

Коновалова В. В., Самченко Ю. М., Побігай Г. А., Бурбан А. Ф., Ульберг З. Р.

ДОСЛІДЖЕННЯ КІНЕТИКИ ВИВІЛЬНЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ З ТЕРМОЧУТЛИВИХ ГІДРОГЕЛІВ НА ОСНОВІ N-ІЗОПРОПІЛАКРИЛАМІДУ ТА АЛІЛАМІНУ

У статті методом радикальної полімеризації отримано термочутливий гідрогель на основі кополімеру NIPA-co-*AlAm* змінного складу. Встановлено, що отримані гідрогелі характеризуються пролонгованим вивільненням лікарських засобів різної природи. Показано, що швидкість вивільнення залежить від складу гідрогелю та температури його фазового переходу.

Ключові слова: термочутливі гідрогелі, N-ізопропілакриламід, аліламін, пролонговане вивільнення лікарських препаратів.

Вступ

Гідрогелі останнім часом широко досліджуються як носії у системах контрольованої доставки лікарських препаратів. Ці біоматеріали привернули до себе увагу науковців завдяки їхнім специфічним характеристикам, таким як біосумісність, високе набухання у водному середовищі, рН- і температурна чутливість, а також чутливість щодо інших факторів зовнішнього середовища [1]. Терапевтичні системи на основі гідрогелів створюють шляхом введення лікарських препаратів в матрицю носія без ковалентного зшивання, і тому швидкість їх вивільнення варіюється лише залежно від природи та будови гідрогелю. В системах контрольованої доставки ліків необхідним є виділення лікарського препарату протягом тривалого часу в терапевтичних дозах внаслідок контрольованого сигналу в ділянці захворювання. Відомо, що головною фізичною зміною в хворому органі є підвищення температури [2]. Адже будь-яка зміна функції та метаболізму внутрішніх органів спричинює зміну температури, оскільки за законом Карно та дослідженням Н.Е. Введенського, всі енергетичні процеси призводять до появи теплоти. Тому, патологічні процеси в організмі супроводжуються зміною мікроциркуляції, метаболізму та закономірно спричинюють коливання температури хворих органів. Так, гострий, запальний процес призводить до підвищення температури. Отже, в більшості випадків у системах з контрольованою доставкою ліків доцільно використовувати гідрогелі на основі полімерів з нижньою критичною температурою розчинення (НКТР). Температура активації вивільнення ліків у таких системах досягається за рахунок явища фазово-

го переходу конкретного гідрогелю.

У нашій роботі нова «розумна» система-носій для контрольованої цільової доставки лікарських препаратів складається із кополімерного гідрогелю P(NIPA-co-*AlAm*) змінного складу. Полі-N-ізопропілакриламід є відомим біосумісним термочутливим полімером, який характеризується НКТР (32 - 34 °С), а температура фазового переходу кополімерів на його основі може спрямовано змінюватися з урахуванням їх гідروفільності/гідروفобності. Так, при кополімеризації з гідروفобними мономерами НКТР зсувається у бік нижчих температур [3] – до 22 – 25 °С, а у випадку кополімеризації ізопропілакриламідом з більш гідروفобними мономерами (до яких належить і аліламін) – у бік підвищених температур, при цьому НКТР може досягати 55 - 60 °С.

Вище НКТР гідрогель буде колапсувати, тим самим вивільняючи лікарські засоби зі свого об'єму. Поліаліламін є синтетичним полікатионом, що містить вільні аміногрупи, тому ланки цього полімеру в складі термочутливого гідрогелю надаватимуть останньому ще й функцію рН-чутливості, за рахунок якої вивільнення ліків з його матриці можна контролювати зміною величини рН, яка в різних ділянках та органах людського організму різна [4, 5]. Так, наприклад, у стравоході рН дорівнює 6 - 7, у шлунку – 1,5 - 2,0, а у кишківнику – 8 - 9. У той же час відомо, що екстрацелюлярний рН пухлинних клітин значно нижчий від відповідної величини для нормальних тканин [6].

Метою роботи є дослідження сорбційних характеристик гідрогелевих кополімерів P(NIPA-co *AlAm*), які проявляють термочутливість щодо лікарських засобів різної хімічної природи.

Матеріали і методи

Для синтезу гідрогелів використовували реагенти виробництва Sigma-Aldrich. N-ізопропілакриламід попередньо перекристалізували з гексану. Аліламініггідрохлорид (AlAmH) синтезували таким чином: 30 г аліліміну розчиняли в 300 см³ абсолютного діетилового етеру. Розчин охолоджували до температури -15°C та барботували крізь нього газоподібний хлороводень. Білі кристали аліламініггідрохлориду відфільтрували та висушували у вакуумі. Зшивальний агент N,N-метиленбісакриламід (МБА) та компоненти окисно-відновної ініціюючої системи (персульфат амоніа та тетраметилетилендіамін) використовували без попередньої очистки. Процес гелеутворення проводили за температури близько 0°C в атмосфері аргону. Концентрацію аліламініггідрохлориду у суміші з N-ізопропілакриламідом варіювали в межах від 0 до 40 мас. %. Концентрація зшивального агента становила 0,125 мас. %, а загальний вміст мономерів у гелеутворюючій композиції – 21 мас. %. Склад синтезованих гідрогелів наведено у табл. 1.

Ступінь набрякання визначали за формулою:

$$Q = \frac{m_H - m_c}{m_c},$$

де m_H та m_c – маса рівноважно набряклого та висушеного зразка відповідно, при обчисленнях усереднювали результати 10 паралельних вимірювань. Масу гідрогелевих зразків визначали із точністю до четвертого знаку після коми. Дослідження ступеня набрякання співполімерних гідрогелів здійснювали при величинах рН 1,68; 6,86 та 9,18 за температури від 5 до 54 °С.

Термогравіметричний аналіз (ТГА) використовували при дослідженні процесів деструкції полімерів для одночасного контролю температури зразка, зміни його маси, швидкості зміни маси та зміни ентальпії.

Термогравіметричний аналіз проводили за

допомогою дериватографа Derivatograph Q–1500D system в інтервалі температур від 20 до 250 °С в атмосфері повітря при одночасному видаленні газоподібних продуктів деструкції. Швидкість підвищення температури становила 10 град./хв. Маса зразків дорівнювала 50 мг. Температурні інтервали стадій розкладу оцінювали з диференційних кривих втрати маси (ДТГ), враховуючи той факт, що площа піка кривої ДТГ пропорційна втраті маси на відповідній стадії (ТГ).

Як об'єкти дослідження використовували ацетилсаліцилову кислоту (аспірін) з концентрацією 0,1 мг/мл та хлоропірамін (супрастин) з концентрацією 0,05 мг/мл.

Кінетику адсорбції - десорбції аспіріну та супрастину проводили за температури 20, 35, 45 та 55 °С. Для цього висушені за сталої температури зразки масою в середньому 0,02 г витримували в дистильованій воді протягом 2 год для набухання гідрогелю. Потім поміщали в досліджуваний розчин об'ємом 50 мл за певної температури та проводили адсорбцію лікарського засобу протягом 2 год. Після закінчення адсорбції зразок поміщали в дистильовану воду за тієї самої температури для дослідження кінетики вивільнення препарату. Десорбцію проводили протягом 2 год.

Концентрацію аспіріну та супрастину визначали спектрофотометрично при довжинах хвиль 230 нм та 280 нм відповідно.

Аналіз і узагальнення результатів дослідження

ТГА аналіз проводили в температурному інтервалі від 20 до 250 °С. Як видно з кривих DTG (рис.1) отримані гідрогелі мають одну основну стадію втрати маси в інтервалі температур 50 – 110 °С з максимальною швидкістю розкладу при 80 °С, що відповідає випаровуванню легкозв'язаної води. Кількість легкозв'язаної води залежить від складу гідрогелю. Для гідрогелів на основі гомополімеру ізопопілакриаміду втрата маси становить 64 %. При введенні в структуру гідрогелю 10 % та 40 % аліламіну кількість легкозв'язаної во-

Таблиця 1. Компоненти суміші для синтезу термочутливих гідрогелів (мас. %)

Назва гідрогелю	NiPA	AlAmH	MBA
P(NiPA)	21,05	-	0,125
P(NiPA-co-AlAm) 9:1	18,95	2,10	0,125
P(NiPA-co-AlAm) 4:2	16,84	4,21	0,125
P(NiPA-co-AlAm) 3:2	12,63	8,42	0,125
P(NiPA-co-AlAm) 2:3	8,42	12,63	0,125

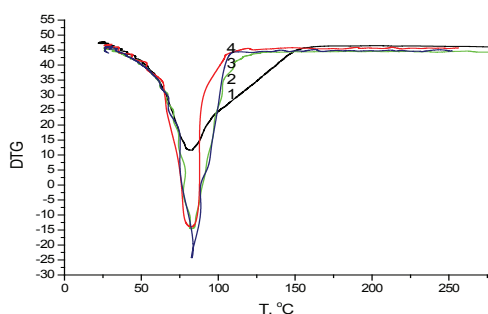


Рис. 1. DTG криві для гідрогелів: 1- P(NiPA); 2- P(NiPA-co-AlAm) 9:1; 3- P(NiPA-co-AlAm) 3:2; 4- P(NiPA-co-AlAm) 2:3

ди різко зростає до 78 % та 85 %, відповідно, за рахунок введення високогідрофільних ланок, що містять аміногрупу. Подальше збільшення концентрації аміногруп та вмісту кополімеру до 60 % призводить до зменшення кількості легкозв'язаної води і становить 68 мас. %. Незважаючи на значне зростання кількості легкозв'язаної води в гідрогелях, кополімери, що містять аліламін, характеризуються значно кращими еластичними та механічними властивостями порівняно з гомополімерами NiPA.

Для дослідження сорбційних характеристик гідрогелів щодо лікарських засобів різної хімічної природи було обрано зразки, що містять 10 та 40 % аліламіну, а саме – гідрогеліві кополімери P(NiPA-co-AlAm) 9:1 та P(NiPA-co-AlAm) 2:3. Кінетика набрякання їх детально досліджена та проаналізована нами в праці [7], де показано, що додавання гідрофільних ланок призводить до зростання температури фазового переходу (T_p). Так, додавання аліламінгідрохлориду в кількості 10% до синтезованої суміші зміщує T_p до 35 - 37 °С, а додавання 40 % AlAm зміщує температурний діа-

пазон фазового переходу до 47-49 °С.

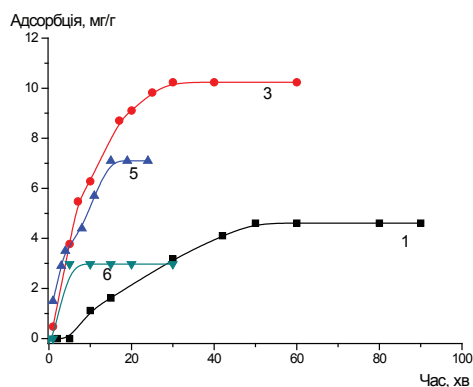
Як видно з рис.2,а, крива адсорбції кополімерного гідрогелю складу NiPA - AlAm - 9:1 для ацетилсаліцилової кислоти змінюється при підвищенні температури від 20, 35, 45 до 55 °С. Порівнюючи криві адсорбції, можна дійти висновку, що найвищий рівень сорбції для зразка гідрогелю NiPA- AlAm (9:1) відмічається при температурі 35 °С, сорбційна ємність в цьому випадку зростає зі збільшенням температури від 20 до 35 °С і максимальна ємність за аспірином становить 10 мг/г.

Температура фазового переходу для гідрогелю NiPA - AlAm (9:1) дорівнює 35 - 37 °С, тому після фазового переходу, коли гідрогель перебуває у сколапсованому стані сорбційна ємність різко зменшується і становить 3 мг/г.

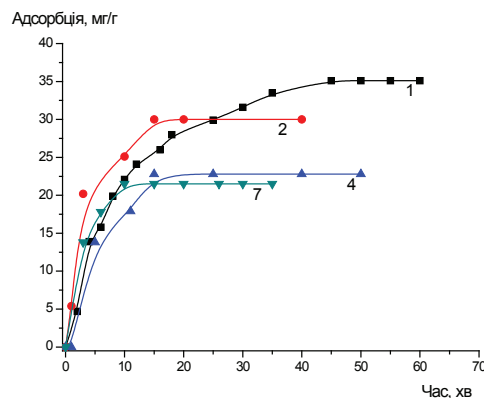
Як відомо, для гідрогелів характерна переважно фізична сорбція. Але значне збільшення швидкості адсорбції зі зростанням температури свідчить про наявність хемосорбції за участю карбоксильних груп аспірину, що можуть утворювати комплекси з аміногрупами аліламіну за рахунок електростатичних сил.

Як видно з рис. 2,б, у гідрогелів NiPA - AlAm (3:2) сорбційна ємність значно вища, ніж у NiPA - AlAm (9:1) і її максимум становить 35 мг/г при $T = 20$ °С. Це пояснюється більшим ступенем набрякання цього гідрогелю, що у свою чергу пов'язане зі зростанням концентрації аміногруп.

Також бачимо, що зі збільшенням температури сорбційна ємність зменшується, що свідчить про значніший вплив фізичної сорбції, а також пояснюється термоініційованим переходом гідрогелю із набряклого до сколапсованого стану після досягнення температури фазового переходу, яка для цього гідрогелю становить 47-49 °С.



а



б

Рис. 2. Кінетика адсорбції аспірину гідрогелем P(NiPA-co-AlAm) 9:1 (а) та P(NiPA-co-AlAm) 2:3 (б) при різних температурах: 1 - 20°C; 2 - 30°C; 3 - 35°C; 4 - 37°C; 5 - 45°C; 6 - 55°C; 7 - 58°C

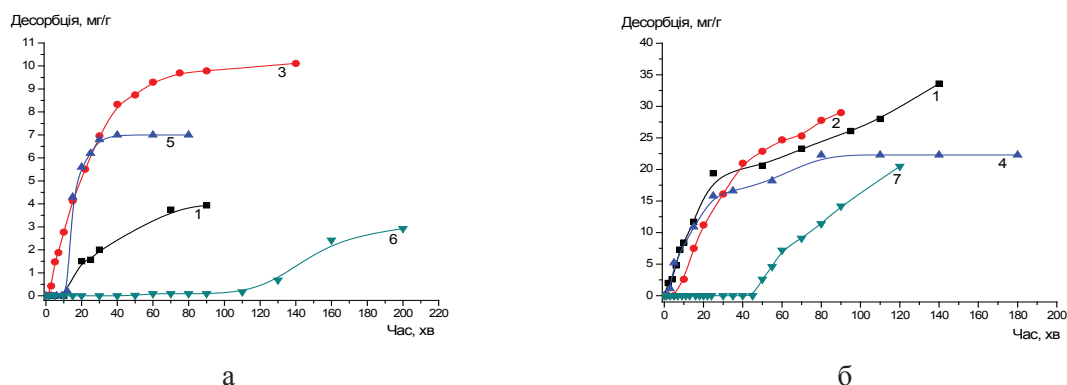


Рис. 3. Кінетика десорбції аспірину P(NIPA-co-AlAm) 9:1 (а) та P(NIPA-co-AlAm) 2:3 (б) при різних температурах: 1- 20°C; 2 - 30°C; 3 - 35°C; 4 - 37°C; 5 - 45°C; 6 - 55°C; 7 - 58°C

Проаналізуємо тепер десорбцію лікарського препарату (рис. 3). Необхідно відмітити суттєву різницю у профілях кривих вивільнення аспірину для температур нижчих та вищих за T_p . У першому випадку на початку контактування гідрогелевої матриці з розчинником спостерігається інтенсивна дифузія лікарського препарату і протягом приблизно двох годин досягається практично повне його вивільнення. Зовсім за іншим механізмом протікає дифузія при температурах вище НКТР (45 та 55 °C у випадку P(NIPA-co-AlAm) 9:1 та 58 °C у випадку P(NIPA-co-AlAm) 2:3. Протягом значного періоду часу (іноді до двох годин) спостерігається індукційний період з практично нульовим вивільненням аспірину, пов'язаний зі стеричними перешкодами для його дифузії зі сколапсованої гідрогелевої матриці. Подальше пролонговане вивільнення дифузанта пояснюється поступовим гідролізом іонних зв'язків, утворених між амініними групами гідрогелевої матриці та карбоксильними групами інкорпорованого лікарського засобу.

На відміну від аспірину, що містить активні карбоксильні групи, супрастин містить вторинні та третинні аміногрупи і його сорбція зумовлена тільки фізичними факторами, на-

слідком чого є значно менша адсорбційна ємність (рис. 4), що не перевищує 5,5 мг/г. Лінійність кривих десорбції свідчить про пролонгований характер вивільнення супрастину, а при температурі вищій НКТР спостерігається короткий індукційний період.

Як видно з рис. 5, зразки, що містять 40 % аліламіну, як і у випадку з аспірином, характеризуються значно більшою сорбційною ємністю за супрастином, що сягає 30 мг/г при температурі 20 °C. Як швидкість, так і величина повної сорбції зі зростанням температури зменшується, що підтверджує переважну фізичну сорбцію цього засобу. Криві десорбції показують, що швидкість вивільнення також суттєво залежить від температури оточуючого середовища. Так, при збільшенні температури від 20 до 30 °C швидкість вивільнення зменшується майже вдвічі, а час пролонгації збільшується на 20 хв. Цікавим для даного зразка є також характер кривої десорбції після колапсування кополімеру вище НКТР. У цьому випадку вивільнення основної частини діючої речовини (60 %) відбувається майже миттєво, а залишкові кількості десорбуються з лінійною швидкістю протягом значного періоду часу.

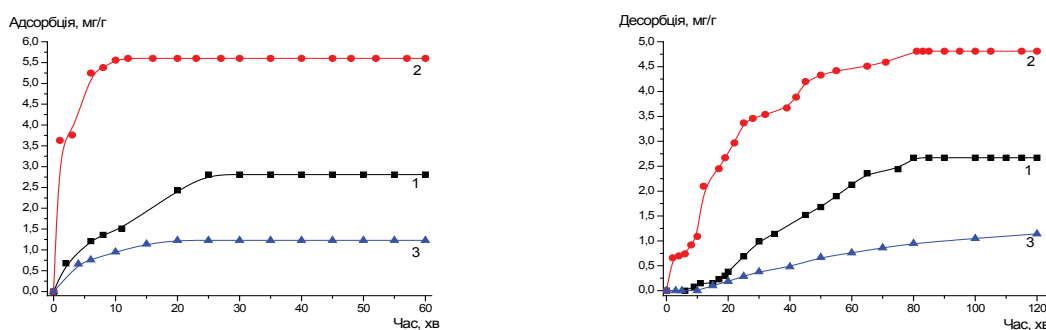


Рис. 4. Кінетика адсорбції - десорбції супрастину гідрогелем P(NIPA-co-AlAm) 9:1 при різних температурах: 1 - 20°C; 2 - 30°C; 3 - 55°C

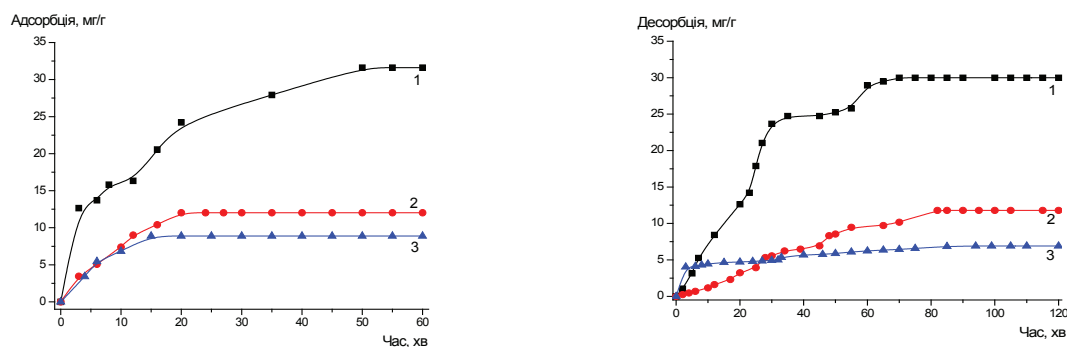


Рис. 5. Кінетика адсорбції - десорбції супрацину гідрогелем P(NIPA-co-AllAm) 2:3 при різних температурах: 1 - 20°C; 2 - 30°C; 3 - 55°C

Висновки

Нові рН- та термочутливі гідрогелі було отримано шляхом радикальної кополімеризації N-ізопропілакриламід та аліламіну. Термогравіметричний аналіз показав, що кількість легкозв'язаної води в кополімерах зростає зі збільшенням вмісту гідрофільної складової - аліламіну. Кінетику адсорбції та десорбції ацетилсаліцилової кислоти та хлоропіраміну для кополімерів P(NIPA-co-AllAm) 3:2 та P(NIPA-co-AllAm) 9:1 було досліджено при

різних температурах. Показано, що гідрогелі з більшим вмістом аліламіну мають значно вищу сорбційну ємність, що пояснюється збільшенням ступеня їх набрякання та кількості високогідрофільних аміногруп.

Отримані гідрогелі характеризуються пролонгованим вивільненням досліджуваних лікарських засобів. Показано, що швидкість вивільнення залежить від природи зразка та температури його фазового переходу.

Список літератури

1. Saima Amin. Hydrogels as potential drug delivery systems / Amin Saima, Rajabnezhad Saeid, Kohli Kanchan // Scientific Research and Essay. - 2009. - № 3 (11). - P. 1175-1183.
2. Gregory S. Kelly. Body Temperature Variability (Part 2): Masking Influences of Body Temperature Variability and a Review of Body Temperature Variability in Disease / Kelly Gregory S. // Alternative Medicine Review. - 2007. - № 12(1). - P. 49-62.
3. Самченко Ю. М. Термочувствительные сополимерные гидрогели с регулируемой температурой фазового перехода / Ю. М. Самченко, В. В. Коновалова, Е. И. Коротич // Доповіді НАН України. - 2011. - № 8. - С. 123-129.
4. Кислотность - Режим доступа до статті <http://www.gastroscan.ru/handbook/117/2846>.
5. pH of the Human Body is Critical for Health [Електронний ресурс] / G. Tunsky. - Режим доступу до журн. http://www.relife.com/health_natural/pH_human_body_balance_health_level_1.html.
6. Gerweck L. E. Tumor pH controls the in vivo efficacy of weak acid and base chemotherapeutics / L.E. Gerweck, S. Vijayappa, S. Kozin // Mol. Cancer. Ther. - 2006. - № 5(5). - P. 1275-1279.
7. Коновалова В.В. Термочутливі гідрогелі на основі кополімерів ізопропілакриламід та аліламінігидрохлориду / В.В. Коновалова, Ю.М. Самченко, Г.А. Побігай, А.Ф. Бурбан, З.Р. Ульберг // Полімерний журнал - 2012. - Т.34, №2. - С. 200-205.

V. Konovalova, Y. Samchenko, A. Pobigay, A. Burban, Z. Ulberg

STUDING OF DRUG RESEASE KINETICS IN THERMORESPONSIVE HYDROGELS BESED ON N-ISOPROPYLACRYLAMIDE AND ALLYLAMINE

Thermo responsive hydrogel based on co-polymer NIPA-co-AllAm variable composition was prepared by radical polymerization. It has been studied that the resulting hydrogels are characterized by prolonged disengaged drugs of different nature. It is shown, that the release rate depends on the composition of hydrogel and its phase transition temperature.

Key words: thermo responsive hydrogel, N-isopropylacrylamide, allylamine, drug release.

Матеріал надійшов 20.01.2013