

Побігай Г. А., Самченко Ю. М., Коновалова В. В., Пасмурцева Н. О.,  
Клименко І. О., Бурбан А. Ф., Ульберг З. Р.

## ОТРИМАННЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ГІДРОГЕЛЕВИХ МЕМБРАН НА ОСНОВІ КОПОЛІМЕРІВ АКРИЛАМІДУ ДЛЯ ЕЛЕКТРОФОРЕЗУ

У статті методом радикальної полімеризації отримано гідрогелеві мембрани на основі кополімерів акриламідів та показано можливість їхнього використання в електрофорезі як носіїв лікарських речовин. Досліджено вплив напруги, складу мембрани, молекулярної маси та концентрації речовин на електромодульований транспорт аніліну, бензоату натрію та новокаїну крізь дерму щура.

**Ключові слова:** гідрогелеві мембрани, кополімери акриламідів, електрофорез.

### Вступ

Питання інтенсифікації фізіотерапевтичних методів лікування надзвичайно актуальні. Часто не вдається спрямувати дію лікарського препарату саме на усунення того чи іншого захворювання без впливу на інші органи, і тому сьогодні увага науковців зосереджена на розробці та дослідженні нових технологій локалізованої доставки лікарських засобів до хворого органу.

Одним із таких методів є іонофорез – полегшений рух іонів крізь мембрани під впливом невеликої різниці густин струму (0,5 мА/см<sup>2</sup> або менше). Це одна із найбільш перспективних новітніх систем доставки ліків, що підтвердила свою здатність підвищувати проникність шкіри і швидкість сприйняття деяких лікарських препаратів, що мають низький рівень поглинання/проникнення через шкіру [1–3]. Ионофорез є локалізованим, неінвазивним, зручним і швидким методом доставки розчинних у воді, іонізованих препаратів у шкіру. Введення препаратів за допомогою лікарського електрофорезу безболісне, не супроводжується пошкодженням шкіри та характерне помітним посиленням дії ліків внаслідок введення їх в іонізованому вигляді. Однак введення далеко не всіх препаратів може бути здійснено цим методом і передусім тому, що під дією електричного струму можлива зміна їхньої структури, а отже, фармакологічних властивостей. При лікувальному електрофорезі кількість введеної в тканину лікарської речовини незначна і коливається від 2 до 10 % від застосовуваного (нанесеного на прокладку). У тканину проникають ліки на малу глибину, що також обмежує застосування цього методу.

Сьогодні в деяких країнах уже розроблені й промислово випускаються комерційні персональні іонофорезні системи подачі ліків, причому різним лікарським засобам відповідає своя, відмінна від інших іонофорезна система. В Укра-

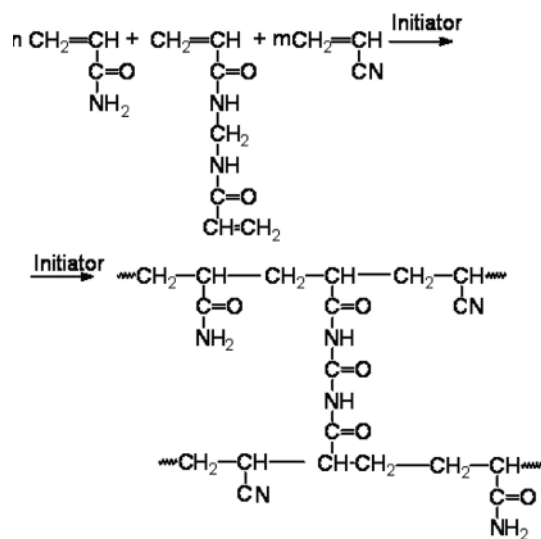
їні ж і досі користуються електрофорезом лише у фізіотерапевтичному кабінеті й за однаковою методикою проведення електрофорезу для всіх лікарських засобів та пацієнтів. Отже, іонофорез, а особливо іонофорез в Україні – це сфера, яка має широкі можливості для розвитку.

Мета роботи – отримання та дослідження гідрогелевих мембран АА-АН та АА-АН-АК на основі кополімерів акриламідів в процесах електромодульованого транспорту органічних речовин.

### Матеріали і методи

#### Отримання гідрогелевих мембран

Гідрогелеві мембрани отримували методом радикальної полімеризації у водному середовищі при кімнатній температурі з використанням акриламідів, акрилонітрилу та акрилової кислоти. Як зшивальний агент використовували метиленбісакриламід. Ініціатор – окисно-відновна система – персульфат амонію (калію) та метабісульфіт натрію. Реакція полімеризації відбувала-ся за такою схемою:



Плівки готували методом поливу формувального розчину між двома скельцями. Формувальний розчин для гідрогелей складу АА-АН містив акриламід та акрилонітрил у масовому співвідношенні 1,67. Гідрогелі АА-АН-АК, крім названих мономерів, містили ще акрилову кислоту, відсоткове відношення мономерних ланок у гідрогелі становило: акриламід – 51,65 %, акрилонітрил – 47,25 %, акрилова кислота – 1,1 %. Концентрація зшивального агента – метиленбісакриламиду 3 % (мас.).

Тривалість полімеризації 20 хв. Товщина плівки 1 мм. Полімеризацію завершали шляхом промивання плівок у дистильованій воді у термостаті при 40 °С протягом 120 год., після чого вирізали спеціальним шаблоном зразки площею 5,72 см<sup>2</sup> і сушили при кімнатній температурі на повітрі до постійної маси.

*Методика отримання шкіри щура для проведення досліду з електрофорезу*

Дерму завтовшки 1 мм для проведення електрофорезу одержували з черева білих щурів. Волосся й основні підшкірні жири були ретельно знято без шкоди для шкіри. Шкіру розрізали на шматки розміром 2x2 см та заморожували. Перед виконанням досліду шкіру попередньо розморожували у дистильованій воді при кімнатній температурі протягом 20 хв.

*Проведення електрофорезу*

Для проведення електрофорезу гідрогелеві мембрани попередньо насичували аніліном, новокаїном або бензоатом натрію. Для цього зразки мембран занурювали у водні розчини цих речовин різної концентрації та витримували 24 год. до рівноважного насичення.

Електрофорез лікарських та модельних сполук проводили за допомогою джерела постійного струму Б5–45А. Силу струму контролювали за допомогою вольтамперметра «М2044». Використовували сталеві електроди. Шкіру щура розміщували між двома гідрогелевими мембранами. Залежно від заряду речовини, якою насичували мембрану, її закріплювали на аноді чи катоді. Так, у випадку катіонних дифузантив, на аноді закріплювали мембрану, насичену речовиною (аніліном або новокаїном), а на катоді – мембрану, насичену лише водою. У випадку електрофорезу аніонних дифузантив, наприклад, бензоату натрію, мембрану, насичену його розчином, розміщували на катоді, а мембрану, насичену водою, – на аноді. Дослід проводили протягом 24 год. Паралельно виконували холостий дослід без струму. Для визначення кількості препаратів, що протифундували з одного гелю крізь шкіру щура в інший, проводили дослідження десорбції цих препаратів із гідрогелів.

*Методика дослідження десорбції препаратів із гідрогелевих мембран*

Проби з гідрогелевих мембран вирізали за допомогою шаблону та поміщали в пеніцилінові флакони, заливали 5 мл дистильованої води та залишали на 24 год. для десорбції органічних речовин.

Для кількісної характеристики десорбції препаратів із гідрогелів використовували метод УФ-спектроскопії, який дає змогу виявити в досліджуваних сполуках хромофорні групи і можливість кількісного аналізу речовин, що містять їх. Для отримання електронних спектрів поглинання використано спектрофотометр SPECORD M40 (Німеччина).

Рідину, в якій перебував зразок мембрани, після завершення екстракції поміщали у вимірювальну кювету (завтовшки 10 мм) для визначення оптичної густини отриманого розчину. Для порівняльного розчину використовували дистильовану воду. За попередньо розрахованим значенням мольного коефіцієнта екстинції і певною оптичною густиною розраховували концентрацію речовини в розчині.

*Формули для розрахунків*

$$I = v / S \cdot t,$$

де  $I$  – потік речовини, ммоль/см<sup>2</sup>год;  $v$  – кількість речовини, яка пройшла крізь дерму щура площею  $S$  через час  $t$  (визначалась спектрофотометрично з використанням попередньо побудованого калібрувального графіка).

$$EF = I_{\text{(зі струмом)}} / I_{\text{(без струму)}}$$

де  $EF$  – фактор електрофоретичного стимулювання.

**Експериментальна частина**

Досліджено різні фактори, що впливають на величину потоку лікарських засобів та модельних речовин крізь дерму щура. Як видно з рис. 1, концентрація новокаїну в анодній ділянці без прикладання струму зменшується повільніше, ніж із прикладанням струму через те, що рушійною силою є лише градієнт концентрації. При накладанні постійного електричного струму вказаний ефект підсилюється ще й електрофоретичним транспортом новокаїну з мембрани анодної ділянки крізь дерму щура в мембрану катодної області. Аналогічно і зростання концентрації в мембрані катодної ділянки відбувається швидше при електростимулюванні – 500 мкг/г новокаїну дифундує крізь дерму щура вже через 1 год. електростимулювання, тоді як без нього така кількість новокаїну дифундувала лише через 5 год.

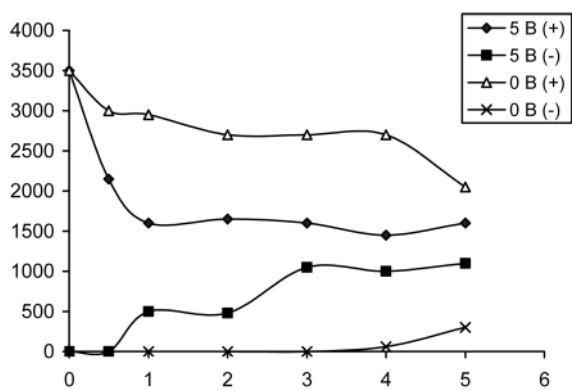


Рис. 1. Кінетика зміни концентрації новокаїну в гідрогелі AA-АН в анодній та катодній ділянках при накладанні електричного струму та за його відсутності.

$$C_{\text{новокаїну}} = 0,257 \% (\text{мас.})$$

На рис. 2 представлено залежність проникності аніліну крізь дерму щура від прикладеної напруги. Як бачимо, зі збільшенням напруги кількість вивільненого з гідрогелю препарату та перенесеного крізь дерму зростає і є максимальним при 5В. Окрім того, як бачимо, напруга 1В недостатня для електрофорезу аніліну, тобто майже не впливає на інтенсивність його транспорту.

Важливим фактором, що впливає на електрофорез речовини, є склад гідрогелевої мембрани [4]. Так, із даних таблиці, видно, що фактор електричного стимулювання при електрофорезі аніліну для мембран AA-АН становить лише 2,90 при напрузі 10 В, тоді як для мембрани AA-АН-АК він дорівнює 5,56 при напрузі 5 В. Зазначимо, що за відсутності ланок акрилової кислоти з активними карбоксильними групами потік аніліну без накладання зовнішнього електричного поля вдвічі менший, ніж у випадку неіоногенної мембрани на основі AA-АН, що пояснюється «гальмівним» ефектом,

спричинюваним утворенням іонних зв'язків між молекулою дифузанта та вказаними карбоксильними групами.

Таблиця. Потік аніліну ( $J_{\text{аніліну}}$ ) з різних гідрогелевих мембран при електричному стимулюванні і без нього крізь дерму щура, фактор електричного підсилення (EF)

Склад гідрогелів	U, В	$J_{\text{аніліну}}$ , ммоль/см <sup>2</sup> год		EF
		Без електричного стимулювання	З електричним стимулюванням	
AA-АН-АК	1	0,045	0,09	2,00
AA-АН	2,5	0,045	0,14	3,11
	5	0,045	0,25	5,56
	10	0,093	0,27	2,90

Такий ефект можна пояснити тим, що мембрана AA-АН-АК містить кислотні групи, які при накладанні напруги здатні гідролізувати і таким чином негативні заряди аніонних груп, пов'язаних з нерухомою частиною полімерних ланцюгів, створюють негативний тиск всередині гідрогелю матриці під впливом електричного імпульсу. Цей тиск коливається безперервно у всій матриці гелю, і він частково колапсує, через що збільшується електроосмотичний рух речовин від анода до катода.

Ще один фактор, що впливатиме на вказаний процес, – це уповільнення міграції аніліну (особливо за відсутності зовнішнього електричного поля) в матриці, що містить ланки акрилової кислоти з активними карбоксильними групами

Як відомо, розмір молекули розчиненої речовини є основним чинником, що визначає її здатність до іонофорезної подачі, а отже, і кількості транспортованої речовини [5]. Так, проведено дослідження електрофорезу з гідрогелевих мембран аніліну, натрію бензоату та новокаїну з молекулярними масами 93, 144, 272 відповідно. Як видно з діаграми, представленої на рис. 3,

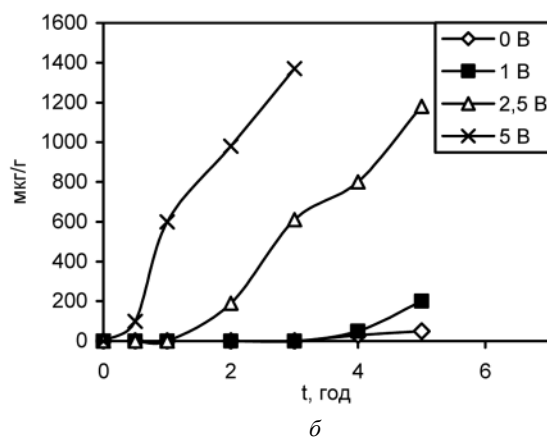
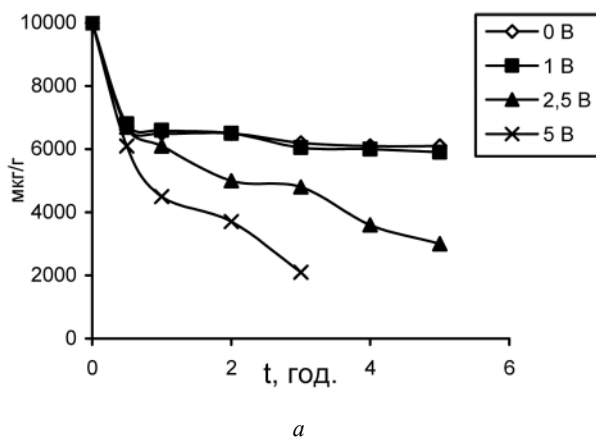


Рис. 2. Кінетика зміни концентрації аніліну в гідрогелевій мембрані AA-АН-АК в анодній (а) та катодній (б) ділянках від прикладеної напруги.  $C_{\text{аніліну}} = 0,186 \% (\text{мас.})$

потік речовин при електрофорезі обернено пропорційний їхнім молекулярним масам.

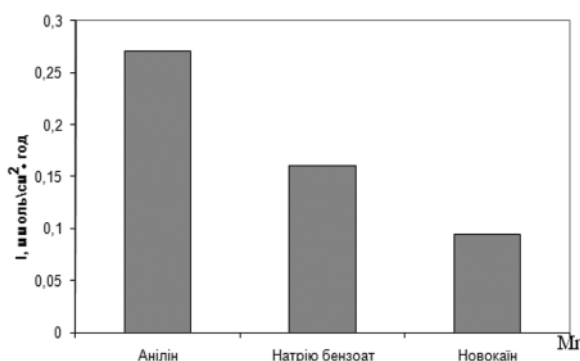


Рис. 3. Залежність впливу молекулярної маси введеної в гідрогелеву мембрану АА-АН-АК речовини на її потік (I) крізь дерму щура. Напруга 10 В

## Висновки

Методом радикальної полімеризації отримано кополімерні гідрогелі складу АА-АН та АА-АН-АК і досліджено їхню придатність для лікувального електрофорезу. Досліджено електрофорез аніліну, бензоату натрію та новокаїну з отриманих гідрогелів крізь дерму щура й встановлено, що:

- потік речовини при електрофорезі збільшується, якщо зростає прикладена напруга та концентрація введених у мембрану речовин;
- наявність у складі гідрогелевої мембрани кислотних груп призводить до збільшення фактора електричного підсилення;
- потік речовин при електрофорезі залежить від їхньої молекулярної маси і знижується із збільшенням останньої.

## Література

1. Nitin D. Iontophoresis – An Approach for Controlled Drug Delivery : A Review / D. Nitin, V. Bali, S. Baboota // Drug Delivery. – 2007. – № 4. – P. 1–10 .
2. Patel M. N. Skin Penetration Enhancement Techniques – Physical Approaches / M. N. Patel, P. D. Bharadia, M. M. Patel // International Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences. – 2010. – № 1 (2). – P. 62–72.
3. Nolan L. M. Iontophoretic and chemical enhancement of drug delivery. Part I : Across artificial membranes / L. M. Nolan, J. Corish, O. I. Corrigan // International Journal of Pharmaceutics. – 2003. – № 257. – P. 41–55.
4. Sunil A. Electrically Modulated Transport of Diclofenac Salts Through Hydrogels of Sodium Alginate, Carbopol, and Their Blend Polymers / A. Sunil, Agnihotri, V. Raghavendra // Journal of Applied Polymer Science. – 2005. – № 96. – P. 301–311.
5. Lin R.-Y. The role of electroosmotic flow on in-vitro transdermal iontophoresis / R.-Y. Lin, Y.-C. Ou, W.-Y. Chen // Journal of Controlled Release. – 1997. – № 43. – P. 23–33.

G. Pobigai, Yu. Samchenko, V. Konovalova, N. Pasmurtseva,  
I. Klymenko, A. Burban, Z. Ulberg

## HYDROGEL MEMBRANES BASED ON ACRYLAMIDE COPOLYMERS FOR ELECTROPHORESIS: DESIGN AND INVESTIGATION

*At this paper developing of hydrogel membranes based on copolymers of acrylamide is described. The possibilities of their use as drug transmitters in electrophoresis are investigated. The influence of membrane design, voltage, molecular mass and concentration of substances on electro-modulated transdermal migration of aniline, sodium benzoate and acrylamide was studied.*

**Keywords:** hydrogel membranes, copolymers of acrylamide, electrophones.

Матеріал надійшов 22.05.2012