperimenta.

Postignuti nivo imobilizacije prokainhlorida dostiže 162,3 mg/g vlakna i u funkciji je koncentracije i pH vodenog rastvora prokainhlorida, statičkog jonoizmenjivačkog kapaciteta vlaknastog jonoizmenjivača i vremena trajanja reakcije.

Na osnovu razvijenog matematičkog modela izračunat je koeficijent difuzije prokainhlorida u vlakno, koji iznosi $D_{exp} = 1,2297 \cdot 10^{-11} \text{ cm}^2/\text{s}$.

LITERATURA

- [1] M. Vuorio, J. A. Manzanares, L. Murtoimaki, J. Hirvonen, T. Kankkunen, K. Kontturi, "Ion-exchange fibers and drugs: a transient study", *Journal of Controlled Release*, vol. 91, pp. 439–448, 2003.

- [2] T. Jaskari, M. Vuorio, K. Kontturi, J. A. Manzanares, J. Hirvonen, "Ion-exchange fibers and drugs: an equilibrium study, *J Control. Release*, vol.70(1-2), pp. 219-29, Jan, 2001.
- [3] P. Skundric, A. Medovic, M. Kostic, "Fibrous systems with programmed biological-activity and their application in medical practice", *Autex Research Journal*, vol.2, No. 2, 2002.
- [4] P. Skundric, A. Medovic, M. Kostic, " Alginate Fibers with programmed biological activity " (in Serbian), *Hemijaska vlakna*, vol. 40(1-4), pp. 3-7, 2000.
- [5] A. Medovic, P. Skundric, M. Kostic., "Kinetics of Obtaining the Biologically-Activated Fibres with Anaesthetic Activity" (in Serbian), *Hemijaska vlakna*, vol.39(1-4), pp. 14-19, 1999.
- [6] A. Medović, Magistarska teza, TMF Beograd, 1998.
- [7] A. Medović, P.Škundrić, M. Kostić , "Kinetics of Obtaining the Biologically-activated Fibres with Anesthetic Activity", *1st International Conference of Chemical Societies of the South-East European Countries*, Halkidiki, Greece, *Book of Abstracts*, vol. I, PO 326, June 1-4 , 1998.
- [8] P. Škundrić, A. Medović, M. Kostić, R. Jovanović, B. Popović, *Hemijaska vlakna*, No. 36, vol. 1-4, s. 37-47, 1996.
- [9] P. Škundrić, M. Kostić, R. Jovanović, A. Lobova, V. Jačović, P. Đorđević, N. Januz, *Khim. Volokna*, No.6, pp. 13-15, 1995.
- [10] E. Bormashenko, A. Sheshnev, R. Pogreb, S. Sutovski et al., "Study of Water Diffusion in Polyacrylonitrile Using IR Fiber optic Evanescent Wave Spectroscopy", *Polymer for Advanced technologies*, vol. 13, pp. 1039-1045, 2002.

Abstract - This paper presents the results of obtaining biologically active fibers with anesthetically activity by chemisorption of procaine hydrochloride with cation-exchange poly(acrylonitrile) PAN fiber. The level of procaine hydrochloride bonded by fibers reaches 160 mg of procaine hydrochloride per 1 g of fiber. On the basis of experimental results a mathematical model that would suggest optimization of chemisorption parameters and calculate the diffusion coefficient of procaine hydrochloride into fiber, has been developed and presented in this paper.

BIOLOGICALLY ACTIVATED ANESTHETICAL FIBRES

Petar Škundrić, Adela Medović, Mirjana Kostić,
Miloš Janićijević, Branko Milaković