

11. Руденко Л. И., Скляр В. Я., Хан В. Е. Очистка жидких радиоактивных отходов из объекта "Укрытие" от трансурановых элементов, Sr и γ -излучателей // Радиохимия. – 2004. – 46, № 2. – С. 184–187.
12. Руденко Л. И., Хан В. Е. Мембранные методы очистки жидких радиоактивных отходов из объекта "Укрытие" и грунтовых вод от радионуклидов // Доп. НАН України. – 2004. – № 10. – С. 203–208.
13. Руденко Л. И., Джужа О. В., Хан В. Е. Окислительная и мембранная очистка жидких радиоактивных отходов от органических соединений и трансурановых элементов // Там же. – 2006. – № 6. – С. 150–153.
14. Кучерук Д. Д. Зворотній осмос у поєднанні з іншими фізико-хімічними методами при знесоленні слабомінералізованих вод: Автореф. дис. ... д-ра хім. наук. – Київ, 2002. – 39 с.

Институт биоорганической химии
и нефтехимии НАН Украины, Киев

Поступило в редакцию 12.01.2007

УДК 541.182.644

© 2007

Ю. М. Самченко, Н. А. Пасмурцева, З. Р. Ульберг

Диффузия лекарственных препаратов из гидрогелевых нанореакторов

(Представлено членом-корреспондентом НАН Украины Г. А. Ковтуном)

Macromolecular therapeutic systems on the base of hydrogelic nanoreactors are developed, and their sorption and diffusion properties are studied.

Пространственно-сшитые полимеры (гидрогели) занимают заметное место среди высокотехнологичных материалов для различных областей человеческой жизнедеятельности, созданных в последние годы. Их применяют в качестве искусственной почвы с иммобилизованными минеральными и органическими удобрениями, а также влагоудерживающими свойствами [1], в качестве эффективных сорбентов для очистки техногенно загрязненных сточных вод [2], для очистки топлив и масел от ультрамелких водяных капель [3], в медицине — для культивирования мезенхимальных стволовых клеток [4], эндопротезирования мягких тканей [5] и для создания носителей иммобилизованных биологически активных соединений [6].

Формирование в полимерных матрицах наночастиц может приводить к созданию нанокомпозитных материалов с уникальными электрическими, магнитными, оптическими, механическими, каталитическими и др. свойствами [7] и с повышенной биосовместимостью [8].

Ранее мы сообщали о формировании нанореакторов с размером наночастиц 4–10 нм, матрицы которых получены путем совместного гелеобразования ряда мономеров акрилового ряда [9]. Разработаны также коллоидно-химические методы введения в ячейки таких нанореакторов частиц благородных металлов (серебра, золота, платины), а также магнетита и гидроксипатита соответствующих размеров [10].

В настоящем сообщении представлены результаты исследований в части создания на их основе трансдермальных систем с пролонгированным и дозированным выделением инкорпорированных в них лекарств. Практической целью проводимого исследования является создание терапевтической системы для лечения артритов и артрозов, что определило

использование диклофенака натрия, обладающего противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием, и широко применяющегося для лечения указанных заболеваний.

Нами синтезировано две серии сополимерных гидрогелей. Первая из них — на основе акриламида (АА) и акриловой кислоты (АК), причем содержание последней варьировалось от 0 до 25%. Вторая серия гидрогелей дополнительно содержала третий сомономер — акрилонитрил (АН), благодаря чему достигалось значительное повышение механической прочности. Суммарное содержание сшитого полимера в гидрогелях обеих серий составляло 50%, концентрация сшивающего агента, в качестве которого использовали N, N'-метилен-бис-акриламид — 1,35%. Гелеобразование осуществляли в водной среде, при комнатной температуре, с использованием окислительно-восстановительной иницирующей системы персульфат калия — метабисульфит натрия. После завершения этого процесса образцы гидрогелевых нанореакторов подвергали отмывке от остаточных количеств непрореагировавших веществ.

Формирование наночастиц серебра в порах гидрогелевых нанореакторов осуществляли посредством набухания полимерной матрицы в водном растворе нитрата серебра с последующим восстановлением глюкозой [9].

Эксперименты по сорбции и вымыванию лекарственных препаратов осуществляли с использованием УФ спектрофотометра “SPECORD-M40” (Германия). Для инкорпорации лекарственных препаратов высушенные до постоянной массы образцы помещали на 2 сут в раствор препарата при температуре 323 К. В качестве параметра, характеризующего абсорбционные свойства образцов гидрогелевых нанореакторов, использовали константу распределения гидрогель — вода определяющуюся как:

$$K = \frac{C_{\Gamma}}{C_{\text{В}}}, \quad (1)$$

где C_{Γ} и $C_{\text{В}}$ — концентрация лекарственного препарата соответственно в воде и в образце после завершения его набухания. Величину $C_{\text{В}}$ находили спектрофотометрически, а определение величины C_{Γ} осуществляли по разности интенсивности полосы поглощения раствора диклофенака до набухания гидрогелевого образца и после его извлечения. Количество лекарственного препарата, высвободившееся за время t — M_t — определяли при помощи предварительно построенной калибровочной прямой. Максимум поглощения диклофенака натрия составлял 275 нм.

Коэффициенты диффузии лекарственных препаратов определяли с использованием соотношения [11]:

$$\frac{M_t}{M} = 4,0 \left(\frac{Dt}{\pi l^2} \right)^{0,5}, \quad (2)$$

где M_t — количество лекарственного препарата, высвободившееся за время t ; M — количество, высвободившееся за бесконечное время; D — коэффициент диффузии; l — толщина пластины.

Как видно из приведенных на рис. 1 данных, ионогенные матрицы на основе АА и АК с нанореакторами эффективно сорбируют молекулы диклофенака из его водного раствора; при содержании в их составе 25% звеньев АК эффективность сорбции через 24 ч составляет около 80% (кривая 3). Отметим, что в случае гомополиакриламидного геля избира-

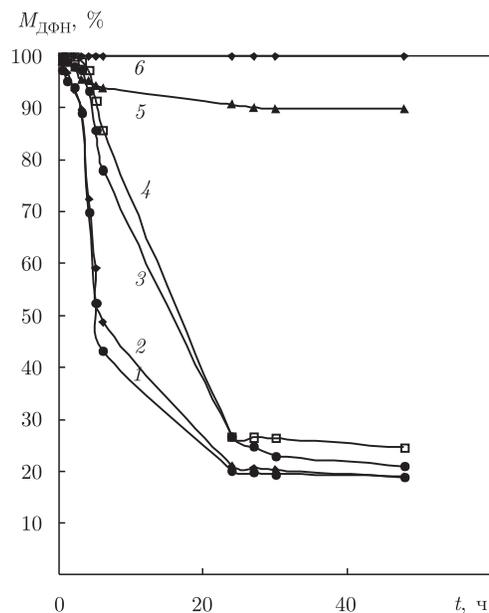


Рис. 1. Количество диклофенака натрия в растворе, остающееся после сорбции нанореакторными матрицами (исходная концентрация $5,25 \cdot 10^{-3}\%$) (1, 2, 5 — полимерная матрица на основе акриламида, акрилонитрила и акриловой кислоты; 3, 4, 6 — полимерная матрица на основе акриламида и акриловой кислоты; 1, 3 — 25% АК; 2, 4 — 10% АК; 5, 6 — 0% АК)

тельной сорбции практически не происходит и лекарственный препарат проникает в гидрогелевую матрицу только за счет ее набухания в растворе препарата (кривая 6). Еще эффективнее сорбируют диклофенак натрия материалы на основе тройных сополимеров акриламида, акрилонитрила и акриловой кислоты (кривые 1, 2), что, вероятно, обусловлено дополнительными взаимодействиями с участием нитрильных групп макромолекулярной матрицы.

Существенные различия в случае ионогенной и неионогенной природы материала нанореакторов проявляются и в коэффициентах распределения диклофенака натрия. Для неионогенных гидрогелевых композиций указанные коэффициенты (при разных концентрациях препарата в растворе) находятся в пределах от 1 до 2,4, тогда как для образцов, содержащих звенья АК — они возрастают и составляют от 4,2 до 74. В частности, для материала на основе тройного гидрогелевого сополимера с инкорпорированными наноразмерными частицами серебра концентрация диклофенака натрия в гидрогелевой матрице уже через 24 ч в 11 раз выше остаточной концентрации препарата в растворе.

Таким образом, проведенные исследования по сорбции диклофенака натрия материалами для нанореакторов различного состава продемонстрировали, что для неионогенных материалов внедрение лекарственного препарата происходит в процессе набухания полимерной матрицы в растворе препарата, тогда как в случае ионогенных материалов дополнительно наблюдается химическое взаимодействие, обусловленное образованием ионных связей между присутствующими в макромолекулярной сетке базового гидрогеля карбоксильными группами и $-NH$ -группами лекарственного препарата.

Следствием химического взаимодействия между ионогенными материалами и лекарственным препаратом является значительная пролонгация его высвобождения. Остановимся детальнее на указанном процессе.

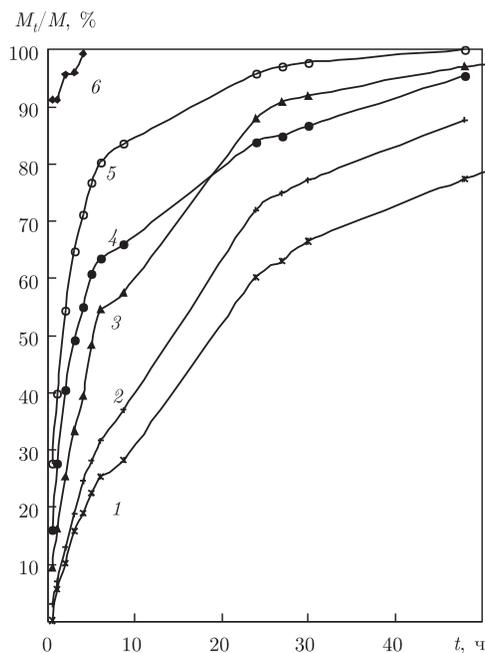


Рис. 2. Количество диклофенака, диффундировавшего из нанореакторных матриц различного состава с инкорпорированными наночастицами серебра (2, 4) и из ненаполненных материалов (1, 3, 5, 6) (1 — АА-АК-АН гидрогель, $C_{AK} = 25\%$; 2 — АА-АК-АН гидрогель, $C_{AK} = 10\%$; 3 — АА-АК гидрогель, $C_{AK} = 25\%$; 4 — АА-АН гидрогель; 5 — АА-АН гидрогель; 6 — АА гидрогель)

При анализе кинетических кривых, характеризующих высвобождение диклофенака натрия из нанореакторных матриц различного состава, были обнаружены следующие закономерности. Для гомополиакриламидного геля (рис. 2, кривая 6) характерно спонтанное, практически одномоментное высвобождение лекарственного препарата — свыше 96% его высвобождается уже на протяжении первых трех часов диффузии. Дополнительное введение в базовый гидрогель нитрильных (см. рис. 2, кривая 5) или карбоксильных групп (кривая 3) и, особенно, их совместное введение (кривая 1) приводит к значительному замедлению диффузии диклофенака натрия. Например, гидрогелевый сополимер АА, АК и АН, содержащий 25% звеньев АК, за 3 ч высвобождает лишь 15% от поглощенного количества препарата, а к исходу первых суток — около 60% от первоначально содержащего количества. Существенное влияние на пролонгирующую способность оказывает формирование в ячейках гидрогелевых нанореакторов коллоидного серебра (см. рис. 2, кривые 2 и 4), причем пролонгация достигается не только в случае ионогенных материалов, но и применительно к системам, не содержащим способные к ионным взаимодействиям карбоксильные группы. Указанный эффект может объясняться как стерическими затруднениями, испытываемыми объемной молекулой диклофенака натрия ($MM = 328$) при частичном заполнении порового пространства металлом, так и химическими взаимодействиями присутствующих в препарате функциональных групп с наночастицами серебра, особенно, принимая во внимание известное из литературы увеличение химической активности металлов при переходе в наноразмерное состояние [7]. Результирующий эффект совместного введения в гидрогелевую матрицу нитрильных и карбоксильных групп, а также заполнения ее нанопор частицами серебра проявляется в возрастании продолжительности высвобождения диклофенака натрия до 6–7 сут (свыше 150 ч).

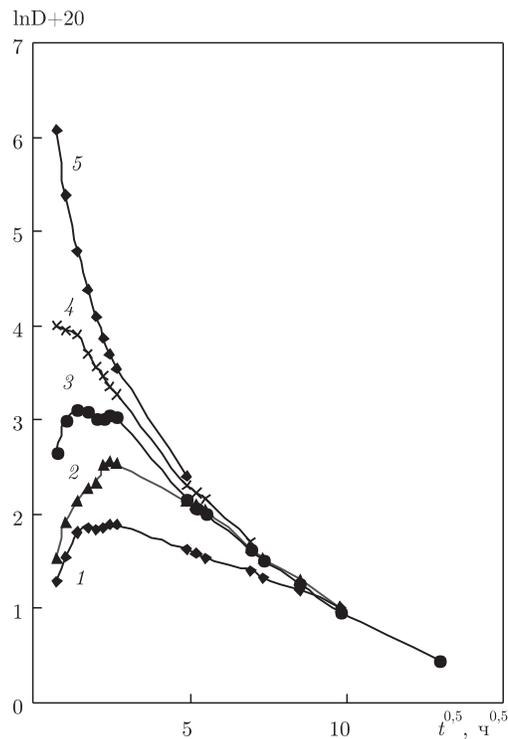


Рис. 3. Коэффициент диффузии диклофенака натрия из полимерных матриц различного состава (1 — 10% АК; 2, 3 — 25% АК; 4, 5 — 0% АК) с инкорпорированными в ячейки нанореакторов частицами коллоидного серебра (1, 3, 4) и ненаполненных (2, 5)

Как видно из приведенных на рис. 3 кинетических зависимостей коэффициентов диффузии, рассчитанных с использованием уравнения (2), механизм высвобождения лекарственного препарата из неионогенных нанореакторных систем и из материалов, содержащих звенья акриловой кислоты, различен. Для неионогенного материала характерны высокие значения коэффициента диффузии и его монотонное снижение по мере уменьшения концентрации лекарственного препарата. Для гидрогелевых матриц, содержащих карбоксильные группы, способные образовывать ионные связи с аминогруппой лекарственного препарата, наблюдается первоначальный рост величины коэффициента диффузии (в течении 5–7 ч) и лишь затем плавное снижение, следствием чего и является значительная пролонгация высвобождения. Первый этап диффузии лекарственного препарата, вероятно, связан с увеличением его выделения из полимерной матрицы вследствие гидролиза образовавшихся в процессе сорбции ионных связей, а второй — со срабатыванием уже высвободившегося лекарства.

Коэффициенты диффузии в указанных системах были рассчитаны и для некоторых других лекарственных препаратов, широко применяющихся в медицинской практике, в частности, при местном воздействии, а именно, для линкомицина, лидокаина и лидазы. Применительно ко всем исследованным препаратам коэффициенты диффузии составляли порядка 10^{-7} см²/с для базового полимера на основе гомополиакриламидного геля и 10^{-8} – 10^{-9} см²/с при включении в его состав АА и АК. Таким образом, установлено значительное (на один-два порядка) замедление диффузии лекарственных препаратов, инкорпорированных в нанореакторные гидрогелевые системы, способные к образованию химических связей с молекулами диффузантов по механизму ионного взаимодействия.

На основе разработанных матричных систем инкорпорированным наноразмерным серебром были получены терапевтические системы комплексного действия, проявляющие, помимо химико-терапевтического воздействия, обусловленного высвобождением сорбированного лекарственного препарата, еще и местное бактерицидное действие, связанное с выделением ионов серебра. Активность бактерицидного действия была изучена применительно к различным штаммам болезнетворных микроорганизмов. Было показано, что наименьшей чувствительностью к гидрогелевым матрицам с 0,5%-м содержанием коллоидного серебра обладают энтеробактерии и грибы рода *Candida*, а наиболее уязвимы — энтерококки, стрептококки и, особенно, стафилококки.

Таким образом, проведенные исследования показали, что введение в состав базовой нанореакторной матрицы звеньев акриловой кислоты, а в ее ячейки частиц серебра позволяет достичь значительной пролонгации высвобождения инкорпорированных лекарственных препаратов и реализовать комплексное воздействие на организм пациента.

1. *Ferruzzi G., Pan N., Casey W.* Mechanical properties of gellan and polyacrylamide gels with implications for soil stabilization // *Soil Sci.* – 2000. – 165(10). – P. 778–792.
2. *Willems H., Berry D., Samaranyake G.* Development of a hydrogel-based reactive matrix for removal of chloracetanilide herbicides. – 1996. – **30**, No 7. – P. 2148–2154.
3. *Majumdar S., Guha A., Sirkar K.* Fuel oil desalting by hydrogel hollow fiber membrane // *J. membrane sci.* – 2002. – **202**, No 1–2. – P. 253–256.
4. *Williams C. G., Kim T. K., Taboas A. et al.* In vitro chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a photopolymerizing hydrogel // *Tissue Eng.* – 2003. – **9**. – P. 679.
5. *Lee K., Mooney D.* Hydrogels for tissue engineering // *Chem. Rev.* – 2001. – **101**. – P. 1869–1879.
6. *Валуев Л. И., Валуева Т. А., Валуев И. Л., Платэ Н. А.* Полимерные системы для контролируемого выделения биологически активных соединений // *Успехи биол. Химии.* – 2003. – **43**. – С. 307–328.
7. *Бронштейн Л. М., Сидоров С. Н., Валецкий П. М.* Наноструктурированные полимерные системы как нанореакторы для формирования наночастиц // *Успехи химии.* – 2004. – **73**, № 5. – С. 542–558.
8. *Сергеев Г. Б.* Нанохимия. – Москва: Изд-во Моск. ун-та, 2003. – 227 с.
9. *Самченко Ю. М., Альтшулер М. А., Цирина В. В.* О сорбционных свойствах (co)полимерных гидрогелей акриловой кислоты // *Доп. НАН України.* – 2003. – № 12. – С. 136–140.
10. *Самченко Ю. М., Пасмурцева Н. А., Ульберг Э. Р.* Гидрогелевые нанореакторы медицинского назначения // *Там само.* – 2007. – № 2. – С. 146–150.
11. *Narasimhan B., Mallapragada S. Peppas N.* Release kinetics, data interpretation. In: Mathiowitz E, editor. *Encyclopedia of controlled drug delivery.* – New York: Wiley, 1999. – P. 921–35.

Институт биокolloидной химии НАН Украины, Киев

Поступило в редакцию 07.02.2007