

УД К 54-126:61.746:744

Скорохода В. Й., Семенюк Н. Б., Лукань Г. Д., Суберляк О. В.

СИНТЕЗ ТА ІММОБІЛІЗАЦІЙНА АКТИВНІСТЬ ГІДРОГЕЛЕВИХ СУСПЕНЗІЙ НА ОСНОВІ ПОЛІВІНІЛПІРОЛІДОНУ

Досліджено особливості синтезу ПВП-метакрилатних суспензій у присутності йонів металів змінного ступеня окиснення. Встановлено вплив природи стабілізатора, полярності реакційної композиції на закономірності синтезу, дисперсійні та сорбційні характеристики полімерних суспензій.

Вступ

Створення систем пролонгованого та направленого вивільнення ліків є одним із важливих напрямів розвитку фармацевтичної та медичної галузей. Такі системи дають змогу не тільки транспортувати лікарську субстанцію безпосередньо в середовище дії, а й суттєво зменшити

її одноразову терапевтичну дозу [1]. Перспективними для таких цілей є використання як носіїв пролонгованого вивільнення ліків полімерних гідрогелів, особливо на основі рідкоструктурованих кополімерів полівінілпіролідону (ПВП) із метакриловими естерами, зокрема 2-гідроксietилметакрилатом (ГЕМА), які здатні набрякати

у воді й фізрозчинах, але не розчиняються в них, відзначаються регульованою сорбційно-десорбційною здатністю, тому що містять у своїй структурі різні функційно активні групи. Однією з форм таких пролонгованих систем є полімерні суспензії з діаметром частинок 0,1...1,5 мм.

Дослідженнями, проведеними на кафедрі хімічної технології переробки пластмас НУ «Львівська політехніка», встановлено закономірності й розроблено основи технології синтезу таких кополімерів радикальною суспензійною полімеризацією [2]. Одним із недоліків такого способу є відносно велика тривалість синтезу. У той же час дослідженнями закономірностей синтезу таких кополімерів у блоці та розчині виявлено високу ініціюючу здатність системи ПВП – йон металу змінного ступеня окиснення, яка дає можливість проводити синтез при невисоких температурах із високою швидкістю [3]. У зв'язку з цим із метою зменшення тривалості синтезу і пошуку нових шляхів регулювання властивостей кополімерів у цій роботі суспензійну кополімеризацію ПВП-метакрилатних композицій проводили у присутності йонів металів змінного ступеня окиснення, найактивнішими серед яких виявились Fe^{n+} .

Метою наших досліджень було вивчити вплив запропонованої ініціюючої системи, природи стабілізатора, полярності реакційного середовища на закономірності синтезу, дисперсійні та сорбційні характеристики полімерних суспензій.

Експериментальна частина

Матричну суспензійну кополімеризацію в органічному розчиннику мономерної фази, що складається з ГЕМА, до 10 % зшивального агента етиленглікольдиметакрилата (ДМЕГ), ПВП із молекулярною масою $28 \cdot 10^3$, проводили за попередньо описаною методикою [4].

Середній параметр розчинності реакційної суміші (δ) розраховували з показників розчинності окремих компонентів δ_i , використовуючи рівняння $\delta = (\sum V_i \delta_i)^{1/2}$, де V_i – об'єм фракції i -го компонента. Гранулометричний склад полімерних частинок характеризували середнім числовим (d_n) і ваговим (d_w) діаметрами та показником полідисперсності:

$$d_n = \sum d_i^3 / N, \quad d_w = \sum d_i^4 / \sum d_i^3, \quad \text{PDI} = d_w / d_n,$$

де N – кількість частинок.

Насичення гранул лікарською субстанцією проводили з їх розчинів, сорбційно-десорбційну здатність полімерів визначали за зміною концентрації цієї субстанції у розчині.

Результати та їх обговорення

Виходячи з попередніх досліджень блочної і розчинної полімеризації композицій ГЕМА-ПВП, проведених на кафедрі хімічної технології переробки пластмас НУ «Львівська політехніка», з погляду як технологічних властивостей вихідної композиції (в'язкість, текучість, час життя-здатності тощо), так і експлуатаційних кополімерів, співвідношення ГЕМА:ПВП у вихідній композиції приймали рівним 8:2 мас. ч. Тому кінетичні дослідження проведено, власне, для такого співвідношення компонентів. Досліджено кінетику процесу кополімеризації композицій ГЕМА з ПВП, розчинених у суміші циклогексанолу і деканолу, під дією FeSO_4 у водному середовищі при різних температурах.

Відомо, що суспензійна кополімеризація таких систем під дією традиційних ініціаторів радикальної полімеризації є відносно тривалою (6...10 год). Проведення синтезу під дією FeSO_4 за температури 65–75 °С дає змогу досягнути граничних перетворень мономеру в межах 85...90 % уже через 2 год, тоді як при ініціюванні ПБ за цей самий час – менше 60 % (рис. 1). Аналіз одержаних кінетичних кривих показує, що при ініціюванні йонами металу змінного ступеня окиснення швидкість полімеризації значно вища порівняно з ініціюванням пероксидом бензоїлу (ПБ) навіть за більшої його кількості (рис. 1, крива 1), хоча s-подібний характер кінетичної кривої зберігається.

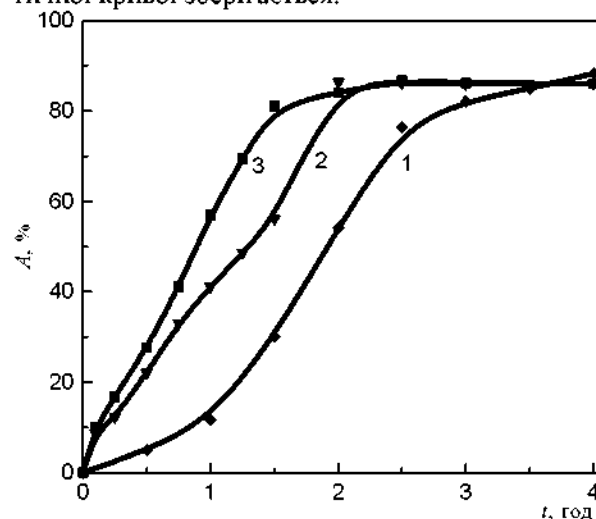


Рис. 1. Вплив температури на суспензійну полімеризацію. ГЕМА:ПВП=8:2 (мас. ч.), $V_{об} = 270$ об/хв, I_n : 1 – [ПБ] = 1 мас. %; 2,3 – $[\text{FeSO}_4] = 0.4$ мас. %; T , °С: 2 – 65; 1,3 – 75.

Одержані результати підтверджують раніше встановлену для розчинної полімеризації таких систем високу ініціюючу здатність йонів металів

змінного ступеня окиснення через активну участь останніх в утворенні комплексу з перенесенням заряду з ПВП та мономером [3].

Основні фізичні властивості полімерних частинок, що одержують цим методом, такі як їх розмір, полідисперсність, площа поверхні, об'єм пор, залежать від фізико-хімічних та гідродинамічних параметрів. До цієї групи параметрів відносять природу і кількість мономерів, зшиваючого агента, ініціатора, стабілізатора, температуру, співвідношення органічної фази та дисперсійного середовища, швидкості перемішування та геометрії мішалки. З технологічного погляду важливим було вивчити вплив факторів на форму, розміри (діаметр d_n) та полідисперсність (показник полідисперсності (PDI)) бісерних частинок.

Синтезовано гранульні частинки в присутності FeSO_4 і встановлено вплив його концентрації на гранулометричний склад кополімерів (табл. 1).

Таблиця 1. Вплив концентрації FeSO_4 на гранулометричний склад частинок

$[\text{FeSO}_4]$, мас. %	d_n , мм	d_w , мм	PDI
0,2	0,639	0,752	1,239
0,4	0,671	0,785	1,170
1,0	1,015	1,350	1,330
1,0*	0,547	0,621	1,134

* - пероксид бензоїлу

Експериментальні дослідження показали, що зі збільшенням вмісту FeSO_4 середній діаметр частинок дещо зростає. Як правило, емульсії при суспензійній полімеризації є динамічною системою, в якій процеси диспергування і коалесценції

перебувають у динамічній рівновазі. Відповідно до цього процес суспензійної полімеризації умовно можна розділити на три стадії. На першій стадії спостерігається динамічна рівновага. На другій, унаслідок зростання в'язкості системи за рахунок росту молекулярної маси полімерного ланцюга, ця рівновага порушується і відбувається коалесценція краплин – утворюються краплини більших розмірів. Таким чином, розміри полімерних частинок можна регулювати тривалістю власне цієї другої стадії. На третій стадії частинки тверднуть і їх злипання припиняється.

Зі збільшенням концентрації FeSO_4 швидкість усього процесу суспензійної полімеризації зростатиме, зменшується тривалість другої (липкої) стадії, що і є основною причиною збільшення середнього діаметра полімерних частинок.

Порівнюючи ж вплив FeSO_4 з ПБ, можна констатувати, що в присутності йонів металів формуються частинки більшого діаметра (табл. 1).

З метою визначення впливу концентрації мономера на розмір та форму полімерних частинок досліджували суспензійну полімеризацію за різного співвідношення ГЕМА:розчиники (табл. 2). Найбільш однорідні частинки одержано при співвідношенні органічної фази і води 20:53 мас. ч.

Середній діаметр частинок та показник полідисперсності залежать також і від параметра розчинності, який характеризує полярність середовища і є також одним із ключових параметрів при проведенні суспензійної полімеризації.

Зі збільшенням параметра розчинності, тобто зі зменшенням концентрації інертних розчинників циклогексанолу та деканолу в суміші органічної фази при постійній кількості водної фази (табл. 2, п. 1 2, 4, 5), розмір полімерних частинок збільшується

Оскільки суспензія є нестабільною системою,

Таблиця 2. Вплив концентрації ГЕМА та показника розчинності δ на дисперсні характеристики гранульних кополімерів ПВП

Склад сумішей, мас. ч.				Показник розчинності, δ (МПа) ^{1/2}	d_n , мм	d_w , мм	PDI
ГМА	ЦГ*	ДК*	H ₂ O				
6	7	7	106	44,773	0,666	0,992	1,49
8	6	6	106	44,882	0,665	0,943	1,47
8	6	6	53	42,618	0,671	0,785	1,17
10	5	5	106	44,929	0,883	1,108	1,26
12	4	4	106	45,116	0,921	1,168	1,27

* ЦГ – циклогексанол, ДК – деканол

необхідно підтримання балансу між розділенням полімерних краплинок та їх коалесценцією, що визначає розподілення розмірів полімерних частинок. Перемішування при суспензійній полімеризації не є достатнім фактором, оскільки при певній конверсії мономеру відбувається злипання частинок і редиспергування високов'язкої реакційної маси є неможливим. У зв'язку з цим при формуванні стабільних частинок вирішальну роль відіграє стабілізатор. Його молекулярна адсорбція на поверхні частинок та створення стеричного бар'єру запобігає агломерації частинок. У випадку водорозчинних високомолекулярних стабілізаторів стабілізація частинок визначається ступенем адсорбції стабілізатора на поверхні частинок та його ефективністю стабілізації, яка, своєю чергою, є функцією розчинності

середовища і природи полімеру [5]. Тому визначальним фактором для успішного проведення суспензійної полімеризації був вибір стабілізатора і визначення оптимальної його кількості для одержання якісних сферичних частинок із малою полідисперсністю.

Низькомолекулярні стабілізатори, розчинені або розподілені у водному середовищі, наприклад магнію та алюмінію гідроксид, кальцію фосфат, натрію триполіфосфат, погіршують свою стабілізуючу дію в присутності феруму (II) сульфату, тому в дослідженнях використовували різні типи полімерних стабілізаторів, а саме ПВП із молекулярною масою $3,6 \cdot 10^5$, полівініловий спирт (ПВС), гідроксипропілцелюлози (ГПЦ), та вивчали їх вплив на розмір, форму і полідисперсність ПВП-вмісних частинок (табл. 3).

Таблиця 3. Вплив природи стабілізатора на розмір та полідисперсність частинок на основі ГЕМА–ПВП

Стабілізатор	d_{*} , мм	d_{*} , мм	PDI
Полівінілпіролідон (мм $3,6 \cdot 10^3$)	0,547*	0,621*	1,134*
	0,883	1,109	1,256
Полівініловий спирт	0,546	0,601	1,102
Гідроксипропілцелюлоза	полімерні частинки неправильної форми, агломерати*		
	1,456	2,661	1,828

[FeSO₄] = 0,4 мас. % (* – ПВ), [стабілізатор] = 1 мас. %)

Використання стабілізатора гідроксипропілцелюлози у кількості 1 мас. % дає змогу отримати сферичні гранули більших розмірів та менш однорідні. При введенні в реакційну систему Fe²⁺ спостерігається збільшення розмірів полімерних суспензій. Найбільш однорідні частинки одержано при використанні як стабілізатора ПВС.

При використанні як стабілізаторів високомолекулярного ПВП та ПВС, а також при проведенні суспензійної (ко)полімеризації ГЕМА з ПВП, ініційованої ПБ, було отримано частинки сферичної форми та задовільної полідисперсності (рис. 2, поз. 3, 4). У присутності FeSO₄ (рис. 2, поз. 2) одержано сферичні полімерні частинки зі щіткоподібною поверхнею.

З метою встановлення практичної придатності синтезованих кополімерів проводили дослідження процесів сорбування і десорбування на прикладі люміналу, який використовується як снодійний засіб, а також при лікуванні епілепсії.

Досліджували вплив співвідношення основних компонентів вихідної композиції на сорбційно-десорбційні властивості гранульних полімерів.

Як видно з отриманих результатів (рис. 3а), найменшу сорбційну здатність мають гомополімери на основі ГЕМА. Причому ефективна сорбція спостерігається вже в перші 8 годин процесу і надалі практично не змінюється. Введення до складу кополімеру ПВП суттєво збільшує як швидкість сорбції, так і граничну кількість сорбованого лікарського засобу. Це викликано, вочевидь, кількома факторами, основними з яких є введення до складу кополімеру додаткових функційних груп іншої природи (>N-C=O), а також збільшенням пористості самих гранул, оскільки, як відомо [6], частина ПВП при гідратації здатна вимиватись, а простір, що утворився при цьому, заповнюється водою чи фізрозчином і розчиненими у них речовинами. Отже, введення до складу кополімеру ланок ПВП дає змогу змінювати в потрібному напрямі сорбційні властивості кополімерів.

Десорбція люміналу (рис. 3б) відбувається зі швидкістю, яка є, практично, лінійною у перші 6 годин процесу і залежить від складу кополімеру, що свідчить про можливість керування процесом вивільнення.

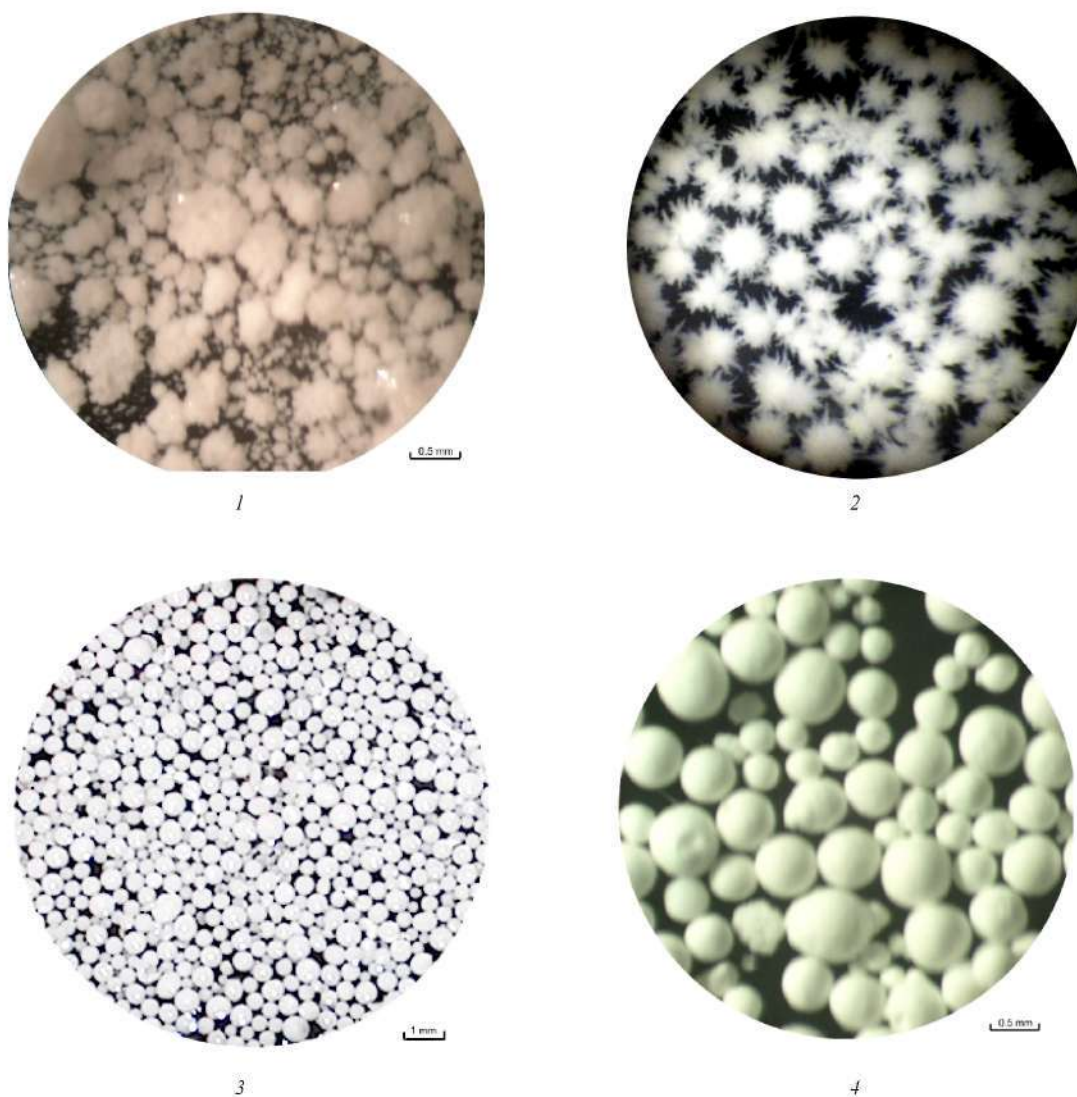


Рис. 2. Зразки кополімерів на основі ГЕМА-ПВП.
 Стабілізатор: 1 – ГПЦ; 2, 4 – ПВП ($M_n = 360$ тис); 3 – ПВС.
 Ініціатор: 1, 3, 4 – ПБ, 2 – $[FeSO_4]$

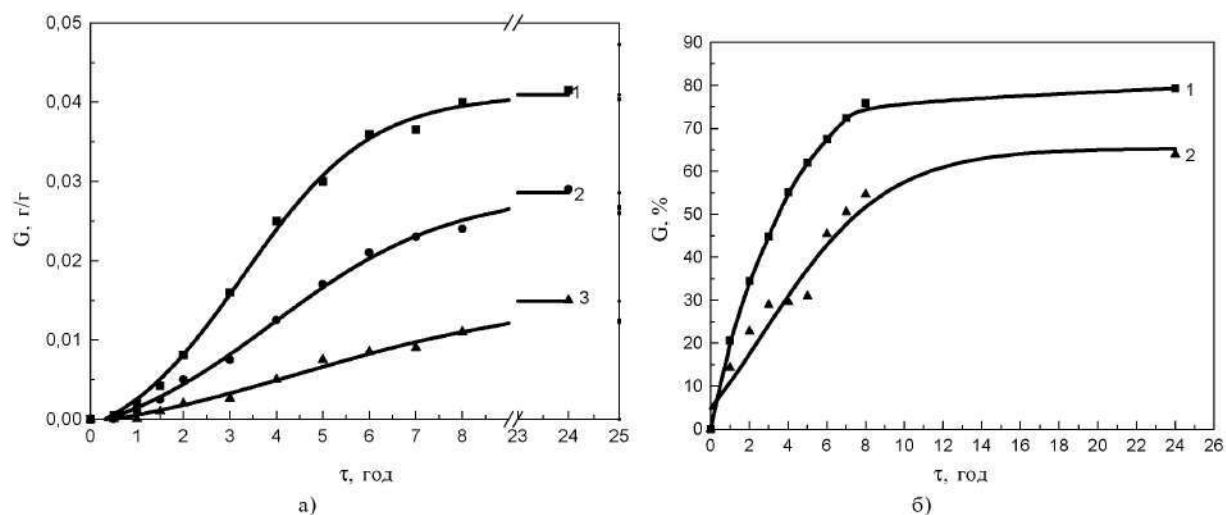


Рис. 3. Вплив кількості ПВП на сорбцію (а) та десорбцію (б) люміналу гранулами на основі прищеплених кополімерів ГЕМА-ПВП. Склад вихідної композиції, мас.ч.: 1 – ГЕМА:ПВП-100:0, 2 – ГЕМА:ПВП-80:20, 3 – ГЕМА:ПВП-70:30

Слід особливо відзначити, що у випадку люміналу для усіх синтезованих полімерних зразків досягається достатньо висока як для таких систем величина десорбції — понад 60 %.

Отримані результати досліджень синтезованих

гідрогелевих кополімерів відкривають перспективу їх використання як носіїв для створення систем направленою і контрольованою вивільнення ліків.

1. Григорьянц И. К., Триханова Г. А. Полимерные системы управляемого выделения веществ // Химия за рубежом.— 1984.— № 9.— С. 64.
2. Скорохода В. Й., Семенюк Н. Б., Лукань Г. Д., Суберляк О. В. Вплив технологічних параметрів на закономірності синтезу гідрофільних гранульних кополімерів полівінілпіролідону // Вопр. химии и хим. технол.— 2006.— № 3.— С. 67–71.
3. Suberlyak O., Skorokhoda V., Grytsenko O. Complex PVP-Meⁿ⁺ — active catalyst of vinyl monomers polymerization // Materialy polimerowe i ich przetworstwo. Czestohowa.— 2004.— P. 140–145.
4. Скорохода В., Семенюк Н., Суберляк О. Технологічні аспекти одержання сферичних гранул кополімерів гідроксіетилметакрилата з ПВП // Вопр. химии и хим. технол.— 2004.— № 3.— С. 88–91.
5. Sudor E. Polymeric dispersion: Principles and applications.— Amsterdam, Kluwer academic, 1997.— 141 p.
6. Суберляк О. В., Гудзера С. С., Скорохода В. Й. Особливості полімеризації 2-ОЕМА у полярних розчинниках у присутності ПВП // Доп. АН УРСР.— 1986.— № 7.— С. 49–51.

V. Skorokhoda, N. Semenyuk, G. Lucan, O. Suberlyak

SYNTHESIS AND IMMOBILIZATION ACTIVITY OF HYDROPHILIC SUSPENSIONS ON THE BASIS OF POLYVINYLPIRROLIDONE

The features of PVP-methacrylate suspension synthesis in presence the ion of metals of variable oxidization degree were investigated. The influence of nature of stabilizer, initiator, polarity of reactionary composition on synthesis, dispersion and sorption properties polymer suspensions are determined.