

Н. Б. Семенюк, О. О. Когут, І. Д. Чернигевич*, Г. Б. Небога, В. Й. Скорохода
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра хімічної технології переробки пластмас,
*ДЗ “Клінічна лікарня ДТГО “Львівська залізниця”

ОСОБЛИВОСТІ ОДЕРЖАННЯ СФЕРИЧНИХ ГІДРОГЕЛІВ ДЛЯ СИСТЕМ КОНТРОЛЬОВАНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ ЛІКІВ

© Семенюк Н. Б., Когут О. О., Чернигевич І. Д., Небога Г. Б., Скорохода В. Й., 2015

Досліджено вплив кількості полівінілпіролідону та природи ініціаторів на гранулометричний склад полімерних частинок, одержаних суспензійною (ко)полімеризацією композицій на основі 2-гідроксіетилметакрилату та полівінілпіролідону. Підтверджено можливість здійснення суспензійної полімеризації композицій у присутності ліків різної будови. Досліджено вплив природи лікарської речовини на дисперсні характеристики полімерних частинок. Синтезовані кополімери рекомендовано для використання як полімерні носії для контрольованого вивільнення ліків.

Ключові слова: гідрогелі, полівінілпіролідон, суспензійна кополімеризація, пролонгатори ліків.

The influence of the quantity of polyvinylpyrrolidone and the nature of initiators on the grain size distribution of polymer particles obtained by the suspension (co)polymerization of 2-hydroxyethylmethacrylate-polyvinylpyrrolidone compositions has been studied. The possibility of suspension polymerization of compositions with present drugs of different structure has been proved. The influence of the drug nature on the dispersion properties of polymer particles has been studied. The synthesized copolymers are recommended as polymeric systems for controlled drug release.

Key words: hydrogels, polyvinylpyrrolidone, suspension copolymerization, drug carrier.

Постановка проблеми і її зв'язок з важливими науковими завданнями. Розроблення нових лікарських препаратів направленої і пролонгованої дії є одним з перспективних напрямків розвитку сучасної фармакології. Сьогодні полімерні суспензії з вузьким розподіленням частинок за розміром, заданого хімічного складу і структури є основою для створення систем-носіїв лікарських препаратів і біологічно активних речовин. Окрім певних геометричних розмірів і селективної сорбційної здатності, частинки, особливо які експлуатуються у контакті з живим організмом, повинні бути м'якими, гідрофільними, біосумісними, а також містити у своїй структурі групи атомів, які здатні утворювати зв'язки з функційними групами лікарських препаратів. При цьому самі гранульні матеріали не повинні зменшувати активність ліків як в момент формування полімерних частинок, так і протягом періоду часу, котрий необхідний для досягнення терапевтичного ефекту.

У випадку використання гідрогелів для систем пролонгованого вивільнення ліків, порівняно з водорозчинними полімерними системами, усувається небезпека побічного шкідливого впливу продуктів розпаду полімеру на організм, оскільки гідрогелі не розчиняються у воді та фізрозчині, а лише набрякають у цих середовищах. Серед матеріалів такого призначення науковий і практичний інтерес, завдяки наявності різноманітних функціонально активних груп, викликають кополімери на основі 2-гідроксіетилметакрилату (ГЕМА) та полівінілпіролідону (ПВП).

Відомо, що при використанні гранульних полімерів у системах контрольованого і направленого виділення речовин найвигіднішою геометричною формою частинок є сфера

діаметром від 0,1 до 2 мм, оптимальним методом одержання якої є суспензійна полімеризація [1–3]. Попередніми дослідженнями, виконаними на кафедрі хімічної технології і переробки пластмас, вивчено основні кінетичні закономірності синтезу гідрогелевих полімерних суспензій на основі кополімерів ГЕМА з ПВП [4].

Мета роботи. Метою роботи було дослідити особливості одержання гідрогелевих дисперсій (ко)полімерів ГЕМА з ПВП, зокрема у присутності ліків, встановити вплив технологічних умов синтезу на розмір та гранулометричний склад дисперсій.

Експериментальна частина. Матеріали. Для полімеризації використовували: ГЕМА, очищений та перегнаний у вакуумі (залишковий тиск 130 Н/м^2 , $T_{\text{кип}}=351\text{К}$); ПВП – медичний, високого очищення, $\text{MM } 12 \cdot 10^3$. Як ініціатор полімеризації використовували динітрил азо-біс-ізомаляної кислоти (ДАК), пероксиди бензоїлу (ПБ) та лаурилу (ПЛ), комплекс ПВП з йонами металів змінного ступеня окиснення, як стабілізатор суспензії – свіжо приготовлений тонко дисперсний колоїд магнію гідроксиду.

Проведення експериментів. Суспензійну (ко)полімеризацію в органічному розчиннику композицій ГЕМА, що містять до 10 % зшивального агента – етиленглікольдиметакрилата (ДМЕГ), у присутності ПВП здійснювали за температури $75 \text{ }^\circ\text{C}$ протягом 6 год і неперервному перемішуванні (швидкість перемішування 240 об/хв). Як інертні розчинники використали циклогексанол та деканол, які, як встановлено попередніми дослідженнями [4], запобігають дифузії компонентів мономер-полімерної композиції з органічної фази у водну. Дисперсні характеристики полімерних суспензій оцінювали за кількісним (d_n) та ваговим (d_w) середнім діаметром частинок та показником полідисперсності (PDI) [4]. Електронно-мікроскопічні дослідження здійснювали з використанням трансмісійного електронного мікроскопа (ТЕМ) JEOL JEM 200 CX.

Результати досліджень та їх обговорення. Незважаючи на значні успіхи, досягнуті останнім часом у розробленні технологій синтезу гранульних полімерів ГЕМА, вони мають однотипні функційно активні групи і обмежені можливості регулювання складу та структурних параметрів сітки. Введення до композиції до ГЕМА полівінілпіролідону передбачає значне розширення властивостей полімера-носія завдяки додатковим високополярним, здатним до гідратації та йонізації карбаматним групам, які сприяють покращенню селективних сорбційно-десорбційних властивостей гранульних кополімерів і підвищенню їх пористості. Тому дослідження особливостей одержання гранульних кополімерів на основі композиції ГЕМА з ПВП суспензійною полімеризацією, а також встановлення практичної придатності цих матеріалів для створення полімерних носіїв контрольованого вивільнення речовин, є актуальними.

У радикальній кополімеризації (мет)акрилатів з ПВП у результаті реакцій зшивання утворюються сітчасті полімери, які складаються з макромолекул ПВП, до яких прищеплено гідрофільні ланцюги поліГЕМА [5]. З метою встановлення придатності синтезованих кополімерних матеріалів у вигляді сфер для створення систем пролонгованого вивільнення ліків, а також розроблення рекомендацій щодо їхнього конкретного застосування досліджували особливості одержання гідрофільних сферичних носіїв ліків на основі ГЕМА з ПВП дисперсійною полімеризацією двома способами. За першим способом спочатку одержували гранульні гідрогелі суспензійною кополімеризацією ГЕМА з ПВП, які потім насичували лікарською речовиною з її розчинів. За другим способом полімерні частинки одержували суспензійною кополімеризацією ГЕМА з ПВП у присутності конкретних лікарських засобів.

Для того, щоб визначити вплив ПВП на розмір та форму полімерних частинок, досліджували суспензійну полімеризацію за різного співвідношення ГЕМА: ПВП. Під час суспензійної гомополімеризації ГЕМА, а також у присутності невеликої кількості ПВП не вдалося сформувати якісні полімерні частинки, а отримано лише агломерати різних розмірів (табл. 1). Підвищення кількості ПВП у вихідній композиції сприяє укрупненню полімерних частинок та їх однорідності.

Таблиця 1

**Вплив складу полімер-мономерної композиції
на дисперсні характеристики гранульних кополімерів**

№ з/п	Склад композиції, мас.%			d _n , мм	d _w , мм	PDI
	ГЕМА	ДМЕГ	ПВП			
1.	64	16	20	0,82	0,93	1,14
2.	72	8	30	0,74	0,86	1,16
3.			20	0,64	0,79	1,25
4.			10	полімерні частинки неправильної форми		
5.			0			
6.	74	6	20	0,36	0,44	1,21
7.	76	4		0,34	0,39	1,15
8.	80	0		0,33	0,42	1,25

Із збільшенням кількості зшивального агента зростає середній діаметр частинок. Найоднорідніші частинки малого діаметра (до 0,5 мм) сформовані за вмісту ДМЕГ 4 мас. %.

Дуже важливим для одержання полімерних частинок стабільної форми і розмірів є вибір відповідного ініціатора. Для порівняння досліджено синтез гранульних частинок у присутності трьох різних радикальних ініціаторів – ПБ, ДАК та ПЛ, а також ініціювальної системи на основі комплексу ПВП з йонами металів змінного ступеня окиснення, найбільшу каталітичну здатність серед яких проявили солі феруму (II, III) [5]. Результати досліджень впливу природи і кількості ініціатора подано в табл. 2.

Таблиця 2

Вплив природи та концентрації ініціатора на гранулометричний склад частинок

([Стабілізатор – ПВП мм 3,6×10⁵]= 1 мас.%, [орг. фаза]:[H₂O]=1:2,5 мас. ч.)

Ініціатор	[In], мас. %	d _n , мм	d _w , мм	PDI
ДАК	1	0,47	0,58	1,23
ПЛ	1	0,33	0,59	1,78
ПВП-Fe ²⁺	0,1*	0,64	0,75	1,24
	0,2*	0,67	0,78	1,170
		**0,88/1,66	**1,11/2,30	**1,26/1,39
ПБ	0,5*	1,01	1,35	1,33
	0,5	0,53	0,70	1,31
	1,5	0,55	0,67	1,23
	2,5	0,83	0,96	1,15

* У перерахунку на FeSO₄.

**[Орг. фаза]:[H₂O]=1:5 мас. ч., у знаменнику для Fe₂(SO₄)₃

Регулярні ПВП-пр-поліГЕМА частинки одержали, коли як ініціатор використовували ПБ та ДАК. Під час використання ДАК та ПЛ було одержано полімерні частинки менших розмірів, а у випадку ПЛ також і неправильної сферичної форми. Зі збільшенням вмісту солей феруму середній діаметр частинок збільшується. Найоднорідніші частинки сформовані за вмісту феруму (II) сульфату 0,2 мас. %. У випадку використання феруму (III) сульфату навіть за меншого вмісту мономерної фази формуються полімерні гранули більшого діаметра і полідисперсності (табл. 2).

Кополімери ГЕМА з ПВП відзначаються пористішою порівняно з поліГЕМА структурою, з розвинутими порами не залежно від природи ініціювальної системи (рис. 1), що поряд з наявністю більшої кількості функційних груп визначає їх більшу сорбційну здатність [6].

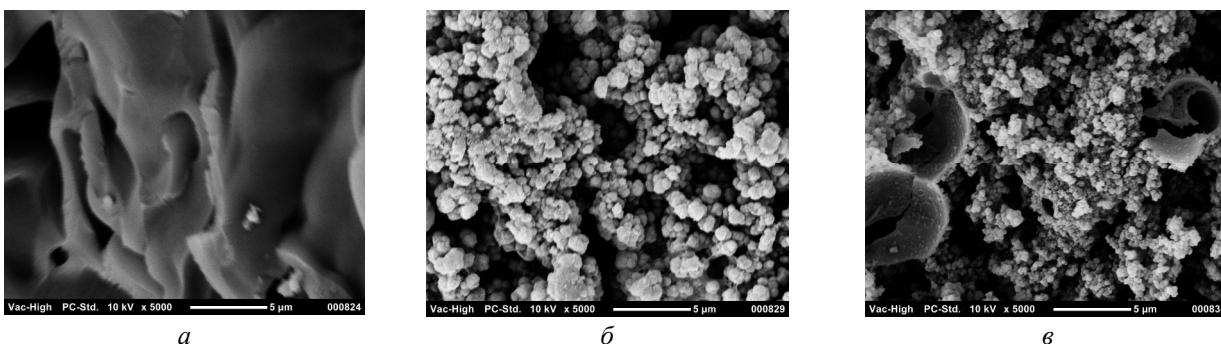


Рис. 1. ТЕМ фотографії структури гранульних (ко)полімерів: а – поліГЕМА (ініціатор ПБ); б – ПВП-гр-поліГЕМА (ініціатор ПБ); в – ПВП-гр-поліГЕМА (ініціатор ПВП-Fe²⁺)

Досліджений двостадійний метод одержання гранульних пролонгаторів ліків, за яким спочатку синтезують гранули, а потім насичують їх ліками, має той суттєвий недолік, що сорбційна здатність гідрогелів обмежена і для такого класу зазвичай не перевищує 0,01 г лікарського засобу на 1 г полімеру [7]. Тому авторами запропоновано одностадійний спосіб, який передбачає синтез гранульних кополімерів у присутності ліків.

Як лікарські засоби за узгодженням з науковцями Тернопільського державного медичного університету ім. Горбачовського та ВАТ “Фармак”, у співпраці з якими здійснювались дослідження, було використано тіотриазолін, омепразол, ізоніазид, амлодипіну бензоат. Тривале вживання цих лікарських препаратів може змінювати формулу крові. Тому актуальним є, власне, створення пролонгованих систем таких ліків, які дають змогу суттєво зменшити ефективну частку їх використання і зведуть до мінімуму негативну дію ліків на слизову оболонку стравоходу та шлунку.

Досліджено вплив перелічених ліків на суспензійну полімеризацію композицій ГЕМА з ПВП, а також на гранулометричний склад полімерних сферичних частинок. Розчинні у мономері лікарські препарати вводили у полімер-мономерну композицію на початку синтезу.

У присутності перелічених вище ліків вдалося здійснити суспензійну полімеризацію композицій ГЕМА з ПВП без зміни температурно-часових факторів і отримати сферичні полімерні частинки, розміри яких подано в табл. 3.

Таблиця 3

Вплив природи і кількості ліків на дисперсні характеристики мікросферичних частинок на основі композицій ГЕМА з ПВП (ГЕМА: ПВП= 8:2 мас. ч., вміст лікарської речовини 5 мас. %)

Лікарська речовина	d _n , мм	d _w , мм	PDI
Тіотриазолін	0,30/0,44	0,67/0,63	1,93/1,43
Омепразол	0,31	0,36	1,14
Амлодипіну бензоат	0,49	0,64	1,31
Ізоніазид	0,19	0,37	1,92
–	0,55	0,62	1,13

У знаменнику – для вмісту тіотриазоліну 10 мас. %.

Додавання в полімер-мономерну композицію ліків призводить до зменшення розмірів полімерних частинок (табл. 2), найменші за розмірами частинки одержано під час дисперсійної полімеризації у присутності ізоніазиду. Зі збільшенням вмісту тіотриазоліну у вихідній композиції середній діаметр частинок дещо зростає, а показник полідисперсності зменшується, тобто формуються однорідніші частинки більшого розміру.

Результати досліджень впливу ліків на полідисперсність сферичних композитів подано у вигляді кривих розподілення, що показують частку окремих фракцій в матеріалі (рис. 2). Найоднорідніші сферичні частинки вдалося сформувати за вмісту у композиції омепразолу. Фотографії одержаних частинок зображено на рис. 3.

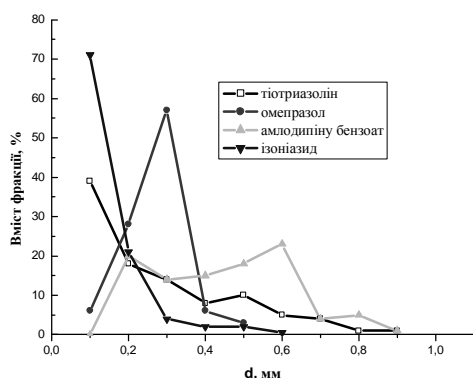


Рис. 2. Вплив природи лікарської субстанції на гранулометричний склад частинок

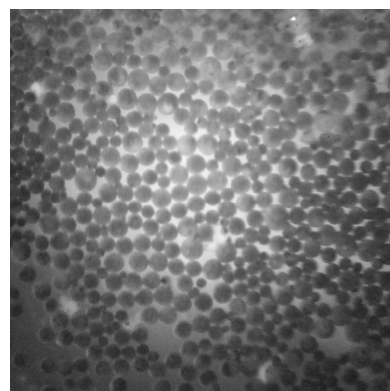


Рис. 3. Фотографії мікросферичних частинок на основі композиції ГЕМА з ПВП, синтезованих у присутності омепразолу

Одержані експериментальні зразки гранул з ліками буде використано для дослідження кінетики вивільнення зазначених лікарських засобів.

Висновки. Результати досліджень підтверджують можливість синтезу сферичних полімерних частинок методом суспензійної полімеризації композицій ГЕМА з ПВП, зокрема в присутності ліків. Пористість, розмір частинок та їх гранулометричний склад значною мірою визначаються складом вихідної мономер-полімерної композиції та природою і кількістю ініціатора. Це передбачає широкі можливості направлено регулювання сорбційно-десорбційних властивостей синтезованих кополімерів у випадку використання їх як полімерних носіїв для систем контрольованого вивільнення ліків.

1. Arshady R., Ledwith A. Suspension polymerization and its application to the preparation of polymer supports // *React. Polym.* - 1993. - Vol.1. - P. 159-174. 2. Coupek J., Krivakova M. New hydrophilic materials for chromatography: Glycol methacrylate s// *J. Polym. Sci., Symp.* - 1993. - Vol. 42. - P. 185-190. 3. Horak D., Lednický F. Effect of inert components on the porous structure of 2-hydroxyethyl methacrylate-ethylene dimethacrylate copolymers // *Polymer.* - 1996. - Vol 37, № 19. - P. 4243-4249. 4. Скорохода В. Й., Семенюк Н. Б., Суберляк О. В. Технологічні аспекти одержання сферичних гранул кополімерів гідроксіетилметакрилату з полівінілпіролідом // *Вопр. хим. и хим. технол.* - 2004. - № 3. - С.88-91. 5. Скорохода В. Й., Суберляк О. В., Семенюк Н. Б., Дудок Г. Д. Синтез полівінілпіролідонвмісних суспензій за наявності солей Fe (II, III) // *Полімерний журнал.* - 2008. - Т. 30.- № 3. - С. 206-212. 6. Suberlyak O., Semenyuk N., Skorokhoda V. The structure and immobilization activity of PVP cross-linked copolymers // *Engineering of Biomaterials.* - 2007. - Vol. 10. - № 63-64. - P.14-15. 7. Скорохода В. Й., Семенюк Н. Б., Лукань Г. Д. Нові високо-ефективні системи пролонгованого вивільнення ліків на основі полімерних гідрогелів // *Наук. записки НаУКМА "Хімічні науки і технології"*. - К., 2006. - Т. 55. - С. 63-69.