

Рекомендовано д-м фармац. наук, проф. О.І. Тихоновим  
УДК 54-126:61.746:744

## **РІДКОСТРУКТУРОВАНІ ГІДРОГЕЛЕВІ МЕМБРАНИ ДЛЯ СИСТЕМ КОНТРОЛЬОВАНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ**

© **О.В. Суберляк, В.Й. Скорохода, І.Й. Демчук, Ю.А. Мельник, Т.А. Groшовий**

*Національний університет "Львівська політехніка",  
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

**Резюме:** синтезовано рідкоструктуровані кополімери на основі метакрилових естерів з полівінілпіролідом, які придатні для створення на їх основі капсульованих пролонгаторів ліків. Досліджено особливості та розроблена принципова технологічна схема формування покриттів з розроблених матеріалів та їх властивості. Запропоновано модель масоперенесення з твердої розчинної поверхні через гідрогелеву оболонку.

**Ключові слова:** кополімери, полівінілпіролідон, гідроксиметилакрилат, гідрогелі, масоперенесення.

**ВСТУП.** Відомо, що лікарські форми, які використовуються (а це таблетки, капсули, мазі, розчини для ін'єкцій), в більшості випадків не оптимальні з погляду на функції, які вони виконують [1]. Вони не забезпечують тривалого і постійного надходження ліків у кровообіг і практично не сприяють їх направленому транспортуванню до хворого органа. В організмі ця речовина розподіляється відповідно до її фізико-хімічних властивостей, і до хворого органа потрапляє лише незначна її частка. Як правило, вона не перевищує 10 % від введеної кількості. Решта ж в кращому випадку не приносить користі, а в більшості випадків шкідлива, оскільки проявляє непотрібну фізіологічну активність і викликає токсичні ефекти в інших органах. Швидке виведення ліків з організму зумовлює потребу їх повторного багаторазового введення для підтримання терапевтичної дії, що ще більше посилює їхню побічну дію.

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

Можливим вирішенням цієї проблеми є використання для систем пролонгованого вивільнення ліків полімерних гідрогелів, які є рідкоструктурованими полімерами [2]. Такі полімери здатні обмежено набрякати у воді та фізрозчині і містять у набряклому стані до 90 % води. Перевага гідрогелів полягає в тому, що вони мають високу проникність для різних речовин, а їхні транспортні характеристики виз-

начаються структурними параметрами сітки, які можна направлено регулювати в процесі синтезу. Полімерне покриття у сухому стані виконуватиме захисну функцію, а після набрякання набуває властивостей мембрани і здатне транспортувати через простір сітки воду і розчинені компоненти.

Мета дослідження – розробити плівкові рідкоструктуровані кополімери на основі полівінілпіролідону (ПВП) та 2-гідроксиетилметакрилату (ГЕМА) для капсулювання твердих лікарських форм, дослідити їхні властивості і розробити модель масоперенесення через гідрогелеву оболонку, яка дасть змогу прогнозувати тривалість вивільнення цільового компонента в середовище дії.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Гідрогелеві мембрани для дослідження параметрів масоперенесення з твердої фази модельних речовин і лікарських форм формували у вигляді плівок різної товщини полімеризацією у розчиннику полімер-мономерних композицій між двома поверхнями зі скла чи фторопласту, для покриття реальних лікарських форм – полімеризаційним нанесенням в апараті псевдозрідженого шару фірми "Фармос". Для розроблення температурних режимів формування та вибору композиційних складів (табл. 1) були використані результати кінетичних досліджень полімеризації таких композицій та виявлені при цьому шляхи направлено формування структурних параметрів сітки кополімерів та їх складу.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Як показали дослідження, використання  $\text{FeSO}_4$  замість пероксидних ініціаторів дозволяє значно скоротити тривалість і знизити температуру синтезу кополімерів. Вміст залишкового мономера, залежно від режимів синтезу, складає 1-3 мас.%. Оскільки роз-

**Таблиця 1.** Вплив режимів формування та композиційного складу на ступінь завершеності реакції\*

№ за/п	Склад вихідної композиції, мас.ч.				Режим формування	M <sub>зал.</sub> %
	ГЕМА	ПВП	розчинник	ініціатор		
1	90	10	100 H <sub>2</sub> O	0,3%ПСК	333 К – 2 год, 343 К – 2 год	1,5
2	80	20	100 H <sub>2</sub> O	0,3%ПСК	333 К – 2 год, 343 К – 2 год	2,0
3	80	20	50 H <sub>2</sub> O	0,05% FeSO <sub>4</sub>	278 К – 1 год	2,5
4	80	20	100 H <sub>2</sub> O	0,05% FeSO <sub>4</sub>	323 К – 0,5 год	1,0
5	80	20	300 H <sub>2</sub> O	0,05% FeSO <sub>4</sub>	323 К – 0,5 год	1,0
6	70	30	100 H <sub>2</sub> O	0,05% FeSO <sub>4</sub>	323 К – 0,5 год	2,0

**Примітка:** \* – за вмістом залишкового мономера M<sub>зал.</sub>

роблювані полімери передбачається використувати в медичній практиці, то для видалення непрореагованого мономера в технологічній схемі передбачено стадію промивання полімеру.

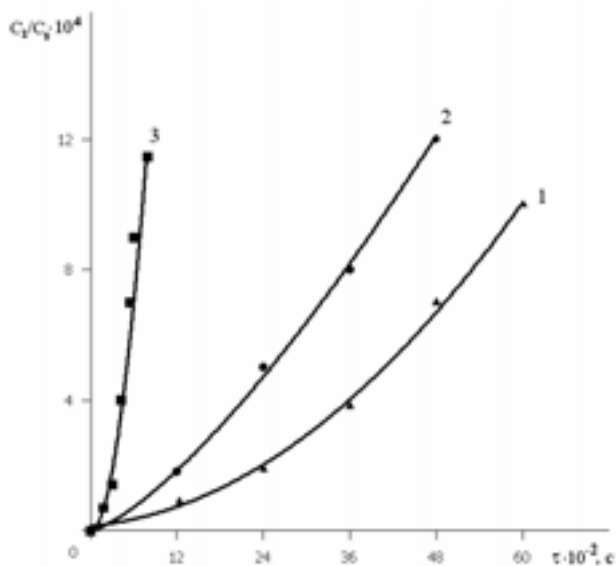
Транспортні характеристики рідкоструктурованих кополімерів, які визначаються їх складом, водовмістом та структурними параметрами сітки, досліджували як на модельних речовинах (калію, натрію та кальцію хлоридах), так і на конкретних лікарських засобах – феруму сульфату та натрію диклофенаку (рис.1, табл. 1).

Як показав аналіз одержаних результатів, час дифузії і швидкість перенесення визначаються складом гідрогелю. Найбільший час затримки (близько 5 хв.) і найменша швидкість вивільнення характерні для гідрогелю на основі поліГЕ-

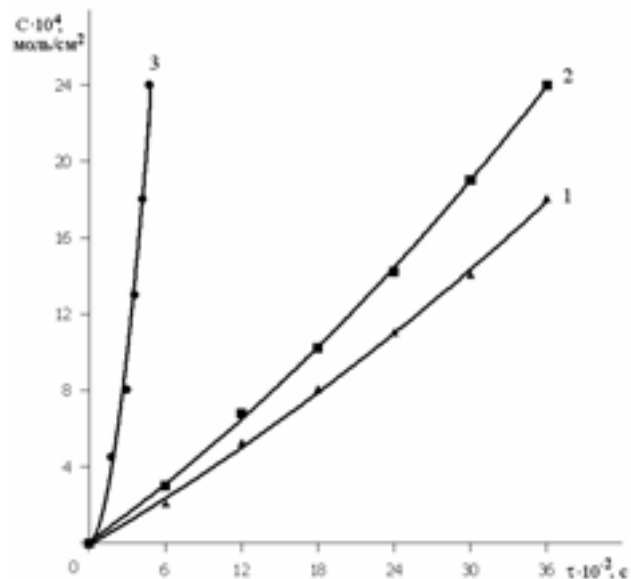
МА. Із збільшенням кількості ПВП у вихідній композиції час затримки (що визначає час дифузії розчиненої речовини через мембрану) і швидкість перенесення зростають.

Аналізуючи вплив природи і розміру електродолу на швидкість перенесення бачимо, що зі збільшенням молекулярної маси солей вона зменшується, хоча швидкість дифузії через полімерну плівку змінюється незначно (час запізнення 2-4 хв, рис. 2). Очевидно, в даному випадку, окрім розміру молекул, значний вплив має швидкість розчинення, яка для різних солей є різною.

На основі результатів досліджень вивільнення розраховані основні транспортні характеристики гідрогелів (табл. 2).



**Рис. 1.** Вплив композиційного складу гідрогелю на кінетику вивільнення NaCl (d=200 мкм)  
Склад композиції: ГЕМА:ПВП:H<sub>2</sub>O, мас.ч.: 1 – 10:0:10; 2 – 7:3:10; 3 – 5:5:10.



**Рис. 2.** Кінетичні криві вивільнення солей (d=200 мкм)  
Склад композиції: ГЕМА:ПВП:H<sub>2</sub>O=5:5:10 мас.ч.; солі: 1 – CaCl<sub>2</sub>; 2 – KCl; 3 – NaCl.

Таблиця 2. Характеристики гідрогелевих мембран

№ за/п	Склад (ко)полімеру мембран, мас.ч.		W, %	M <sub>c</sub> , кг/моль	K <sub>D</sub> · 10 <sup>13</sup> , м <sup>2</sup> ·с <sup>-1</sup>	V · 10 <sup>3</sup> , моль·м <sup>-2</sup> ·с <sup>-1</sup>
	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

**Примітки:** K<sub>D</sub> – коефіцієнт дифузії через мембрану; M<sub>c</sub> – міжвузлова молекулярна маса фрагмента сітки матриці; V – швидкість масоперенесення (товщина мембрани 200 мкм); W – водовміст.

\* – в чисельнику для NaCl, в знаменнику – для натрію диклофенаку.

Найбільшу густоту сітки (найменшу M<sub>c</sub>) має поліГЕМА. З введенням у композицію ПВП молекулярна маса фрагмента сітки M<sub>c</sub> зростає. Зменшення густоти сітки, очевидно, пов'язане з впливом ПВП, макромолекули якого відіграють роль своєрідного розпушувача; крім цього, частина ПВП здатна при гідратації вимиватись, що приводить до додаткового розрихлення полімерної сітки, вільний простір якої буде заповнюватись водою. Така зміна у структурі кополімера, очевидно, і буде впливати на дифузійні характеристики досліджуваних гідрогелів, зокрема, на коефіцієнт дифузії та швидкість вивільнення речовин через гідрогелеву мембрану. Таким чином, зміною умов синтезу, у т.ч. композиційного складу, можна направлено регулювати структурні параметри сітки кополімера і, відповідно, його властивості.

Як показали експериментальні дослідження, дифузійні властивості гідрогелевих оболонок можуть змінюватися в широкому діапазоні. Тому доцільним є використання математичного моделювання з метою прогнозування цих властивостей. У роботах [3, 4] описані математичні моделі масоперенесення з кулястої частинки через відповідно нерозчинну та розчинну полімерні оболонки. Однак такі моделі є непридатними для гідрогелевих оболонок, які обмежено набрякають у розчинниках, однак не розчиняються в них. Тому з метою прогнозування тривалості вивільнення лікарської речовини з капсульованої частинки, а також її кінцевої концентрації в розчині, разом з науковцями факультету прикладної математики Національного університету імені Івана Франка розроблена ускладнена і спрощена моделі масоперенесення з кулястої частинки, покритої полімерною гідрогелевою оболонкою [5], яка включає стадії:

- набрякання полімерної оболонки;
- розчинення твердого компонента, дифузія його до поверхні мембрани і через мембрану;
- масопередавання розчиненого компонента у навколишнє середовище (рис.3).

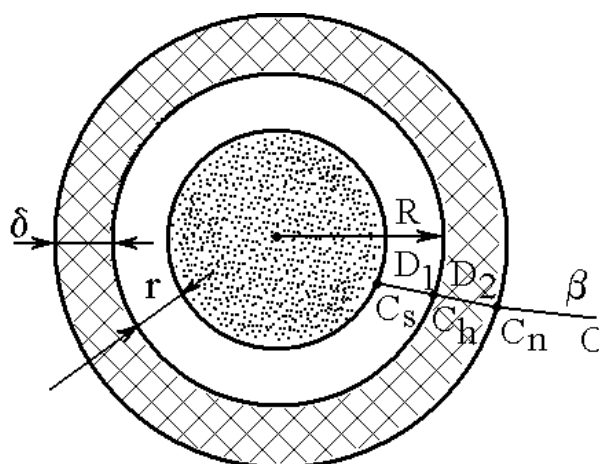


Рис. 3. Схема масоперенесення з твердої частинки, покритої гідрогелевою оболонкою

Зміна маси частинки та її радіуса після набрякання оболонки при  $\delta \ll R$

$$-\frac{dM}{dt} = \frac{4\pi \cdot R^2 (c_s - c)}{(\beta^{-1} + rD_1^{-1} + \delta D_2^{-1})}$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{R^2 (c_s - c)}{[\rho_T (R - r)^2 (\beta^{-1} + rD_1^{-1} + \delta D_2^{-1})]}$$

Якщо  $r \ll R$ , то (2) можна записати так:

$$\frac{dr}{dt} = \frac{(c_s - c)}{[\rho_T (\beta^{-1} + rD_1^{-1} + \delta D_2^{-1})]}$$

Концентрація речовини  $c$  у розчині:

$$c = \frac{4\pi \cdot (\rho_T - c_s)(r^3 - 3Rr^2 + 3R^2r)}{3W}$$

$$\text{Якщо } r = R, \text{ то } c = c_{\max} = \frac{4\pi \cdot (\rho_T - c_s)R^3}{3W}$$

де: M – маса частинки, кг;  $\delta$  – товщина набряклої гідрогелевої оболонки, м; D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> – коефіцієнт дифузії речовини в розчині всередині капсули і в полімері, м<sup>2</sup>/с; R – початковий радіус частинки, м;

$\rho_t$  – густина твердої частинки, кг/м<sup>3</sup>;  $c_s$  – концентрація речовини на поверхні частинки, кг/м<sup>3</sup>;  $r$  – зменшення радіуса частинки, м;  $b$  – коефіцієнт масовіддачі речовини, м/с;  $W$  – об'єм рідини, м<sup>3</sup>.

Адекватність моделі підтверджена на прикладі капсулювання калію хлориду. Під час її числової реалізації використовувався математичний пакет Maple v 6.01. Отримані результати дають змогу спрогнозувати час вивільнення речовини з частинки, а також її кінцеву концентрацію в розчині.

Проведені дослідження були покладені в основу розроблення принципової технологічної схеми створення капсульованих мембранних форм пролонгованого вивільнення ліків (рис. 4).

З об'ємного мірника 1 та вагового 2 відповідно ГЕМА та ПВП потрапляють у змішувач 6, розчинник та каталізатор відповідно з мірників 3 та 4 – у змішувач 7. У змішувачах компоненти перемішуються до повного розчинення, після чого обидва розчини змішуються в змішувачі 8 і подаються в апарат киплячого шару 9 для нанесення покриття на тверду лікарську форму, яка подається сюди з вагового дозатора 5.

**Рис. 4.** Принципова технологічна схема формування полімерних мембранних покриттів на основі кополімерів ПВП з гідроксиалкілметакрилатами на тверді лікарські форми.

Киплячий шар в апараті 9 створюється вентилятором 10. Тривалість формування покриття – 30-60 хв. залежно від вибраного композиційного складу. Після нанесення покриття капсульовані частинки потрапляють в апарат 11 для промивання розчинником від залишків непрореагованого мономера. Залежно від розчинності капсульованого препарату (спирто- чи водорозчинний), відповідно, вибирають такий розчинник, в якому препарат не розчиняється, відповідно, воду або етанол. Разом з тим обидва розчинники розчиняють мономер, який не прореагував і вимивають його з покриття. Після

промивання капсульовані частинки подаються для відділення від розчинника на центрифугу 12, сушіння у сушарку 13 і далі на пакування.

**ВИСНОВОК.** Таким чином, досліджено закономірності і запропоновано технологічну схему формування полімерних покриттів, придатних для створення мембранних капсульованих форм пролонгованого вивільнення ліків. Запропоновано модель масоперенесення з твердої поверхні через гідрогелеву мембрану, яка дає змогу прогнозувати кінетику і тривалість вивільнення лікарського компонента в середовище дії.

#### Література

1. Григорьянц И.К., Триханова Г.А. Полимерные системы управляемого выделения веществ // Химия за рубежом. – 1984. – № 9. – 64 с.
2. Скорохода В., Семенюк Н., Лукань Г., Суберляк О. Гідрофільні матриці, що містять полівінілпіролідон, для

- систем контролюваного та пролонгованого вивільнення ліків // Полімерний журн. – 2006. – № 2. – С.155-160.
3. Демчук И.А., Нагурский О.А., Гумницький Я.М. Масоперенос из твердой шарообразной частицы, покрытой нерастворимой полимерной оболочкой // Тео-

рет. основы хим. технологии. – 1997. – Т. 31, № 4. – С. 380-383.

4. Гумницкий Я.М., Демчук И.А., Федин И.М. Массоперенос из твердой фазы через растворимую полимерную оболочку // Теорет. основы хим. технологии. –

1994. – Т.28, № 1. – С. 8-13.

5. Демчук І., Скорохода В., Опанасович В., Слободян М. Массоперенесення з кулястої частинки, покритої гідрогелевою полімерною оболонкою // Эко-технологии и ресурсосбережение. – 2003. – № 1. – С.70-74.

## РЕДКОСТРУКТУРИЗИРОВАННЫЕ ГИДРОГЕЛЕВЫЕ МЕМБРАНЫ ДЛЯ СИСТЕМ КОНТРОЛИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

**О.В. Суберляк, В.И. Скорохода, И.А. Демчук, Ю.А. Мельник, Т.А. Грошовый**

*Национальный университет «Львовская политехника»*

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского*

**Резюме:** синтезировано редкоструктурированные кополимеры на основании метакриловых эстеров с поливинилпирролидоном, которые пригодны для создания на их основании капсулированных пролонгаторов лекарств. Исследованы особенности и разработана принципиальная технологическая схема формирования покрытий из созданных материалов и изучены их свойства. Предложена модель массопереноса из твердой растворимой поверхности через гидрогелевую оболочку.

**Ключевые слова:** кополимеры, поливинилпирролидон, гидроксиметилакрилат, гидрогели, массоперенос.

## CROSS-LINKED HYDROGEL MEMBRANES FOR THE DRUG DELIVERY SYSTEMS

**O.V. Suberlyak, V.Y. Skorokhoda, I.Y. Demtchuk, Yu.A. Melnyk, T.A. Hrochovy**

*National University "Lviv Polytechnika",*

*Ternopil State Medical University named after I.Ya. Horbachevsky*

**Summary:** The cross-linked copolymers on the basis of methacrylic esters with polyvinylpyrrolidone, which are suitable for creation on their basis capsule drug delivery systems, are synthesized. Features are explored and principle technological scheme of forming the cover from the developed materials and their properties are investigated. The model of mass transfer from a hard soluble surface through a hydrogelic membrane is offered.

**Key words:** copolymers, polyvinylpyrrolidone, hydroxymethylacrylate, hydrogens, mass transfer.

*Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В.І. Чуєшовим*

УДК 615.454.1:616.31

## ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА ГІПЕРОСМОТИЧНОГО РОЗЧИНУ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ

© **Т.А. Борисенко, Н.І. Гудзь, Р.С. Коритнюк**

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика*

**Резюме:** вивчено вплив таких технологічних факторів, як температура і рН середовища, на термостабільність глюкози у досліджуваному розчині для перитонеального діалізу. Кращі показники якості відмічені для розчинів з вихідним значенням рН від 5,3 до 5,6.

**Ключові слова:** розчин для перитонеального діалізу, продукти термодеструкції глюкози, 5-оксиметилфурфурол, світлопропускання.