

УДК 54-126:61.746:744

**ПРОЛОНГАТОРИ ЛІКІВ НА ОСНОВІ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛІВ**

©В.Й. Скорохода, Ю.Я. Мельник, Н.Б. Семенюк, О.В. Суберляк

Національний університет "Львівська політехніка"

**Резюме:** досліджено властивості графт-кополімерів полівінілпіролідону з метакриловими естерами. Наявність різних функціональних груп у синтезованих кополімерах дозволяє ефективно використовувати їх у вигляді гранул для іммобілізації і подальшого направлено виділення ліків. Вивчені закономірності вивільнення з твердої поверхні через гідрогелеві плівкові покриття модельних речовин і лікарських форм. Одержані результати підтвердили перспективу використання синтезованих кополімерів у системах пролонгованого і контрольованого виділення ліків.

**Ключові слова:** пролонгатори ліків, полімерні гідрогелі.

ВСТУП. Інтенсивний розвиток полімерної хімії і технології спричинив широке впровадження полімерів у різноманітні галузі діяльності людини, особливий інтерес серед яких викликає медицина. На кафедрі хімічної технології і переробки пластмас Національного університету "Львівська політехніка" вже більше 25 років проводяться дослідження в галузі синтезу і використання полімерів біомедичного призначення. Ці дослідження в основному спрямовані на синтез нових і модифікацію вже існуючих полімерів. Після тривалих апробацій базовим вихідним продуктом був вибраний полівінілпіролідон (ПВП). Унікальність властивостей і використання ПВП обумовлені його структурою і фізико-хімічними властивостями — наявність карбаматної групи сприяє високим селективно-сорбційним властивостям, комплексоутворенню з йодом і іншими неорганічними та органічними сполуками, утворенню іонної форми макромолекул у водному середовищі [1]. Крім цього, ПВП є речовиною нетоксичною і біологічно сумісною. Поряд з передбаченою фізіологічною активністю і його функціональною здатністю, ПВП має великий позитивний вплив на характер реакції полімеризації при синтезі його кополімерів [2]. Усе це в комплексі дало можливість обґрунтовано передбачити ефективність використання кополімерів ПВП, зокрема рідкоструктурованих з метакриловими естерами, для створення полімерних систем направлено і контрольованого вивільнення ліків.

Найвигіднішими і ефективними формами таких систем є полімерні сферичні частинки заданих розмірів та полідисперсності з селективними сорбційними і десорбційними властивостями або капсульована гідрогелевим полімером лікарська форма. Використання таких частинок забезпечує транспортування ліків до хворої ділян-

ки організму, тривале і рівномірне їх вивільнення, значне зменшення терапевтичної дози ліків [3]. Крім того, 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 набухають у цих середовищах.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Оскільки у випадку використання гранульних кополімерів визначальну роль відіграють процеси сорбції-десорбції ліків, а у випадку капсульованих форм – контрольоване вивільнення через полімерну мембрану, то основний наголос був зроблений саме на такі дослідження. Проведено дослідження кінетики зв'язування води, а також лікарських препаратів — л-аміносаліцилової кислоти (ПАСК) та гепарину гідрогелями на основі кополімерів гідроксіетилметакрилата (ГЕМА) з водорозчинними полімерами (ПВП, полівініловий спирт (ПВС)). Синтез гідрогелів здійснювали за попередньо встановленими режимами [2], насичення кислотою проводили з її 0,2 % водного розчину. Коефіцієнт набрякання визначали за зміною лінійних розмірів полімерних зразків з використанням катетометра КМ-8. Параметри масоперенесення через полімерну мембрану досліджували за зміною питомої електропровідності з використанням спеціально сконструйованої комірки і моста змінного струму Р5010.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** У випадку ГЕМА: ПВП полімер є просторово зшитим кополімером і утворений гідрофільними блоками поліГЕМА, прищепленими на ПВП. Він містить гідрофільні групи: гідроксильну метакрилата та пептидну ПВП. Молекули води асоціюються через водневі зв'язки і з'єднуються з гідрофільними групами молекул в квазікристалічну структу-

ру, зменшуючи таким чином її рухливість у гідрогелі. Чим більше таких груп, тим більша спорідненість полімеру до води, а також його проникність для розчинних субстратів. У результаті поглинання води або гідроксилвмісного органічного розчинника в сітчастому гідрофільному полімері утворюється двофазна система, що складається з ланцюгів полімеру, хімічно і (або) фізично зв'язаних між собою і води, яка заповнює вільний простір сітки.

Гідрофільні групи, які є в кополімері, мають різну полярність. Крім того, залежно від складу вихідної композиції і умов синтезу у нього змінюються структурні параметри (густина зшивання,

розмір сегмента) та кількість дефектних областей в структурі сітки. Ці обставини суттєво впливають на дифузію та зв'язування води в полімері, внаслідок чого відсутня проста залежність між вмістом гідрофільних груп кополімеру і його водовмістом (табл.1). Разом з тим, у всіх випадках прослідковується збільшення водовмісту та зростання кінетичних параметрів набрякання із збільшенням вмісту ПВП у кополімері.

Підвищене водопоглинання кополімерів ПВП, порівняно з поліГЕМА, викликане як гідрофілізацією сітки кополімеру, так і збільшенням вільного об'єму в ньому внаслідок вимивання частини ПВП, який не вступив в реакцію прищеплення

**Таблиця 1.** Параметри набрякання та сорбційна здатність гранульних гідрогелів

№	Склад вихідної композиції, мас.ч.			Сорбція ПАСК, 10 <sup>3</sup> г/г	W, %	K <sub>H</sub>	A <sub>H</sub> , с <sup>-1</sup>		V <sub>H</sub> ·10 <sup>3</sup> , с <sup>-1</sup>	
	ГЕМА	ПВП	ПВС				1	2	1	2
1.	100	–	–	12/49*	39	1,12	0,44	0,50	22	9
2.	90	10	–	–	43	1,20	0,48	0,52	31	26
3.	80	20	–	14/36	48	1,25	0,68	0,58	35	39
4.	70	30	–	15/33	53	1,27	–	–	–	–
5.	50	8	42	–	43	1,21	0,47	0,51	31	26

Примітки: W – рівноважний водовміст; K<sub>H</sub> – коефіцієнт набрякання; A<sub>H</sub> – константа швидкості набрякання; V<sub>H</sub> – швидкість набрякання (1 – за водовмістом; 2 – за коефіцієнтом набрякання); \* – у знаменнику – кількість десорбованої ПАСК (%) через 24 год.

[4]. Утворений вільний простір заповнюється водою. Гідрогелі, які містять у своєму складі суміш ПВС-ПВП, також відзначаються більшою гідрофільністю порівняно з гомополімером ГЕМА.

Наявність функціонально активних груп у досліджуваних полімерах передбачає ефективне використання їх для іммобілізації ліків. Відомо [1], що лан-

ки ПВП у водному середовищі можуть існувати у вигляді кетоформи, або у формі, що містить катіонний атом азоту. І хоча частка останніх незначна, такі ланки ефективно зв'язують лікарські препарати високої молекулярної маси, зокрема макроаніони гепарину (табл.2), який відіграє важливу роль в процесах гемофільтрування і гемодіалізу.

**Таблиця 2.** Іммобілізація гепарину гідрогелевими мембранами

Матеріал мембрани	Водовміст, %	M <sub>c</sub> , кг/моль	V·10 <sup>5</sup> , моль·м <sup>-2</sup> ·с <sup>-1</sup>	τ, год	Насичення, 10 <sup>-3</sup> од/м <sup>2</sup>	Вимивання, %		
						pH=4	pH=7	pH=12
поліГЕМА	38	12	212/242*	1	45	0	1	9
				2	65	1	3	22
				3	96	2	4	38
				24	115**	5**	9**	86**
ПВП-пр-ГЕМА	48	24	848/865*	1	162	0	0	0
				2	263	0	0	1
				3	309	0	0	2
				24	550**	0	0	4**

Примітки: M<sub>c</sub> – міжвузлова молекулярна маса фрагменту сітки матриці; V – коефіцієнт проникності для NaCl, t – тривалість процесу; \* – для гепаринізованих мембран; \*\* – граничні значення.

Як видно з наведених результатів, кополімери, які містять ланки ПВП, відзначаються підвищеною іммобілізаційною здатністю відносно гепарину, що, на нашу думку, визначається утворенням іонних зв'язків між аніонами гепарину

(-COO<sup>-</sup>, -NH-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, -O-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>) і катіонним атомом азоту ланки ПВП (рис.1).

Утворений в результаті взаємодії гепарин - ПВП комплекс виявився настільки міцним, що при витримуванні гепаринізованих полімерів

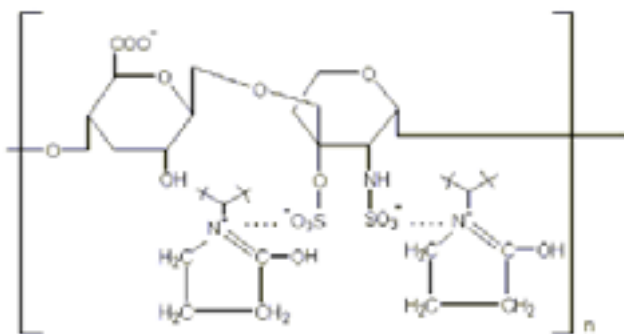


Рис. 1. Схема комплексу гепарин-ПВП.

протягом 24 год в кислому і нейтральному розчинах виділення гепарину практично не спостерігалось, а в лужному виявлене лише незначне його виділення. Разом з тим, сорбований гепарин слабо змінює величину коефіцієнта проникності для NaCl (табл.2). Імобілізаційна здатність синтезованих кополімерів у декілька разів перевищує іммобілізаційну здатність гомополімерів і, до того ж, гепарин утримується на поверхні таких полімерів у широкому діапазоні рН впродовж тривалого часу. Це не тільки підвищує їх тромборезистентність, але й, очевидно, дозволить проводити гемодіаліз у випадках, коли неможливе введення гепарину в кров. Подібні результати одержані також для низькомолекуляр-

ної ПАСК (табл.1), однак в цьому випадку вплив ПВП на іммобілізацію не такий відчутний.

Водночас синтезовані кополімери у вигляді мембран є ефективними капсулюючими агентами твердих лікарських форм. У сухому стані при зберіганні вони виконують роль захисного покриття, яке захищає ліки від зовнішніх факторів, а при експлуатації набухають у фізрозчині і стають проникними. Механізм переносу компонентів з капсульованих частинок включає в себе декілька стадій: набухання мембрани; молекулярна дифузія всередині капсули; масоперенесення через полімерну мембрану і масовіддача в оточуючий розчин (рис. 2).

Досліджені закономірності вивільнення через

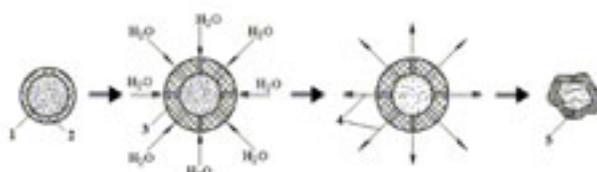


Рис. 2. Схема перенесення компонентів з капсульованих частинок. 1 – лікарська форма; 2 – тверда полімерна оболонка; 3 – набухлий поперечно зшитий гель; 4 – пролонговане вивільнення лікарської форми; 5 – використана пуста капсула.

Таблиця 3. Характеристики гідрогелевих мембран

№	Склад (ко)полімеру мембран, мас.ч.		M <sub>c</sub> , кг/моль	K <sub>D</sub> · 10 <sup>13</sup> , м <sup>2</sup> /с	V · 10 <sup>3</sup> , моль·м <sup>-2</sup> ·с <sup>-1</sup>
	поліГЕМА	ПВП			
1	100	–	12	5,7	1,26
2	91	9	20	18,7	2,21
3	82	18	24	28,0	2,99
4	77	13	38	37,1	3,75

Примітки: K<sub>D</sub> – коефіцієнт дифузії через мембрану.

мембрану з твердої поверхні як модельних речовини (NaCl, KCl, FeSO<sub>4</sub>), так і конкретних лікарських форм (ібупрофен, натрію диклофенак).

ВИСНОВКИ. Таким чином, регулюючи хімічну будову і структурні параметри гідрогелів, мож-

на направлено змінювати їх проникність. Проведені дослідження підтвердили перспективу використання досліджуваних гідрогелів у процесах капсулювання ліків і створення гранульних лікарських форм направленої і контрольованої дії.

#### Література

1. Marutamutu M. Binding of fluoride onto PVP // J.Polym.Sci. – 1984. – №10. – Р. 569-573.
2. Суберляк О., Скорохода В., Мельник Ю. Гідрогелеві мембрани в процесах діалізу // Функціон. матеріали. – 1995 – Т.2, №3. – С. 354-357.
3. Григорьянц И.К., Триханова Г.А. Полимерные

системы управляемого выделения веществ // Химия за рубежом. – 1984. – №9. – 64 с.

4. Суберляк О., Скорохода В., Семенюк Н. Особливості одержання гранульних співполімерів ОЕМА з ПВП // Хім. пром. України. – 2002. – №4. – С. 19-22.

## ПРОЛОНГАТОРЫ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРНЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ

**В.И. Скорохода, Ю.Я. Мелник, Н.Б. Семенюк, О.В. Суберляк**

*Национальный университет "Львовская политехника"*

**Резюме:** исследованы свойства графт-кополимеров поливинилпирролидона с метакриловыми эстерами. Наличие разных функциональных групп в синтезированных кополимерах дает возможность эффективно их использовать в виде гранул для иммобилизации и дальнейшего направленного выделения лекарств. Изучение закономерности освобождения с твердой поверхности через гидрогелевые пленочные покрытия модельных веществ и лекарственных форм. Полученные результаты подтвердили перспективу использования синтетических кополимеров в системах пролонгированного и контролируемого выделения лекарств.

**Ключевые слова:** пролонгаторы лекарств, полимерные гидрогели.

## THE DRUG PROLONGATORS ON THE POLYMERIC HYDROGELS BASE

**V.Y. Skorokhoda, Yu.Ya. Melnyk, N.B. Semenyuk, O.V. Suberlyak**

*National University "Lviv Polytechnika"*

**Summary:** the properties of polyvinylpyrrolidone (PVP) with methacrylic ethers of graft copolymers are investigated. The presence of various functional groups in the synthesized copolymers allows to use them effectively as granules for immobilization and further directed drug delivery systems. The laws of excretion from a solid surface through hydrogel film coverings of modelling substances and pharmaceuticals have been investigated. The obtained results have confirmed perspectives of usage of the synthesized copolymers in prolongation and controllable systems.

**Key words:** drug prolongators, polymeric hydrogels.