

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

НОВІ ВИСОКОЕФЕКТИВНІ СИСТЕМИ ПРОЛОНГОВАНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ ЛІКІВ НА ОСНОВІ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛІВ

Досліджено властивості синтезованих гідрогелів на основі полівінілпіролідону та 2-гідроксіетилметакрилату. Встановлено взаємозв'язок структури з дифузійними та сорбційними властивостями кополімерів щодо модельних сполук та лікарських форм. Запропоновано математичну модель масоперенесення з твердої частинки, вкритої гідрогелевою оболонкою. Підтверджено придатність синтезованих кополімерів для систем пролонгованого вивільнення ліків.

Вступ

Одним із важливих і перспективних напрямів застосування функціонально-активних гідрофільних полімерів є створення систем пролонгованого та спрямованого вивільнення ліків. Відомо, що лікарські форми, які нині використовуються (а це таблетки, капсули, мазі, розчини для ін'єкцій), переважно не є оптимальними щодо функцій, які вони виконують. Вони не забезпечують тривалого і постійного транспортування ліків у кровообігу і практично не сприяють їх спрямованому транспортуванню до хворого органу. В організмі діюча речовина розподіляється відповідно до її фізико-хімічних властивостей і потрапляє до хворого органу лише незначна її частина. Як правило, вона не перевищує 10% від прийнятої дози. Решта ж ліків у кращому випадку не приносить користі і, як правило, шкідлива, оскільки проявляє непотрібну фізіологічну

активність і викликає токсичні ефекти в інших частинах організму. Швидке виведення ліків із організму зумовлює потребу їх повторного багаторазового введення для підтримання терапевтичної дії, що ще більше посилює їх шкідливу побічну дію [1].

Капсулювання ліків полімерами, які розчиняються в організмі людини чи тварини, дає змогу підвищити ефективність ліків і зменшити їх негативний вплив. Однак водорозчинні полімери, які використовуються для цих цілей, усе ж таки є малоефективними. Після їх розчинення процес вивільнення речовини стає неконтрольованим, виникають проблеми з виведенням полімеру або продуктів його метаболізму з організму.

Можливим розв'язанням цієї проблеми є застосування для систем пролонгованого вивільнення ліків полімерних гідрогелів, які рідко є структурованими полімерами. Такі полімери

здатні обмежено набрякати у воді та фізрозчині і у набряклому стані містять до 90% води. Перевага гідрогелів полягає у тому, що вони мають високу проникність для різних речовин, а їхні транспортні характеристики визначаються структурними параметрами сітки, які можна спрямовано регулювати у процесі синтезу.

Дослідження щодо створення систем пролонгованого вивільнення ліків на основі полімерних гідрогелів на кафедрі хімічної технології і переробки пластмас НУ «Львівська політехніка» ведуться у двох напрямках. Перший – це покриття твердих частинок полімерною гідрогелевою оболонкою (капсулювання). Полімерне покриття у сухому стані буде виконувати захисну функцію, а після набрякання воно набуває властивостей мембрани і здатне транспортувати крізь простір сітки воду і розчинені компоненти. Другий напрям – створення гранульних форм полімерів, які діють за принципом: сорбція лікарського засобу – вивільнення його в організмі.

1. Матеріали й методи досліджень

Як об'єкти досліджень нами вибрано кополімери на основі метакрилових естерів гліколів із полівінілпіролідом. Для полімеризації використовували: 2-гідроксіетилметакрилат (ГЕМА), очищений перегонкою у вакуумі (залишковий тиск 13 Н/м^2 , $T_{\text{кип.}} = 351 \text{ К}$); полівінілпіролідон (ПВП) високої очистки $\text{MM } 28 \cdot 10^3$; як ініціатор полімеризації – пероксид бензоїлу (ПБ); як стабілізатор суспензії – свіжо приготований тонкодисперсний колоїд магнію гідроксиду.

Середній показник розчинності реакційної суміші (δ) розраховували з показників розчинності окремих компонентів δ_i , використовуючи рівняння $\delta = (\sum V_i \cdot \delta_i)^{1/2}$, де V_i – об'єм фракції i -го компонента. Розмір полімерних частинок визначали шляхом вимірювання щонайменше 300 частинок кожного зразка полімерної дисперсії, використовуючи програму для обробки значень розмірів частинок Atlas. Розраховували середній кількісний (d_n) та ваговий (d_w) діаметри:

$$d_n = \sum d_i / N,$$

$$d_w = \sum d_i^4 / \sum d_i^3,$$

де N – кількість частинок.

Розподілення розмірів полімерних частинок, що характеризується показником полідисперсності (PDI), розраховували як співвідношення вагового і кількісного середнього діаметрів частинок:

$$\text{PDI} = d_w / d_n.$$

Суспензійну (ко)полімеризацію в органічному розчиннику композицій ГЕМА з 10%-ми зшивального агенту етиленглікольдиметакрилата

(ДМЕГ) за наявності ПВП та стабілізатора $\text{Mg}(\text{OH})_2$ (3 мас.%) проводили при температурі $75 \text{ }^\circ\text{C}$ упродовж 6 год, безперервно перемішуючи (швидкість перемішування 240 об/хв). Кількість ініціатора – 1 мас.% від мономер-полімерної суміші. Як інертні розчинники були вибрані циклогексанол та деканол, які запобігають дифузії компонентів мономер-полімерної композиції із органічної фази у водну [2]. Технологічні режими синтезу вибирали на основі попередніх досліджень, проведених на кафедрі у цьому напрямі [3]. Після закінчення синтезу гранули кополімерів промили водою, етанолом, діетиловим етером, відфільтрували та висушили. Після цих операцій вмісту залишкового мономера у полімері не виявлено.

Процес масоперенесення речовини з твердої фази крізь гідрогелеву мембрану досліджували за допомогою спеціально сконструйованої комірки (рис. 1), що дає змогу моделювати вивільнення з твердої фази.

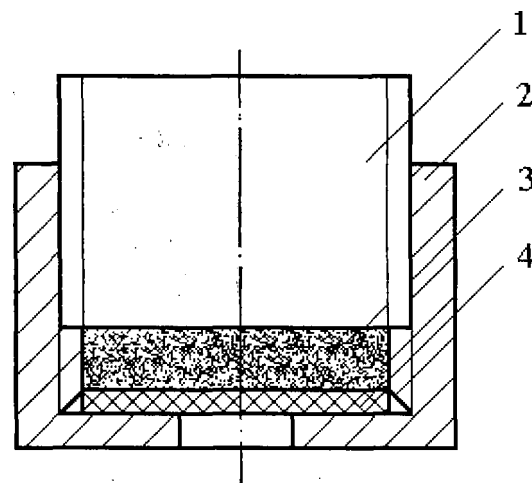


Рис. 1. Комірка для дослідження масоперенесення з твердої фази: 1 – притискальний стержень комірки; 2 – корпус комірки; 3 – таблетка досліджуваної речовини; 4 – гідрогелева мембрана

Кількість розчиненої речовини, яка проникла крізь мембрану, розраховували за допомогою характерних для кожної речовини кількісних методів визначення.

Сорбційно-десорбційні властивості синтезованих гранульних гідрогелів досліджували на прикладі метиленового синього (МС) та карбамазину (дитразину лимоннокислого). МС, окрім як модельна речовина, використовується як антидот при отруєннях ціанідами, оксидом карбону, сірководнем, нітритами, аніліном та його похідними.

Сорбцію МС полімерними частинками проводили з його водних розчинів із концентрацією $0,25 \cdot 10^{-6} \text{ М}$, що відповідає області виконання закону Ламберта–Бера ($c \leq 10^{-5} \text{ М}$) [4]. Через

задані проміжки часу розчин МС відділяли декантацією з подальшим аналізом на фотокалориметрі КФК-2МП, використовуючи світлофільтр з $\lambda = 420$ нм.

Насичення гідрогелів карбамазином проводили за такою методикою: попередньо одержані гідрогелеві частинки розміщували у водному розчині лікувальної субстанції. За зменшенням концентрації у розчині оцінювали кількість сорбованого препарату полімерними частинками. Кількісне визначення проводили на основі даних електропровідності розчинів та хімічним методом [5]. Вимірювання електропровідності здійснювали за допомогою моста змінного струму Р 5010 з використанням платинових електродів.

2. Результати та їх обговорення

Синтезовані частинки як у формі плівок, так і гранул, є рідко структурованими кополімерами, що складаються з макромолекул ПВП, до яких прищеплені гідрофільні ланцюги поліГЕМА [6]. Вони містять функціонально активні групи різної полярності: С=О та —ОН мономера та N—С=О ПВП. Крім цього, у водних середовищах ланки ПВП можуть перебувати у вигляді кетоформи або у формі, що містить катіонний атом нітрогену [7]. Внаслідок поглинання води, фізрозчину чи гідроксилвмісного органічного розчинника з розчиненою у них субстанцією, у кополімері утворюється двофазна система, яка складається з полімерних ланцюгів, хімічно і (або) фізично зв'язаних між собою, і розчинника, який разом із розчиненим компонентом заповнює вільний простір структурної сітки. Крім того, залежно від складу вихідної композиції і умов синтезу гідрогелю, у нього можна спрямовано змінювати склад та структурні параметри: густину зшивання, розміри сегмента, наявність дефектних областей у структурі сітки [8]. Ці фактори, безперечно, будуть впливати на сорбційні та дифузійно-транспортні властивості синтезованих кополімерів.

Синтезовані кополімери у вигляді мембран виявились ефективними капсулюючими агентами

твердих лікарських форм. У сухому стані при зберіганні вони виконують роль покриття, яке захищає ліки від зовнішніх факторів, а при експлуатації набухають у фізрозчині і стають проникними. Механізм перенесення компонентів із капсульованих частинок включає в себе декілька стадій (рис. 2):

- набухання мембрани;
- молекулярна дифузія усередині капсули;
- масоперенесення через полімерну мембрану і масовіддача в оточуючий розчин.

Використана капсула виводиться з організму природним шляхом, не завдаючи йому побічної шкоди.

Транспортні характеристики таких кополімерів визначаються їхнім складом, водовмістом та структурними параметрами сітки, які у цій роботі подано міжвузловою молекулярною масою фрагмента сітки M_c . Транспортні характеристики досліджували як на модельній речовині (хлорид натрію), так і на конкретній лікарській формі – натрію диклофенаку, результати яких подано у табл. 1.

Найбільшу густину сітки (найменшу M_c) має поліГЕМА. З введенням у композицію ПВП молекулярна маса фрагмента сітки M_c зростає. Зменшення густини сітки, очевидно, пов'язане з впливом ПВП, макромолекули якого відіграють роль своєрідного розрихлювача; крім цього, частина ПВП здатна при гідратації вимиватись, що зумовлює додаткове розрихлення полімерної сітки, вільний простір якої буде заповнюватись водою. Така зміна у структурі кополімеру, очевидно, і впливатиме на дифузійні характеристики досліджуваних гідрогелів, зокрема, на коефіцієнт дифузії та швидкість вивільнення речовин через гідрогелеву плівку. Таким чином, зміною умов синтезу, у т.ч. композиційного складу, можна спрямовано регулювати структурні параметри сітки кополімеру і, відповідно, його властивості.

З метою прогнозування тривалості вивільнення лікарської речовини з капсульованої частинки, а також її кінцевої концентрації у розчині розроблено ускладнену і спрощену моделі масопере-

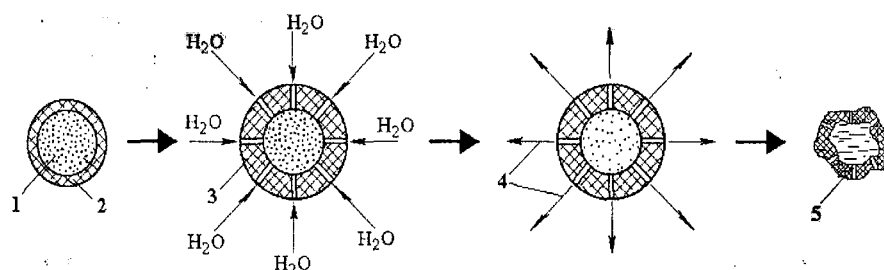


Рис. 2. Схема перенесення компонентів із капсульованих частинок: 1 - лікарська форма; 2 - тверда полімерна оболонка; 3 - набутий поперечно зшитий гелю; 4 - пролонговане вивільнення лікарської форми; 5 - використана капсула

Таблиця 1. Характеристики гідрогелевих мембран

№	Склад (ко)полімеру мембран, мас.ч.		W, %	M _c , кг/моль	K _D ·10 ¹³ , м ² ·с ⁻¹	V·10 ³ , моль·м ⁻² ·с ⁻¹
	поліГЕМА	ПВП				
1	100	–	38	12	5,7/0,4*	1,26/0,11
2	91	9	45	20	18,7	2,21
3	82	18	48	24	28,0/2,2	2,99/0,21
4	77	23	53	38	37,1	3,75

K – коефіцієнт дифузії крізь мембрану; *M_c* – міжвузлова молекулярна маса фрагмента сітки матриці; *V* – швидкість масоперенесення (товщина мембрани 200 мкм); *W* – водовміст

* у чисельнику – для NaCl, у знаменнику – для натрію диклофенаку

несення з кулястої частинки, вкритої полімерною гідрогелевою оболонкою, яка включає стадії набрякання полімерної оболонки, розчинення твердого компонента, дифузії його до поверхні мембрани і крізь мембрану, масопередачу розчиненого компонента у навколишнє середовище (рис. 3).

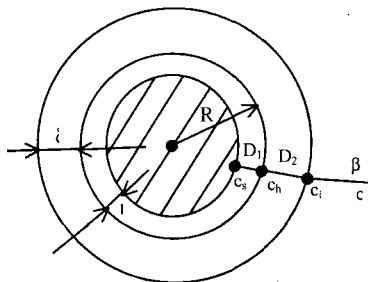


Рис. 3. Схема масоперенесення з твердої частинки, вкритої гідрогелевою оболонкою

Товщина гідрогелевого покриття у процесі набрякання буде змінюватись за такою залежністю:

$$\delta = \left\{ (R + \delta_0)^3 + \alpha_{\max} \delta_0 (1 - e^{-Kt}) [\delta_0^2 + 3R\delta_0 + 3R^2] \right\}^{\frac{1}{3}} - R, \quad (1)$$

у якій δ_0 , δ – товщина сухої і набряклої гідрогелевої плівки, м; R – радіус частинки, м; K – константа швидкості набрякання, с⁻¹; α_{\max} – максимальне значення коефіцієнта набрякання.

Якщо $\delta_0 \ll R$ і $\delta \ll R$, то з цього рівняння отримаємо:

$$\delta = \delta_0 \left[1 + \alpha_{\max} (1 - e^{-Kt}) \right]. \quad (2)$$

Концентрація речовини у розчині становить:

$$c = 4\pi(\rho_T - c_S)(r^3 - 3Rr^2 + 3R^2r)/3W, \quad (3)$$

де r – зменшення радіуса R частинки, м; ρ_T – густина твердої частинки, кг/м³; c_S – концентрація речовини на поверхні твердої частинки, кг/м³; W – об'єм рідини, м³.

Якщо $r = R$, то $c = c_{\max}$.

З рівності потоків речовини у кожний момент часу t при $\delta \ll R$ можна записати

$$-dM/dt = 4\pi R^2(c_S - c)/(\beta^{-1} + rD_1^{-1} + \delta D_2^{-1}). \quad (4)$$

Оскільки

$$\begin{aligned} M &= \rho_T V^{(R)} - \rho_T V^{(r)} = \\ &= 4\pi\rho_T(R^3 - 3R^2r + 3Rr^2 - r^3)/3, \end{aligned} \quad (5)$$

то з (4) отримаємо

$$dr/dt = R^2(c_S - c)/[\rho_T(R - r)^2(\beta^{-1} + rD_1^{-1} + \delta D_2^{-1})]. \quad (6)$$

У цих рівняннях M – маса частинки, кг; D_1 , D_2 – коефіцієнт дифузії речовини у розчині всередині капсули і у полімері, м²/с; β – коефіцієнт масовіддачі речовини, м/с; C_h , C_p – концентрація речовини відповідно на поверхні оболонки внутрішньої і зовнішньої та у розчині, кг/м³.

Запропоновану модель масоперенесення докладно описано у [9]. Її адекватність підтверджено на прикладі капсулювання модельних речовин (хлорид калію). І хоча зрозуміло, що в реальних умовах, очевидно, будуть накладатись додаткові фактори, зокрема зміна рН середовища при проходженні частинки крізь різні ділянки організму, але для попереднього прогнозування вона, безперечно, корисна.

Досліджувані нами полімери були використані і для створення іншого типу пролонгаторів ліків – гранульних кополімерів, які, як уже було зазначено, діють за принципом – сорбція лікарського засобу – вивільнення його в організмі. У цьому випадку на сорбційні властивості частинок впливатимуть як структурні параметри сітки, так і наявність у кополімері різноманітних функціональних груп.

Найбільш вигідною геометричною формою полімерних частинок, придатних для сорбування ліків із подальшим контрольованим їх виділенням, є сфера з діаметром частинок від 0,1 до 2,0 мм. З технологічної точки зору такі частинки найлегше отримати методом суспензійної полімеризації.

Нами проведено широкі дослідження з підбору складу вихідних композицій та кінетики їх полімеризації, які дали змогу обґрунтувати режими синтезу гранульних кополімерів і встановити вплив основних факторів на гранулометричний склад і властивості полімерів [3]. На основі цих досліджень розроблено основи технології синтезу гранульних кополімерів ПВП із метакриловими естерами гліколів і з регульованим розміром частинок і полідисперсністю.

З метою встановлення придатності синтезованих кополімерних матеріалів у вигляді гранул для створення систем пролонгованого вивільнення ліків проводили дослідження процесів сорбування і десорбування метиленового синього та карбамазину.

Проводили порівняльні дослідження сорбції МС полімерними частинками на основі поліГЕМА та кополімерами ГЕМА-ПВП у нейтральному середовищі (рис. 4).

Як видно з поданих результатів, основна частина барвника сорбується упродовж перших

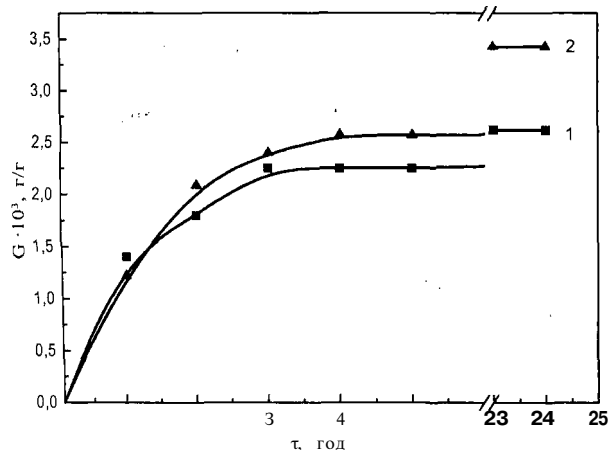


Рис. 4. Кінетичні криві сорбції МС полімерними частинками: 1 - ПВП-пр-ГЕМА; 2 - поліГЕМА. Середній розмір частинок, d_p , мм: 1 - 0,47 (PDI = 1,24); 2 - 0,90 (PDI = 1,27)

трьох годин, у подальшому процес відбувається повільно, і кінетична крива поступово виходить на насичення. Причому сорбційна здатність гомополімерних частинок, навіть при більшому їх розмірі, є вищою порівняно з кополімерами. Відомо [4], що у процесах сорбції МС визначальну роль відіграє наявність на поверхні сорбента гідроксильних і карбоксильних груп. Відносна кількість таких груп у поліГЕМА є вищою порівняно з кополімером, за рахунок цього відбувається сильніша електростатична взаємодія їх із катіоном МС ($=N^+(CH_3)_2$). Ланки ж ПВП у кополімері у водному середовищі можуть існувати як у вигляді кетоформи, так і у формі, що містить катіонний атом нітрогену [7]. І хоча частка

останніх незначна, але вона є причиною меншої сорбційної здатності щодо МС.

Швидкість і величина десорбції МС (С) кополімерними сферами значно залежить від рН середовища (рис. 5).

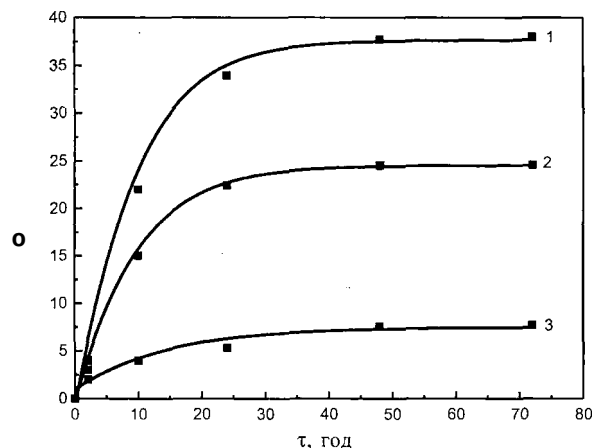


Рис. 5. Вплив рН середовища на кінетику десорбції (С) МС гранулами кополімерів ГЕМА-ПВП рН: 1- 4; 2 - 7; 3 - 9

Найінтенсивніше МС вивільняється в кислому середовищі, при цьому досягається більше значення граничної десорбції. У цьому випадку, очевидно, утворений комплекс між функціональними групами МС і кополімером руйнується, у результаті чого спостерігаються більша швидкість і максимальна величина десорбції.

У випадку карбамазину, який містить три карбоксильні і одну гідроксильну групи, більшою сорбційною здатністю відзначаються вже кополімери ГЕМА з ПВП (рис. 6), які майже у 2,5 рази перевищують за сорбційною здатністю поліГЕМА частинки.

Введення до складу кополімеру ланок ПВП суттєво збільшує як швидкість сорбції, так і граничну кількість сорбованого лікарського засобу. Таким чином, регулювання співвідношення ланок поліГЕМА та ПВП дає змогу змінювати в потрібному напрямку сорбційні властивості кополімерів.

Для полімерних частинок одного складу на сорбційну здатність можна впливати через їхні розміри, які, в свою чергу, можна регулювати як зміною інтенсивності перемішування, так і зміною параметра розчинності δ вихідних композицій (рис. 7), який визначає полярність середовища, у якому частинки синтезуються.

Отримані результати показують, що частинки більшого розміру закономірно сорбують карбамазин із меншою швидкістю через меншу їх питому поверхню. Причому максимальна кількість сорбованого препарату навіть через 24-48 год також залишається меншою. Це дає змогу

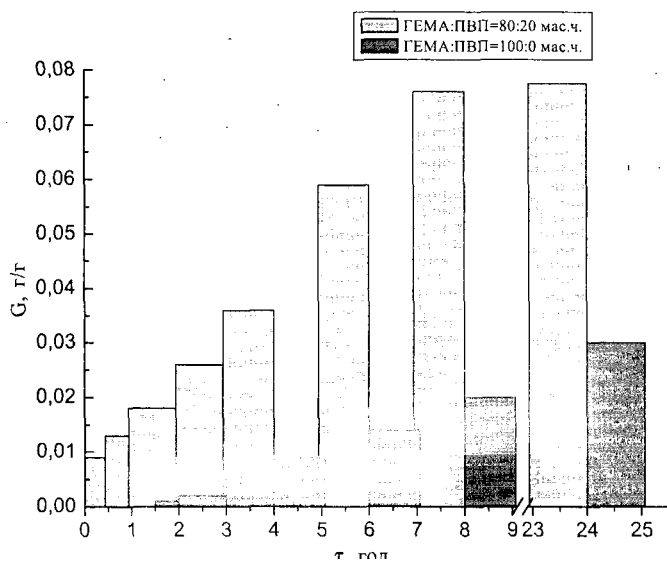


Рис. 6. Вплив природи полімерного носія на сорбцію карбамазину

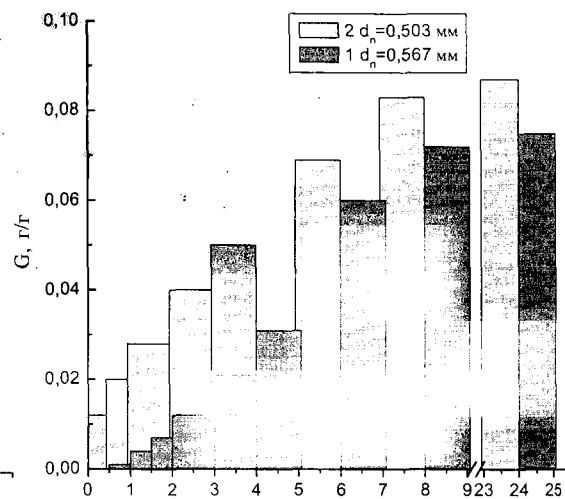


Рис. 7. Вплив параметра розчинності δ компонентів вихідної композиції на сорбційні властивості кополімерів. [ГЕМА] : [ПВП] = 8 : 2 мас.ч.; δ , (МПа)^{1/2}: 1 - 41,90; 2 - 44,46

обґрунтувати висновок, що сорбція карбамазину відбувається в більшій мірі на поверхні і у приповерхневих шарах гранул.

Важливим завданням у цій роботі було дослідити вплив рН середовища на десорбційні властивості синтезованих гранульних кополімерів (рис. 8). Слабокисле середовище моделювало

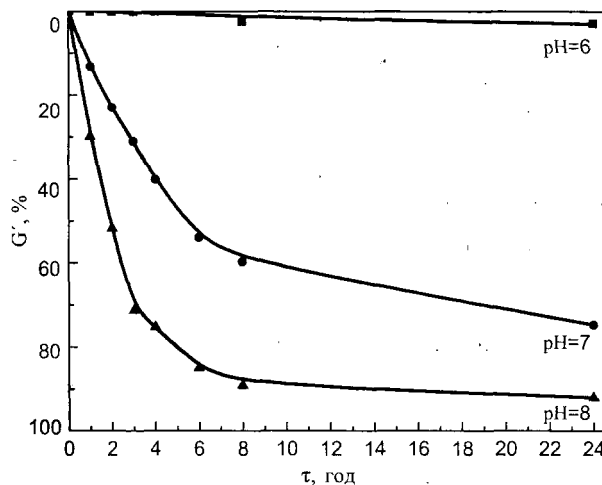


Рис. 8. Вплив рН середовища на кінетику десорбції карбамазину
[ГЕМА] : [ПВП] = 8 : 2 мас.ч.

середовище шлунка, слабколужне - кишечникау.

довища суттєво впливає на перебіг десорбції карбамазину. У слабкокислом середовищі останній практично не виділяється з полімерних частинок, що дуже важливо, адже у цьому випадку він не буде подразнювати стінки шлунка. Зате в нейтральному і слабколужному середовищі карбамазин виділяється у дозах, терапевтично достатніх для лікувальних цілей.

Синтезовані кополімери відзначаються хімічною стійкістю в слабколужних і слабкокислих середовищах, витримують стерилізацію в автоклаві.

Висновки

Отримані результати відкривають перспективу використання синтезованих гідрогелевих полімерів у вигляді плівок та гранул для створення систем спрямованого і контрольованого вивільнення ліків. Це підтверджено попередніми випробуваннями в АТ «Галичфарм». Крім того, як показали випробування упродовж 2005 р. в умовах НВФ «Сімко», розроблені дрібнодисперсні гранульні кополімери виявилися ефективними носіями для різного типу хроматографічних процесів, зокрема йонообмінної, біоспецифічної та гель-проникної хроматографії, у т.ч. при виділенні білкових факторів із плазми крові, а також ностями для імунологічних досліджень.

Роботу виконано за сприяння гранта Президента України GP/F11/0026.

1. Григорьянц И. К., Триханова Г. А. Полимерные системы управляемого выделения веществ // Химия за рубежом, - 1984, - № 9, - 64 с.
2. Суберляк О., Скорохода В., Семенюк Н. Особенности одержання гранульних співполімерів ОЕМА з ПВП // Хім. пром. України.- 2002.- № 4,- С 19-22.
3. Скорохода В., Семенюк Н., Суберляк О. Технологічні аспекти одержання сферичних гранул кополімерів гідроксіетилметакрилату з ПВП // Вопр. химии и хим. технологии.- 2004,- № 3.- С. 88-91.
4. Мамлеева Н. А., Писарева Т. Р., Лукин В. В. Структура адсорбционных слоев метиленового голубого на поверх-

- ности лигнина // Ж. физ. химии.- 1994,- Т. 68,- № 4.- С. 671-674;
5. Туркевич М. М. Фармацевтична хімія.- К.: Вища шк.- 1973.-496 с.
6. Скорохода В., Семенюк Н., Суберляк О. Структура та сорбційна здатність кополімерів оксіетиленметакрилату з полівінілпіролідом // Полім, ж,-2004.-№ 2.- С 86-91.
7. Matamuti M. Binding of fluoride onto PVP // J. Polym. Sei.- 1984.- № 10.- P. 569-573.
8. Суберляк О. В., Скорохода В. Н., Зайкіна О. С. Структурна морфологія і транспортно-селективні характеристики гідрогелевих мембран // Функціональні матеріали.- 1995.-№ 3.-С. 350-353.
9. Демчук І., Скорохода В., Опанасович В. Масоперенесення з кулястої частинки, покритої гідрогелевою полімерною оболонкою // Екотехнології и ресурсосбережение.- 2003.- № 1.- С. 70-74.

V. Skorokhoda, N. Semenyuk, G. Lucan

NEW HIGH EFFECTIVE DRUG PROLONGED FREEING SYSTEMS ON THE BASIS OF POLYMER HYDROGELS

The properties of synthesized hydrogels on the basis of polyvinylpyrrolidone and 2-hydroxy ethyl-methacrylate are explored. The interaction between structure and sorption-diffusive properties of (co)polymers concerning the model substances and drugforms is determined. The mathematical model of mass-transferring from the solid particle covered by hydrogel capsule is offered. The synthesized (co)polymer fitness for the systems is confirmed.