



УДК: 615.454.12

КОЛЛОИДНО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ РАДИАЦИОННОГО СШИВАНИЯ

**В.В. Смагина,
Г.В. Авраменко,
А.Ф. Кривощепов,
К.Ю. Власова**

Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, 125047 Москва, А-47, Миусская пл., 9

E-mail: smaginav@mail.ru

Разработан базовый состав полимерной системы доставки лекарственных средств, применяемых в энзимотерапии, изучено влияние химического состава макромолекул и концентрации полимеров в водных растворах и их влияние на реологические свойства и поведение при радиационном воздействии.

Ключевые слова: гидрогель, деструкция, поливинилпирролидон, гамма-излучение.

Введение

В последнее время гидрогели, применяемые в медицине, стали объектом пристального внимания ученых, благодаря своим уникальным свойствам, т. е. их совместимости с биологическими жидкостями организма и органами. Подобные системы используют для получения перевязочных повязок, контактных линз, систем доставки лекарств и т. д.

Один из методов синтеза и модифицирования гидрогелей это использование излучения высоких энергий, особенно гамма-излучения. Посредством сшивания или процесса прививки, инициируемым радиационным воздействием, могут быть получены гидрогели со специфическими свойствами для соответствующих применений.

Одним из самых важных наблюдений, сделанных ранее в исследовании радиационного эффекта в линейных полимерах является тот факт, что полимеры имеют тенденцию либо к сшиванию, либо к деградации в зависимости от химической структуры. Оба процесса протекают одновременно в большинстве полимерных систем и тот процесс, который преобладает, определяет чистый эффект. Естественно что процессы, которые происходят с теми же полимерами но в среде растворителя, зависят от многих факторов: природы растворителя, концентрации полимера, дозы и времени экспонирования [1].

Очевидное преимущество метода радиационного синтеза гидрогелей над традиционными методами заключается в высокой чистоте продуктов при этом присутствие химических инициаторов не требуется. Подготовка образцов не требует специальных стерильных производственных помещений, что всё же позволяет получить стерильный продукт; процесс облучения легко контролируем. Синтез новых полимеров, объёмное или поверхностное модифицирование коммерческих продуктов могут быть выполнены с дополнительным преимуществом конкурентной (одновременной) стерилизацией, что является необходимым условием при применении полученного продукта, в качестве лекарственного средства [2].

Таким образом, целью данной работы стало изучение влияния радиационного воздействия на растворы полимеров различной природы для последующего выбора оптимальных концентраций и величин поглощённых доз, при которых применение гидрогелей как систем доставки лекарственных средств, в частности протеолитического фермента было бы максимально эффективно.

Материалы и методы исследования

В эксперименте использовались как синтетические, так и биополимеры от различных фирм производителей: поливинилпирролидон, далее ПВП 13% (Полидон, Оргполимерсинтез), сополимер 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона (Совидон), гидроксипропилцеллюлоза (Hercules), поли-(4,9-диокса-додекан-1,12-гуанидин) гидрохлорид 50% (Экосепт), альгинат натрия 75% (ISP).

Реологические исследования проводились на ротационном вискозиметре «Pheotest-2» (Германия) с постоянными скоростями сдвига по методу коаксиальных цилиндров с использо-



ванием цилиндра «S1» и «S2» (для данного диапазона вязкостей), при термостатировании с рабочими температурами 25°C, 30°C, 40°C.

Выявленные закономерности представлены в виде графиков реологических кривых.

Для переходного участка реологических кривых было использовано эмпирическое уравнение Оствальда-Де Виля

$$\eta = k \dot{\gamma}^{n-1}, \quad (1)$$

Для облученных образцов выход гель-фракции определяли с помощью золь-гель анализа. Суть анализа заключается в вымывании золь-фракции и определении выхода гель-фракции.

Выход гель-фракции и коэффициент равновесного набухания определяли по стандартной методике с помощью золь-гель анализа.

Гель-фракцию определяли по следующей формуле:

$$\text{gel}(\%) = M_{\text{dry}} / M_{\text{пол.}} \cdot 100\%, \quad (2)$$

M_{dry} – масса сухого геля после вымывания золь-фракции, г.

$M_{\text{пол.}}$ – навеска полимеров, г.

Для получения гидрогелей были приготовлены водные растворы полимеров (по методике последовательного ввода компонентов), содержащие фибринолитический энзим террилитин. Облучение приготовленных образцов проводили на γ -установке РХМ- γ -20 при температуре 20°C, доза 15 кГр и 35 кГр. Доза поглощенного излучения является одним из основных параметров, определяющих количество межмолекулярных сшивок, приходящихся на одну полимерную молекулу. Для расчета поглощенной дозы использовались данные ферросульфатной дозиметрии.

Результаты и обсуждение

Исследуемые системы до облучения представляли собой вязкие гидрогели, после облучения студни или пленки, ряд образцов подвергся частичной деструкции.

В результате расчетов была определена мощность дозы, поглощенная образцами (табл. 1).

Знание мощности дозы, поглощенной образцами, позволило определить время их экспонирования:

- для получения поглощенной дозы 15±5 кГр: 24 часа;
- для получения поглощенной дозы 35±5 кГр: 55 часов.

Таблица

Характеристики системы для расчета значений поглощенной дозы

Номер образца	K	(z/A) _{сист}	$\rho_{\text{сист}}$, кГр/час
1–3	1.003	0.551	0.650
4–6	0.994	0.553	0.644

По экспериментальным данным были получены кривые эффективной вязкости для систем различного состава при определенном температурном режиме. Рисунки 1–3 иллюстрируют полученные кривые.

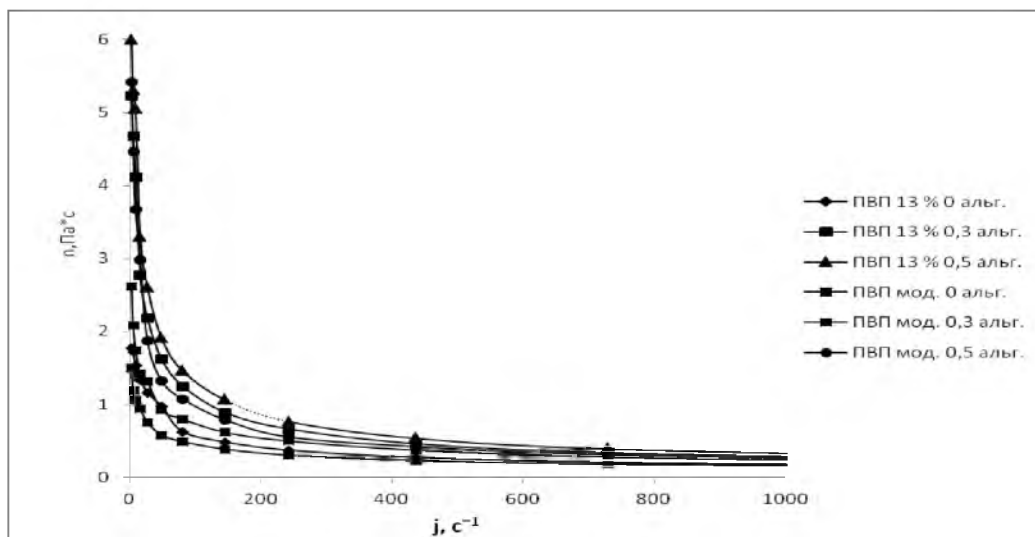


Рис. 1. Кривые эффективной вязкости для систем с ПВП 13% и ПВП мод. при 25°C

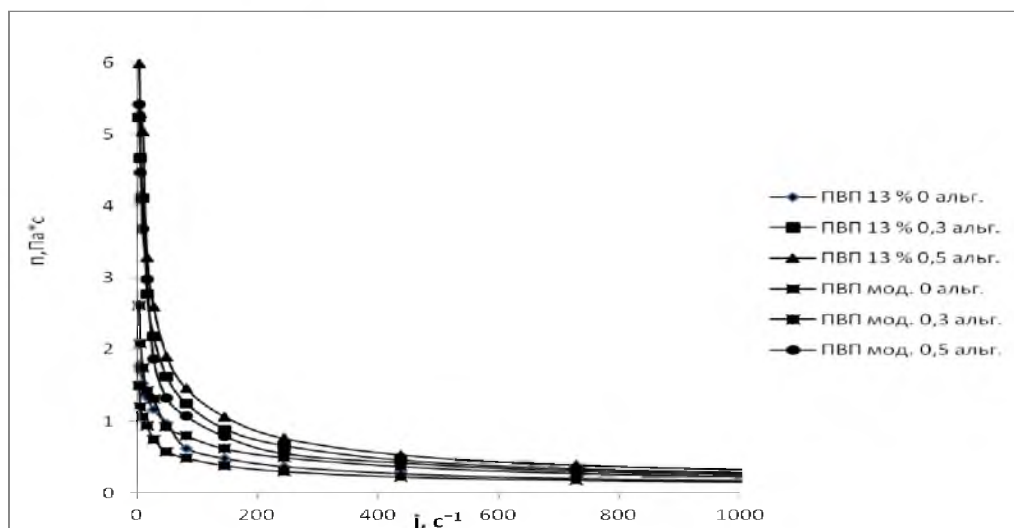


Рис. 2. Кривые эффективной вязкости для систем с ПВП 13% и ПВП мод. при 30°C

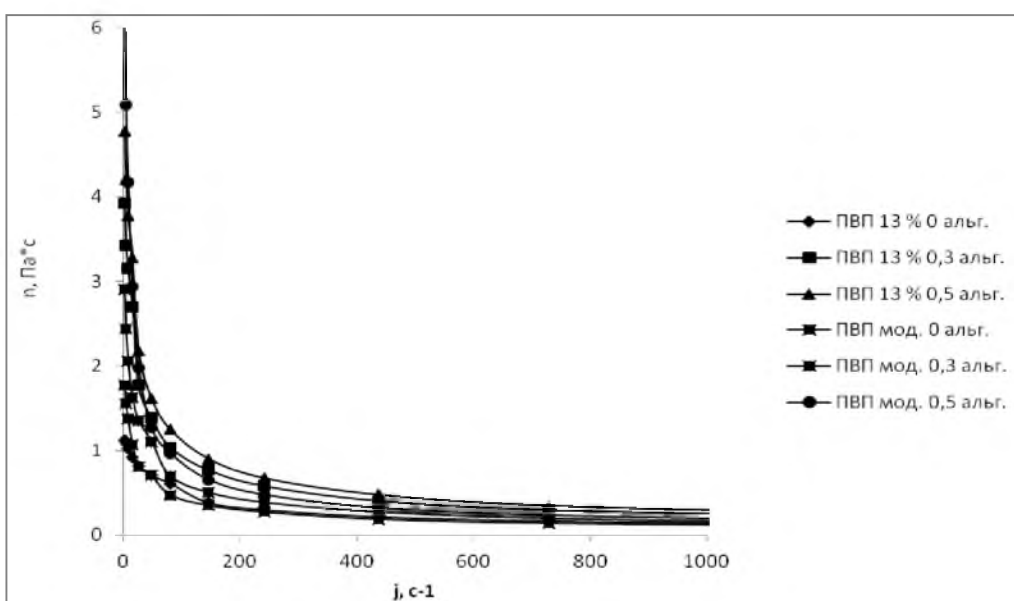


Рис. 3. Кривые эффективной вязкости для систем с ПВП 13% и ПВП мод. при 40°C

Анализ систем с помощью эмпирического уравнения Оствальда де Виля позволяет характеризовать их как псевдопластические коагуляционно – тиксотропные (КС-1) (т. к. в уравнениях, отвечающих полученным кривым $n < 1$). Для данных систем характерно явление тиксотропии, что позволило нам в ходе эксперимента измерять эффективную вязкость растворов при различных температурах, не меняя раствор. При снятии сдвиговых напряжений направленная ориентация частиц быстро теряется в результате броуновского движения и стремления системы к уменьшению поверхностной энергии, что приводит к восстановлению первоначальной вязкости. Следует отметить, что для псевдопластических систем различие между максимальной и минимальной эффективными вязкостями не слишком велико и отношение η_{max} / η_{min} обычно не превышает двух десятичных порядков.

Как раз системы такого типа могут работать в качестве полимерной матрицы для последующей иммобилизации фермента и обеспечивать сохранение ферментной активности до и после процесса радиационной сшивки и одновременной стерилизации.

Как видно эффективная вязкость в растворах полученных полимерных систем возрастает с увеличением концентрации альгината натрия, независимо от марки поливинилпирролидона. Впоследствии эти результаты позволили выбрать оптимальное соотношение полимеров в растворе, для более эффективной последующей иммобилизации фермента.



Эффективная вязкость систем с ПВП модифицированным 2-метил-5-винилпиридином ниже эффективной вязкости систем с ПВП 13% раствором. Данная закономерность может объясняться более высоким значением молекулярной массы ПВП 13%. ($M_{\text{ПВП мод.}} = 46\ 000$, $M_{\text{ПВП 13\%}} > 100\ 000$).

Полученные после снятия реологических кривых данные свидетельствуют о том, что растворы полимеров до облучения представляли собой обратимые физические гели с преимущественным преобладанием золь-фракции. Необратимые трёхмерные структуры гидрогелей образовывались непосредственно после радиационного сшивания: происходило образование новых химических связей и переход от золь- к гель- фракции. Для контроля за скоростью и полнотой радиационно-индуцированного сшивания мы воспользовались методикой золь-гель анализа, которая позволяет количественно определить содержание нерастворимого (пространственно-сшитого) и растворимого полимера. Нерастворимая часть называется гель-фракцией, а растворимая – золь-фракцией.

В результате радиационного воздействия на образцы содержащие другие марки поливинилпирролидона с меньшей молекулярной массой были получены ньютоновские жидкости с малой вязкостью, что свидетельствует о преимущественной деструкции полимерных молекул в данных системах. Это объясняется тем, что процесс разрыва связей в молекулах гидроксипроцеллюлозы доминирует над процессом их образования между молекулами ПВП (в соответствии с эмпирическим правилом Миллера, полимерные производные целлюлозы относятся к преимущественно деструктурирующим полимерам, тогда как ПВП – к преимущественно сшивающимся в процессе радиационной стерилизации) т. е. в таких системах использовался ПВП недостаточной молекулярной массы или его процентное содержание было невелико.

Зависимость выхода гель-фракции от поглощенной дозы облучения.

Выход гель-фракции характеризует эффективность сшивания полимерных молекул, от которой, в свою очередь, зависит эффективность иммобилизации фермента в матрицу гидрогеля и скорость его высвобождения.

Как видно из представленных ниже диаграмм (рис. 4), процентное содержание гель-фракции в облученных образцах возрастает с увеличением дозы облучения, особенно для образцов, содержащих ПВП 13%, что коррелирует с работами по исследованию растворов полимеров различной природы, относящихся к классу преимущественно сшивающихся [3, 4].

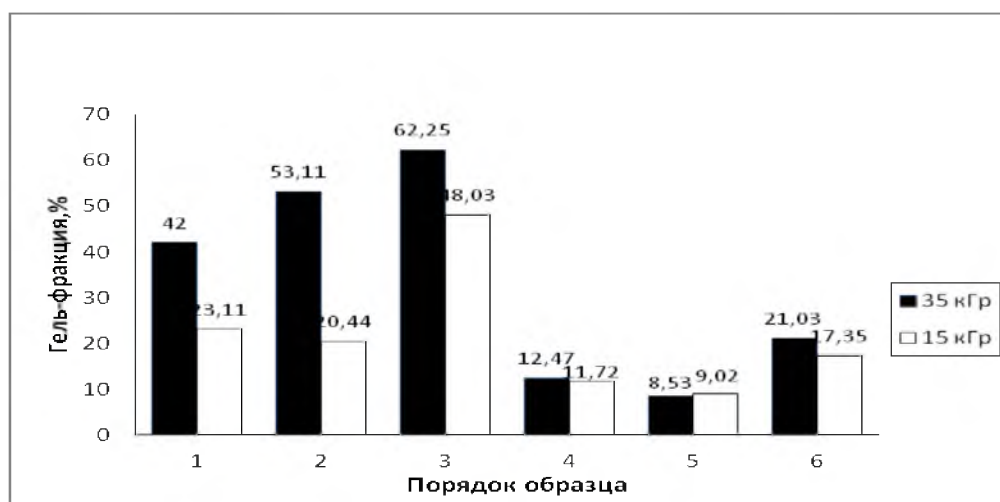


Рис. 4. Выход гель-фракции для систем с ПВП 13% и ПВП модифицированным при дозе 15 и 35 кГр

Порядок образцов: 1 – ПВП 13%, 0 альг.; 2 – ПВП 13%, 0,3 альг.; 3 – ПВП 13% 0,5 альг.; 4 – ПВП_{мод.}, 0 альг.; 5 – ПВП_{мод.}, 0,3 альг.; 6 – ПВП_{мод.}, с содержанием альгината натрия 0,5% соответственно.

Выход гель-фракции для образцов с ПВП 13% значительно выше, чем для образцов с ПВП модифицированным, что объясняется, скорее всего, не модификацией полимера, а влиянием большей молекулярной массы полимера на степень сшивания. Результаты эксперимента свидетельствует о большей эффективности сшивания ПВП 13%, что позволило нам выбрать именно эту марку поливинилпирролидона в качестве дальнейшего объекта исследования [5].



Заключение

1. Определены реологические характеристики для данных полимерных матриц, что является необходимым условием для последующей иммобилизации протеаз с целью сохранения их активности в течении длительного времени.

2. Показана зависимость выхода радиационного сшивания от начальной молекулярной массы полимера в водном растворе. Процентное содержание гель-фракции в облученных образцах возрастает с увеличением дозы облучения, особенно для образцов, содержащих ПВП 13%, что соотносится с работами по исследованию растворов полимеров различной природы, относящихся к классу преимущественно сшивающихся. Данные закономерности могут послужить основой для прогнозирования свойств системы в зависимости от изменения соответствующих параметров с целью получения оптимальных составов готового медицинского препарата.

Список литературы

1. Пикаев А.К. Современная радиационная химия. Твердое тело и полимеры. Прикладные аспекты. – М.: Наука, 1987. – 448 с.
2. Syed K.H. Gulrez, Saphwan Al-Assaf and Glyn O Phillips (2011) Hydrogels: Methods of Preparation, Characterisation and Applications. Progress in Molecular and Environmental Bioengineering – From Analysis and Modeling to Technology Applications. – 2011. – Vol. 5. – Pp. 117–150.
3. Rosiak J.M., Yoshii F. Hydrogels and their medical applications. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. – 1999. – Bd. 151. – Pp. 56–64.
4. Synthesis and characterisation of hydrogels based on poly(vinyl pyrrolidone) / S. Benamer, M. Mahlous, A. Boukrif et al. – Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. – 2006. – Pp. 284–290.
5. Smagina V., Fenin A., Avramenko G. Research the process of inactivation of the enzyme complex immobilized in different environments // Butlerov Communications. – 2012. – Vol. 32 (11). – Pp. 38–43.

SOME OF THE COLLOID-CHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE HYDROGEL WITH PVP ACHIEVED BY RADIATION CROSS-LINKING

**V.V. Smagina,
G.V. Avramenko,
A.F. Krivoshepov,
K.U. Vlasova**

*D.Mendeleev University of Chemical
Technology of Russia, A-47,
9 Miusskaya sq., Moscow A-47, 125047,
Russia*

E-mail: smaginav@mail.ru

The basic composition of the polymer system of delivery of drugs was developed for enzyme therapy, the influence of the chemical structure and the concentration of polymer in water solutions and their impact on the rheological properties and behavior under radiation exposure were determined.

Key words: hydrogel, destruction, polivinilpirrolidon, gamma-radiation.