

*Олена Іщенко***ПЛІВКИ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ НА ОСНОВІ ПОЛІСАХАРИДІВ**

Актуальність теми дослідження визначається необхідністю розробки сучасної вітчизняної технології створення біоактивних полімерних матеріалів для трансдермальних систем та надання їм комплексу властивостей, зокрема знеболювальних та антимікробних. Дослідження набувають актуальності також з урахуванням того, що склади плівок на основі полісахаридів мають певні переваги. Також доступна вітчизняна первинна сировина для їх одержання.

Постановка проблеми. Встановити можливість та особливості одержання плівок медичного призначення на основі хітозану та крохмалю.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Були розглянуті останні публікації у відкритому доступі стосовно полімерних матеріалів, які використовують для одержання сучасних лікарських засобів, таких як плівки, губки, гелі з антисептичними та фунгіцидними властивостями.

Виділення недосліджених частин загальної проблеми. Технології одержання плівки на основі композиції хітозану та крохмалю з покращеними фізико-механічними властивостями.

Постановка завдання. Розробити технологію та композиції для одержання плівок на основі полісахаридів, а саме: хітозану, розчиненого в 5 %-вій молочній кислоті, та крохмалю з різними масовими частками, дослідити одержані плівки, встановити придатність цих матеріалів для застосування як плівок медичного призначення.

Виклад основного матеріалу. Встановлено, що полімерна композиція на основі хітозану та крохмалю, за другим способом підготовки, мають покращені фізико-механічні властивості, розривна напруга зростає з 0,38 до 1,64 МПа. Встановлено, що процес термостабілізації та збільшення вмісту крохмалю впливають на сорбційні властивості плівок, які поступово змінюються від 300 до 110 %, і це дає можливість регулювати кінетику вивільнення.

Висновки відповідно до статті. У результаті проведених досліджень встановлено, що запропонована технологія та рецептурний склад плівок на основі полісахаридів може бути застосовано для одержання плівок медичного призначення. Процесом термостабілізації та вмістом крохмалю можна регулювати сорбційні властивості плівок і це впливає на кінетику вивільнення лікарського препарату.

Ключові слова: полісахариди; крохмаль; полівініловий спирт; молочна кислота; хітозан; медичні плівки.

Рис.: 6. Бібл.: 16.

Актуальність теми дослідження. Асортимент полімерів як природного, так і синтетичного походження постійно розширюється, але тільки деякі з них використовуються для виготовлення матеріалів медичного призначення. Оскільки більшість полімерів мають не тільки формуючі, але й біологічно активні властивості, пролонговану дію, біодоступність низькорозчинних сполук, це визначає можливість розробки лікарських засобів на основі полімерів різної природи та структури [1].

Актуальність теми визначається необхідністю розробки сучасної вітчизняної технології створення біоактивних полімерних матеріалів для трансдермальних систем та надання їм комплексу властивостей, таких як знеболювальні та антимікробні. Дослідження набувають актуальності також з урахуванням того, що плівкові матеріали на основі полісахаридів мають певні переваги, такі як наявність певних функціональних груп, які забезпечують можливість утворення зв'язків різної міцності між полімером-носієм і лікарським препаратом, що дає можливість регулювати активність і стабільність зв'язаної речовини та швидкість її дифузії [2]. Також доступна вітчизняна первинна сировина для їх одержання.

Постановка проблеми. Протигрибкові й антимікробні властивості хітозану обумовлені його полікатионною природою [3]. Антимікробні властивості хітозану залежать від багатьох факторів, зокрема від типу хітозану, його молекулярної маси, рН і концентрації розчину. Однак плівки на основі чистого хітозану не мають необхідних механічних властивостей та водостійкості. Тому правильно підібрана технологія одержання плівок на основі суміші гідрофільних полімерів є вирішенням цієї проблеми.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Питання направленої доставки активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) до ураженої шкіри вивчається лікарями, біологами, фармацевтами, хіміками. Направлена доставка АФІ вирішує медичні та економічні проблеми, знижує побічні ефекти від АФІ, скорочуються терапевтичні дози препаратів.

Останнім часом особливу увагу приділяють розробкам трансдермальних терапевтичних систем — перспективних полімерних форм введення АФІ. Вони являють собою альтернативний спосіб застосування тих ліків, які не можуть бути введені в організм пацієн-

та іншим шляхом, або інше введення є менш ефективним. Фізичні та хімічні властивості трансдермальних систем доставки забезпечують безперервне дозування лікарських речовин протягом тривалого часу [4].

Для створення відповідної основи матричної трансдермальної терапевтичної системи у фармацевтичній технології застосовуються різноманітні полімери як природного, так і синтетичного походження [5]. Так, до найпоширеніших природних полімерів можна віднести крохмаль, клітковину, желатин, білки, природні смоли, колаген, альгірати та ін.; до синтетичних – поліетиленоксиди, пропіленгліколь, полівініловий спирт, ПВП, синтетичні смоли та ін. [6]. Слід зауважити, що використання природних полімерів не забезпечує достатньої механічної міцності.

У полімери за допомогою особливої технології вводяться АФІ. В'язкі полімерні композиції є «депо» для АФІ, з якого по мірі набрякання полімеру ліки вивільнюються в зовнішнє середовище. Вибір матеріалів для одержання виробів медичного призначення ґрунтується на можливості гелеутворення обраних полімерів, їхньої здатності утворювати в'язкі стабільні системи, дозволі на використання в медицині та додаткових лікувальних властивостях [7].

Полісахариди поліфункціональні природні полімери, які ідеально підходять для модифікації. Полісахариди можуть бути позитивно зарядженими (хітозан) або негативно зарядженими (альгірат, гепарин, гіалуронова кислота, пектин тощо), що є важливим для їх застосування. На відміну від білків та нуклеїнових кислот, вони можуть утворювати розгалужені структури. Хімічно модифіковані полісахариди можуть бути застосовані в доставці ліків, інженерії тканин, транспортуванні генів тощо [8].

Хітозан має антибактеріальні, протигрибкові та антивірусні властивості. Завдяки позитивному заряду в нейтральних середовищах хітозан має біоадгезивний і бактерицидний ефект і сприяє загоєнню ран, поглинає біологічні рідини й допомагає регенерації тканин [9].

Механізм дії хітозану досі не вивчений повністю, найбільш прийнятний механізм заснований на електростатичних взаємодіях між позитивно зарядженим хітозаном та негативно зарядженою мембраною мікроорганізмів [10]. Однак існують інші механізми дії, такі як взаємодія з ДНК або утворення комплексів з іонами металів [11]. На антимікробну активність хітозану сильно впливають структурні характеристики, такі як молекулярна маса або ступінь деацетилювання, і такі умови навколишнього середовища, як рН, температура або іонна сила [12].

Для контролю як механічних, так і хімічних властивостей різних матеріалів на основі хітозану використовують здатність цього полісахариду до формування комплексів електростатичними силами, фізичними або хімічними зшиваннями. В обзорній публікації [7] розглянуто гідрогелі зі спеціальними властивостями та застосуваннями, які виготовляли із суміші хітозану з іншими природними полімерами, такими як альгірати, целюлоза, колаген і желатин.

Прикладом фізичної модифікації полімерів є створення полімерних покриттів для ран та опіків. У вигляді гелів, плівок, пластин і порошоків їх отримують із суміші полімерів, іноді з різною термодинамічною сумісністю. Перевага таких матеріалів полягає в можливості зміни складу і структури у широкому діапазоні, що дає можливість регулювати властивості полімерної матриці та рівень біологічної активності [13].

Ще один полісахарид – крохмаль, який утворюється великою кількістю ланок глюкози, пов'язаних глікозидними зв'язками. Крохмаль - це високогідрофільний полімер, який складається з лінійної амілози та сильно розгалуженого амілопектину. [14]. Однак його механічні показники погані, тому для подолання цього обмеження зазвичай його змішують з іншими біополімерами, такими як хітозан [15].

TECHNICAL SCIENCES AND TECHNOLOGIES

Полівініловий спирт - це водорозчинний полімер, який отримують гідролізом полівінілацетату, ступінь гідролізу та ступінь полімеризації визначають фізичні властивості полімеру. Завдяки нетоксичній природі його застосовують у фармацевтичних та офтальмологічних виробках, як агент, що змінює в'язкість. Він також використовується в препаратах для пролонгації вивільнення лікарських речовин [16].

Виділення недосліджених частин загальної проблеми. Недоліком хітозану є крихкість і зміна структури при стерилізації різними методами, включаючи радіаційний. З метою поліпшення властивостей і розширення області застосування хітозану розробляють різні способи його хімічної модифікації та нові технологічні прийоми його переробки.

Постановка завдання (цілей статті). Мета цього дослідження – одержання плівки з покращеними фізико-механічними властивостями на основі композиції хітозану, кукурудзяного крохмалю та встановити вплив технології одержання на властивості матеріалу. Дослідження впливу складу та умов підготовки формувального розчину на фізико-механічні властивості плівки. Встановити, як процес термостабілізації впливає на сорбційні властивості плівок.

Виклад основного матеріалу. У роботі досліджували композиції на основі розчинів хітозану в молочній кислоті, крохмалю з додаванням полівінілового спирту для одержання плівок, придатних для використання в медицині.

Для одержання біосумісних плівок використовували хітозан CAS № 9012-76-4, кукурудзяний крохмаль CAS № 9005-25-8, гліцерин, полівініловий спирт ПВС марки 16/1 (масова частка ацетатних груп, не більше за 0,9-1,7 %). Полімерні плівки формували методом поливу, формувальний розчин наносили на поліпропіленову поверхню та сушили плівку при 40 °С протягом 24 год (рис. 1).

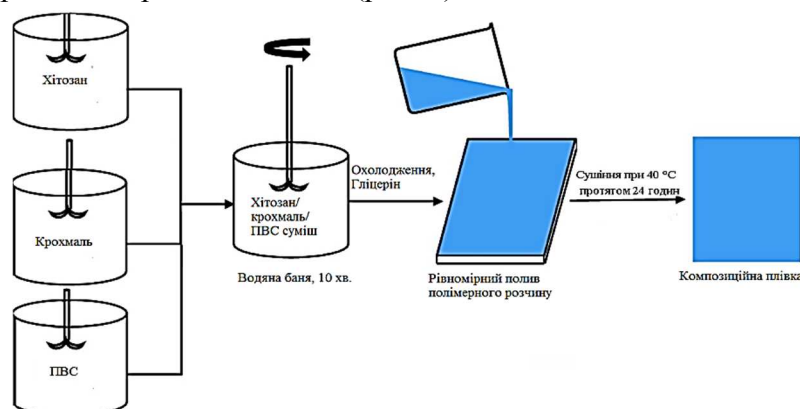


Рис. 1. Схема одержання плівки медичного призначення методом поливу на основі полісахаридів

Як пластифікатор використовували гліцерин. Завершальною стадією отримання водонерозчинних хітозановмісних плівок є їх термостабілізація при температурі 75 °С протягом 1, 2, 3 годин. Товщина отриманих плівок 0,22–0,24 мм.

Готували 2,5 % розчин хітозану у 5 % молочній кислоті та окремо 10 % водний колоїдний розчин крохмалю. За першим способом – змішували підготовлені розчини у співвідношеннях (1:3, 1:1, 3:1 мас.ч.). За другим способом – розчини змішували в тих же співвідношеннях і витримували на водянній бані 10 хвилин.

Плівки, які були отримані за двома способами, були крихкими й розчинялись у воді. Тому в подальшому дослідженні додавали в суміш 2 мас.% полівінілового спирту (ПВС) та 1 мас.% гліцерину.

У роботі досліджували реологічні характеристики розчинів, сорбційні, фізико-механічні властивості, мікроскопічні структури плівок.

Проводили реологічні дослідження методом капілярної віскозиметрії (діаметр капіляра – 0,73 мм). На рисунках 2, 3 наведено графіки залежностей питомої та відносної в'язкостей розчинів полімерів від вмісту крохмалю в композиції, які готували за 2 способами.

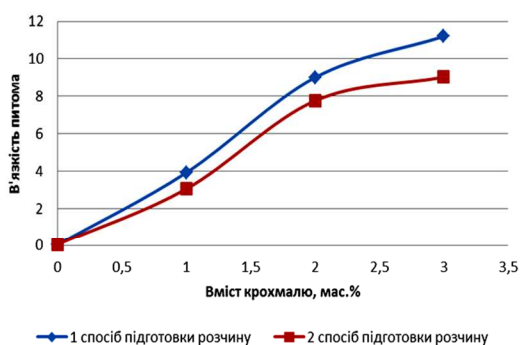


Рис. 2. Залежність питомої в'язкості від концентрації крохмалю

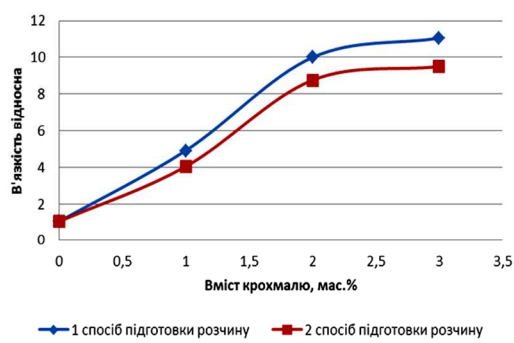


Рис. 3. Залежність відносної в'язкості від концентрації крохмалю

Встановлено, що за другим методом приготування всі показники в'язкості менші, ніж за першим методом. На рис. 4 представлено залежності сорбційної здатності плівок відносно дистильованої води від вмісту крохмалю та часу термостабілізації.

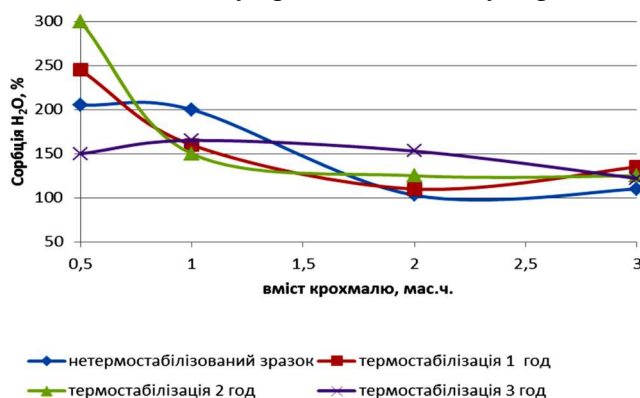


Рис. 4. Вплив вмісту крохмалю на сорбційні властивості пліткових матеріалів

Було встановлено, що зі збільшенням вмісту крохмалю сорбційна здатність плівок поступово зменшуються від 300 до 110%.

Час термостабілізації змінює сорбційні властивості плівок на основі хітозану з різним вмістом крохмалю. Це дає можливість регулювати кінетику вивільнення лікарських препаратів та впливати на розчинність плівок залежно від терміну їх експлуатації.

Такі сорбційні характеристики матеріалів, ймовірно, свідчать про одночасне протікання релаксаційного упорядкування надмолекулярної структури полімерів, що призводить до їх локальної кристалізації. Термофіксація сприяє ущільненню структури плівки, посиленню міжмолекулярних взаємодій і змін у будові хітозанового компонента, що призводить до втрати розчинності матеріалу у воді при кімнатній температурі.

Фізико-механічні показники досліджували лише для зразків з вмістом ПВС у складі (рис. 5).

Виявили, що зі збільшенням вмісту крохмалю розривна напруга зростає з 0,38 до 1,64 МПа, а відносне подовження максимальне в композиції при співвідношенні компонентів 3:1. Подальше збільшення вмісту крохмалю призводить до зменшення відносного подовження плівок.

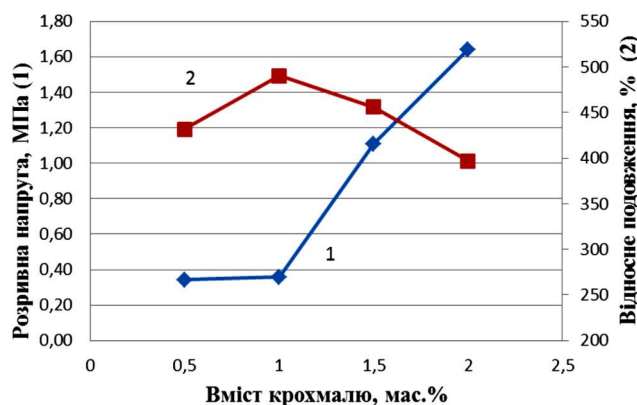
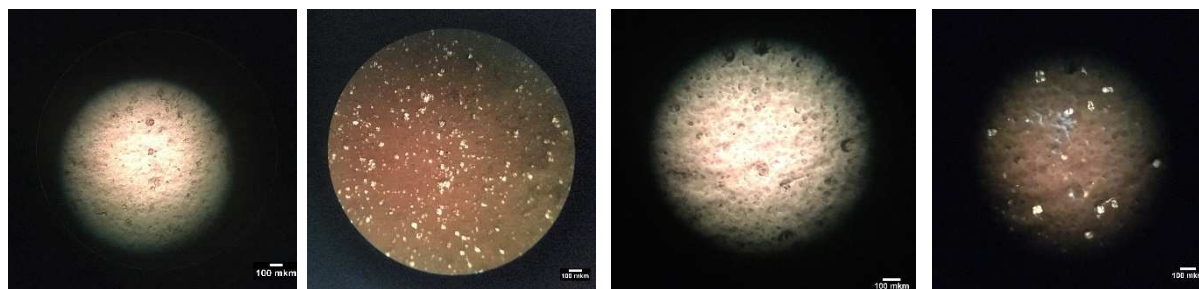


Рис. 5. Фізико-механічні властивості плівок залежно від вмісту крохмалю

У роботі досліджена структура плівок на основі хітозану та крохмалю, що вміщують пластифікатор гліцерин. Як імерсійну рідину використовували люголь. Мікрофотографії плівок в поляризованому світлі (поляроїди схрещені) представлені на рис. 6, б, в, г. З мікрофотографій видно, що структура плівок відрізняється залежно від способу підготовки розчину.



а Хітозан/Крохмаль (3:1) за 1 способом (б) Хітозан/Крохмаль (3:1) за 2 способом (г)
у поляризованому світлі у поляризованому світлі

Рис. 6. Мікрофотографії плівок на основі полісахаридів

Мікроскопічними дослідженнями було встановлено, що плівки мають однорідну структуру, але зразки плівок, які виготовлені за 2 способом (рис. 6 в, г), показали кращі результати. На мікрофотографіях у поляризованому світлі за 1 (рис. 6, б, г), способом підготовки плівок спостерігається наявність більшої кількості крохмальних зерен, що пов'язано з відсутністю деструкції крохмалю в розчині з хітозаном та молочною кислотою.

Плівка, одержана з таких розчинів, має характерну сітчасту структуру, в якій краплі полімеру оточені тонкими прошарками розчинника. Зі збільшенням вмісту крохмалю відносна питома в'язкість зростає, але за другим способом відбувається деструкція крохмалю в молочній кислоті, тому в'язкість знижується. Очевидно, утворення такої структури (2 спосіб) у розчині та призводить до зменшення його в'язкості. Плівки отримані за 2 способом більш еластичні, та рівномірні за своєю структурою.

Висновки відповідно до статті. У роботі досліджено одержання плівок на основі композиції біосумісних полімерів із покращеними фізико-механічними властивостями. Плівки на основі чистого хітозану та композицій хітозан/крохмаль не мають потрібних механічних властивостей та водостійкості, тому досліджували вплив різних способів підготовки розчинів композицій полімерів та процесу термостабілізації на властивості плівок. За другим способом плівки мають покращені фізико-механічні властивості, їх розривна напруга зростає з 0,38 до 1,64 МПа, вони еластичні та рівномірні за своєю структурою. Встановлено, що процес термостабілізації, з одного боку, та збільшення

вмісту крохмалю, з іншого боку, впливають на сорбційну здатність плівок, яка поступово зменшується від 300 до 110 %, що дає можливість регулювати кінетику вивільнення АФІ. Плівки на основі композиції хітозан/крохмаль (3:1) показали покращені фізико-механічні властивості та сорбційні характеристики на рівні 150 %.

Список використаних джерел

1. Habib W, Khankari R, Hontz J. Fast-dissolving drug delivery systems, critical review in therapeutics. *Drug Carrier Syst.* 2000. Vol. 17. P. 61–72.
2. Krajewska B. Application of chitin- and chitosan-based materials for enzyme immobilizations: a review. *Enzyme and Microbial Technology.* 2004. Vol. 35. P. 126–139.
3. Joshi M., Wased Ali S., Purwar R., Rajendran S. Eco-friendly antimicrobial finishing of textiles using bioactive agents based on natural products. *Indian Journal of Fibre and Textile.* 2009. Vol. 34, № 9. P. 295–304.
4. Cumpstey I. Chemical Modification of Polysaccharides. International scholarly research notices. 2013.:41767. ISRN Org. Chem. 2013. doi: 10.1155/2013/417672.
5. Кравченко И. А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов. Одесса: Астропринт, 2001. 166 с.
6. Leila N. Hassani, Frederic Hendra, Kawthar Bouchemal. Auto-associative amphiphilic polysaccharides as drug delivery systems. *Drug Discov Today.* 2012. № 17, № 11/12. P. 608–614.
7. Wu T., Li Y., Lee D. S. Chitosan-based composite hydrogels for biomedical applications. *Macromolecular Research.* 2017. Т. 25, № 6. P. 480–488.
8. Joseph F. P.J., Arun K. J., Navas A. A., Irene J. Biomedical Applications of Polymers - An Overview. *Curr Trends Biomedical Eng & Biosci.* 2018. № 15(2). P. 55–59.
9. Sogias I. A., Williams A. C., Khutoryanskiy V. V. Why is chitosan mucoadhesive? *Biomacromolecules.* 2008. Т. 9, № 7. С. 1837–1842.
10. Tang H., Zhang P., Kieft T.L., Ryan S. J., Baker S. M., Wiesmann W. P.; Rogelj S. Antibacterial action of a novel functionalized chitosan-arginine against gram-negative bacteria. *Acta Biomater.* 2010. Vol. 6. P. 62–71.
11. Raafat D., von Bargaen, K., Haas A., Sahl H. G. Insights into the mode of action of chitosan as an antibacterial compound. *Appl. Environ. Microbiol.* 2008. Vol. 74. P. 64–73.
12. Muñoz-Bonilla A., Cerrada M. L., Fernández-García M. Antimicrobial activity of chitosan in food, agriculture and biomedicine. In *Polymeric Materials with Antimicrobial Activity* / Eds. Muñoz-Bonilla A., Cerrada M. L., Fernández-García M. *Royal Society of Chemistry*: Cambridge, UK, 2013. P. 22–54.
13. Карпенко О. С., Демченко І. Б. Біологічно активні полімерні системи з лікарськими речовинами. *Полімерний журнал.* 2013. № 35 (4). С. 333-342.
14. Cazón P., Velazquez G., Ramírez J. A., Vázquez M. Polysaccharide-based films and coatings for food packaging: A review. *Food Hydrocoll.* 2017. Vol. 68. P.136–148.
15. The Antibacterial Activity of Chitosan Products Blended with Monoterpenes and Their Biofilms against Plant Pathogenic Bacteria Mohamed E. I. Badawy, Entsar I. Rabea, Nehad E. M. Taktak, and Mahmoud A. M. El-Nouby Hindawi. *Publishing Corporation Scientifica – 2016.* <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1796256>.
16. Mannan A., Pawar S. J. Anti-infective coating of gentamicin sulphate encapsulated PEG/PVA/chitosan for prevention of biofilm formation. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2014. Vol. 6. P. 571-576.

References

1. Habib, W., Khankari, R., Hontz, J. (2000). Fast-dissolving drug delivery systems, critical review in therapeutics. *Drug Carrier Syst.*, 17, 61–72.
2. Krajewska, B. (2004). Application of chitin- and chitosan-based materials for enzyme immobilizations: a review. *Enzyme and Microbial Technology*, 35, 126–139.
3. Joshi, M., Wased, Ali S., Purwar, R., Rajendran, S. (2009). Eco-friendly antimicrobial finishing of textiles using bioactive agents based on natural products. *Indian Journal of Fibre and Textile*, 34 (9), 295–304.
4. Cumpstey I. (2013). Chemical Modification of Polysaccharides. *International scholarly research notices*, 41767, 27.
5. Kravchenko, I. A. (2001). *Transdermalnoe vvedenie lekarstvennykh preparatov [Transdermal drug administration]*. Odessa: Astroprint [in Russian].

TECHNICAL SCIENCES AND TECHNOLOGIES

6. Leila, N. Hassani, Frederic Hendra, Kawthar Bouchemal (2012). Auto-associative amphiphilic polysaccharides as drug delivery systems. *Drug Discov Today*, 17 (11/12), 608–614.
7. Wu, T., Li, Y., Lee, D. S. (2017). Chitosan-based composite hydrogels for biomedical applications // *Macromolecular Research*, 25 (6), 480–488.
8. Joseph, F. P.J., Arun, K. J., Navas, A. A., Irene, J. (2018). Biomedical Applications of Polymers - An Overview. *Curr Trends. Biomedical Eng & Biosci*, 15(2), 55–59.
9. Sogias, I. A., Williams, A. C., Khutoryanskiy, V. V. (2008). Why is chitosan mucoadhesive? *Biomacromolecules*, 9 (7), 1837–1842.
10. Tang, H., Zhang, P., Kieft, T. L., Ryan, S. J., Baker, S. M., Wiesmann, W. P., Rogelj, S. (2010). Antibacterial action of a novel functionalized chitosan-arginine against gram-negative bacteria. *Acta Biomater*, 6, 62–71.
11. Raafat, D., vonBargen, K., Haas, A., Sahl, H. G. (2008). Insights into the mode of action of chitosan as an antibacterial compound. *Appl. Environ. Microbiol.*, 74, 64–73.
12. Muñoz-Bonilla, A., Cerrada, M. L., Fernández-García, M. (Eds.) (2013). Antimicrobial activity of chitosan in food, agriculture and biomedicine. In *Polymeric Materials with Antimicrobial Activity. Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK*, 22–54.
13. Karpenko, O. S., Demchenko, I. B. (2013). Bioloichno aktyvni polimerni systemy z likarskymy rehovynamy. *Polimernyi zhurnal*, 35 (4), 333–342 [in Ukrainian].
14. Cazón, P., Velazquez, G., Ramírez, J. A., Vázquez, M. (2017). Polysaccharide-based films and coatings for food packaging: A review. *Food Hydrocoll.*, 68, 136–148.
15. The Antibacterial Activity of Chitosan Products Blended with Monoterpenes and Their Biofilms against Plant Pathogenic Bacteria Mohamed E. I. Badawy, Entsar I. Rabea, Nehad E. M. Taktak, and Mahmoud A. M. El-Nouby Hindawi. *Publishing Corporation Scientifica*, 2016. Article ID 1796256. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1796256>.
16. Mannan, A., Pawar, S. J. (2014). Anti-infective coating of gentamicin sulphate encapsulated PEG/PVA/chitosan for prevention of biofilm formation. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 6, 571–576.

UDC 544. 023

Olena Ishchenko

MEDICAL PURPOSE FILMS BASED ON POLYSACCHARIDES

Urgency of the research. It is determined by the need of modern domestic technology development for the creation of bioactive polymeric materials for transdermal systems and giving them specific properties, such as painkillers and antimicrobials. Research is also relevant due to polysaccharide-based film compositions have several advantages. Domestic raw materials are also available for their production.

Target setting. To determine the possibility and specialties of obtaining medical films based on chitosan and starch.

Actual scientific researches and issues analysis. Recent open access publications have been reviewed regarding polymeric materials used to produce modern drugs such as films, sponges, gels with antiseptic and fungicidal properties.

Uninvestigated parts of general matters defining. Technology for film production based on chitosan and starch composition with improved physical and mechanical properties.

The research objective. To develop technology and compositions for obtaining polysaccharide films, namely: chitosan dissolved in 5% lactic acid and starch with different mass fractions, to examine the obtained films, to determine the suitability of these materials for use as medical films.

The statement of basic materials. The polymer composition based on chitosan and starch, according to the second method of preparation, has improved physical and mechanical properties, the breaking stress increases from 0.38 to 1.64 MPa. It has been found that the process of thermostabilization and starch content increasing affect the sorption properties of films, which gradually decrease from 200 to 110 %, and this allows to regulate the release kinetics.

Conclusions. As the result of the conducted researches, it is found that the proposed technology and prescription composition of films based on polysaccharides can be applied for production of medical films. The process of thermostabilization and starch content can regulate the sorption properties of the films and this influences the release kinetics of the drug.

Keywords: polysaccharides; starch; polyvinyl alcohol; lactic acid; chitosan; medical films.

Fig.: 6. References: 16.

Ищенко Олена Володимирівна – кандидат технічних наук, доцент, доцент кафедри ПЕТПХВ, Київський національний університет технологій та дизайну (вул. Немировича-Данченка, 2, м. Київ, 01011, Україна).

Ishchenko Olena – PhD, Associate professor, Department of AETPCF, Kyiv National University of Technologies and Design (2 Nemirovich-Danchenko Str., 01011 Kyiv, Ukraine).

E-mail: e.ishchenko5@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9510-6005>

Scopus Author ID: 57200013816