

УДК 678: 541.64

С.М. Варваренко

Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра органічної хімії

СТВОРЕННЯ КОМПОЗИЦІЙ ГІДРОГЕЛІВ ЯК МАТРИЦЬ ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНИХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛІКІВ

© Варваренко С.М., 2014

Показана можливість створення гідрогелевих композицій на основі армованого перехреснозшитого поліакриламід, наповненого наночастинками амфіфільного поліестеретеру, для трансдермальних засобів доставки ліків.

Ключові слова: поліестеретер, дисперсія, самостабілізація.

The possibility of formation of hydrogel compositions based on the reinforced crosslinked polyacrylamide filled with amphiphilic polyesterether nanoparticles for transdermal drug delivery systems is shown.

Key words: polyesterether, dispersion, self-stabilization.

Постановка проблеми. Створення одного з видів трансдермальних засобів доставки лікарських препаратів – гідрогелевих пов'язок – розглядає велика кількість публікацій за останні 20 років [1, 2]. Багато розробок вже впроваджено у виробництво відомих компаній LuoFucon, ReliaMed® Hydrogel Dressings, AQUAFLO, NU-GEL, Flexigel, Aquamatrix та ін.

Проте недоліками, що істотно обмежують застосування гідрогелів в медицині, часто є недостатня механічна міцність цих матеріалів та сповільнені процеси сорбції-десорбції ліпофільних лікарських препаратів. Відомі методи для підвищення міцності полімерних гідрогелів передбачають збільшення кількості поперечних зшивок у їх структурному каркасі, але це часто призводить до істотного погіршення інших характеристик (зменшення швидкості та рівноважного ступеня набухання, швидкості та повноти сорбції та десорбції). Найперспективнішим методом покращення експлуатаційних характеристик гідрогелів, який не викликає зміни їх природи, можна вважати ковалентне закріплення полімерних каркасів, що становлять основу гідрогелю, на носіях, як правило, полімерної природи. Основна проблема, яка постає під час виконання цього завдання, забезпечення міцного зв'язку полімеру поверхні з полімерним каркасом гідрогелю, вирішується через створення концепції формування реакційноздатних (пероксидовмісних) полімерних наночастин на поверхнях карболанцюгових полімерів та їх застосування для цілеспрямованої зміни властивостей цих поверхонь [3, 4, 5, 6]. Розроблені методи формування тривимірного полімерного

каркаса гідрогелю з його одночасним прищепленням до пероксидованої полімерної поверхні для створення гідрогелевих полімерних систем з покращеними фізико-механічними та функціональними властивостями [7, 8]. Використання конденсаційних процесів структурування форполімерів поліакриламід та полі-N-(гідроксиметил)акриламід різної молекулярної маси та зміна кількісних співвідношень між цими форполімерами дає можливість уникнути використання низькомолекулярних токсичних сполук та їх негативних впливів під час конструювання полімерного каркаса гідрогелів різної будови та регулювати їх властивості в широких межах. Розроблені методи формування гідрогелів, згідно зі схемою, показаною на рис. 1, є технологічними, а сировина для їх виготовлення – доступною.

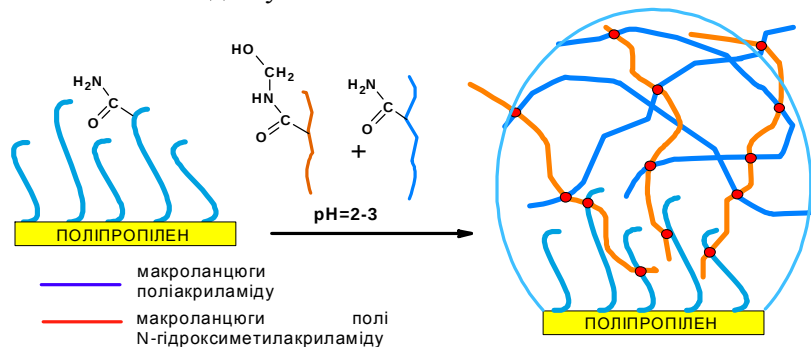


Рис. 1. Схема утворення тривимірної сітки гідрогелю прищепленої до поверхні поліпропілену під час конденсації форполімерів поліакриламід та полі-N-(гідроксиметил)акриламід

Проте основним недоліком гідрогелів, який продовжує перешкоджати їх широкому впровадженню та спонукає до пошуків нових рішень, є, з одного боку, складність їх наповнення ліпофільними сполуками, якими здебільшого є ліки, а з іншого, – сповільнене вивільнення ліпофільних препаратів із структурованого об'єму гідрофільного водного середовища гідрогелю. Цей недолік може бути істотним, особливо в галузі створення трансдермальних гідрогелевих засобів доставки лікарських препаратів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Трансдермальна терапія ґрунтується на забезпеченні можливості лікарських речовин проникати через зовнішній шкірний покрив людини у кровоносні судини шкіри і поширюватися по усьому організму, надаючи триваліший лікувальний ефект порівняно з традиційними способами доставки ліків. Для проведення трансдермальної терапії використовують пластр або гідрогелеві пов'язки, насичені лікарською речовиною, які прикріплюються у певні місця на тілі людини. Трансдермальний засіб завдяки поступовому вивільненню діючої речовини у шкіру, а далі в кров дає можливість людині проводити якісніше лікування і звільнитися від багатьох незручностей, які притаманні традиційній фармакотерапії. З'являється можливість уникнути руйнування діючої речовини у середовищі шлунково-кишкового тракту та відповідно настання лікувального ефекту щодо хворого органу порівняно з традиційним вживанням лікарських засобів. При цьому досягається також відсутність побічних впливів на шлунково-кишковий тракт, відсутність чинників, що травмують організм – таких як проколи під час внутрішньом'язових або внутрішньовенних ін'єкцій тощо. Отже, завдання розроблення новітніх трансдермальних засобів доставки лікарських препаратів є актуальним.

Мета роботи. Показати можливість створення гідрогелевих систем з наночастинками амфіфільних кополіестерів як ліпофільних доменів у структурі гідрогелю для покращення процесів наповнення та вивільнення ліпофільних сполук з об'єму матриці гідрогелю.

Результати і обговорення. Одним зі шляхів, який уможливило уникнути проблем з наповненням ліпофільними сполуками трансдермальних гідрогелевих систем доставки, є введення агентів міжфазного переносу на етапі формування тривимірної сітки гідрогелю. Як агенти міжфазного перенесення часто виступають поверхнево-активні речовини (ПАР). Проте більшість низькомолекулярних ПАР можуть проявляти подразнювальну, алергічну, а деякі і цитотоксичну

дію, і не можуть бути використані під час створення терапевтичних засобів. Певні перспективи з'являються під час використання нових амфифільних амінофункційних поліестеретерів похідних природних двоосновних амінокислот і поліетердіолів (структуру показано на рис. 2), методи синтезу яких та властивості розглянуті у багатьох публікаціях [9, 10].

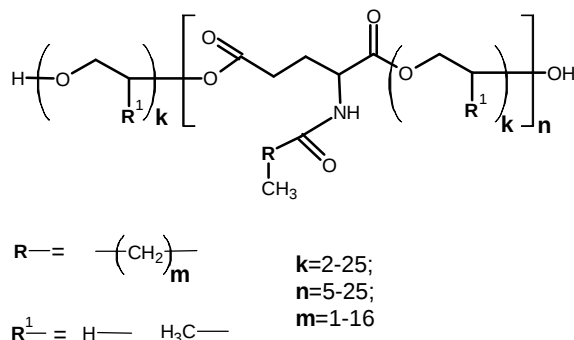


Рис. 2. Структура амфифільних амінофункційних поліестеретерів

Сполуки наведеної структури проявляють поверхнево-активні властивості, здатні утворювати самостабілізовані дисперсні системи з частинками нанометричних розмірів (рис. 3), які солюбілізують речовини ліпофільної природи у гідрофільному водному середовищі. Залежно від величини алкільного фрагмента R та фрагмента поліетердіолу у структурі, їх властивості можуть перекривати широкий спектр застосувань від олійнорозчинних емульгаторів зворотних емульсій до водорозчинних емульгаторів олія в воді, диспергаторів, солюбілізаторів у водному середовищі ліпофільних сполук [11].

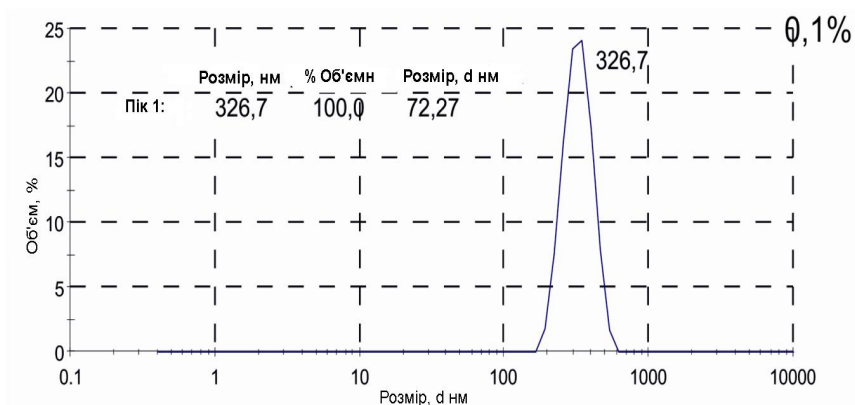


Рис. 3. Гістограми розподілу розмірів частинок дисперсної фази по об'єму кополіестеру ко-(GluSt-DPG-GluSt)-ко-PEG1000 (де **GluSt**- залишок N-стеароїлглутамінової кислоти, **DPG**-дипропіленгліколь, **PEG1000**-поліетиленгліколь молекулярної маси 1000)

Амфифільні кополіестери вводилися до полімерної матриці гідрогелю на стадії структурування у вигляді водної нанорозмірної дисперсії. Це забезпечує утворення у структурованому гідрогелі ліпофільних доменів через наявність алкільних фрагментів, що формують ядро наночастинки [12]. Очевидно, що ліпофільними доменами у цьому випадку виступають амінофункціональні кополіестери, які містять великі алкільні замісники, наприклад, на основі N-стероїлглутамінової кислоти (GluSt). Додатковою перевагою таких сполук є їх здатність диспергуватися у водному середовищі, що дає змогу проводити процеси структурування гелю і його модифікації одночасно без використання додаткових стадій та розчинників.

Така модифікація, проведена в умовах структурування гідрогелю, забезпечує наявність ліпофільних ділянок у структурі сітки гідрогелю і покращує вивільнення ліпофільних сполук

(дифузію) зі структурованої матриці гідрогелевого середовища. На рис. 4 показано схематичне зображення трансдермальної системи доставки лікарських засобів на основі армованого перехресно зшитого поліакриламід, наповненого наночастинками поліестерету, як наноконтейнерів для лікарських засобів.

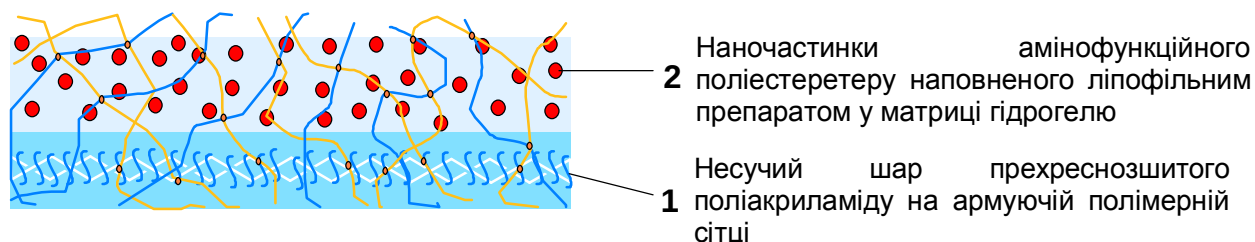


Рис. 4. Схематичне зображення трансдермальної системи доставки лікарських засобів на основі армованого перехреснозшитого поліакриламід, наповненого наночастинками поліестерету, як наноконтейнерів для лікарських засобів

Одержання гідрогелевого матеріалу проводили, використовуючи пероксидовану та модифіковану поліакриламідом за методом “прищеплення від” полімерну основу поліпропіленового волокна. За конденсаційним механізмом, прищеплюючи до неї структурований гідрогель, який одержували під час взаємодії поліакриламід та полі-N-(гідроксиметил)акриламід з одночасним введенням у реакційну суміш дисперсії амінофункційного поліестеру або дисперсії ліпофільного барвника стабілізованого ним. Сумарна масова концентрація поліакриламід та полі-N-(гідроксиметил) акриламід гідрогелі становила 2.5 %, а концентрація наночастинок амінофункційного поліестеру – 1 %. Реакцію проводили за pH=3, температури 40 °C упродовж трьох діб. Як модельний препарат ліпофільних ліків використовували судан III.

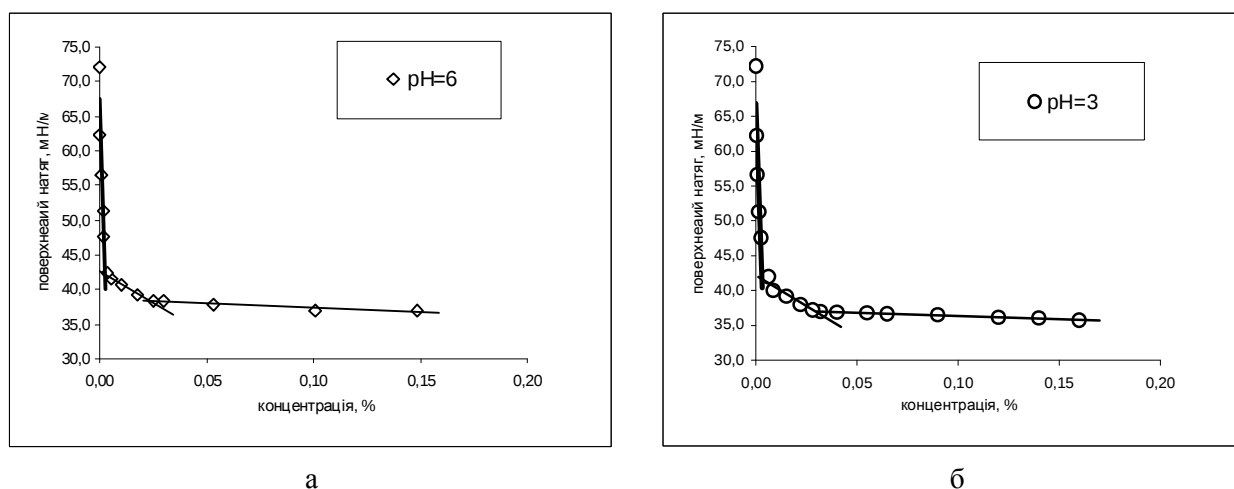


Рис. 5. Ізотерми поверхневого натягу для амфіфільного поліестерету ко-(GluSt-DPG-GluSt)-ко-PEG1000 визначенні за різних pH-середовищ: а – за pH=6; б – за pH=3

На рис. 5 показано ізотерми поверхневого натягу для амфіфільного поліестерету ко-(GluSt-DPG-GluSt)-ко-PEG1000, визначені за різних pH-середовищ за pH=6 та pH=3. Це дослідження показує, що за переходу у кисле середовище (в якому відбувається формування гідрогелю), зберігаються поверхнево-активні властивості амфіфільного поліестерету завдяки його неіоногенній природі, утворені ним дисперсії є стабільними. Отже, дисперсії амінофункціональних поліестеретерів були використані для солубілізації модельного – ліпофільного препарату судану III. Показано, що отримані самостабілізовані дисперсії здатні солубілізувати від 0,5 до 3,0 г

малорозчинних у воді органічних сполук на 1 г полімеру у дисперсії залежно від будови амфифільного поліестеретеру та концентрації дисперсної фази.

Під час використання дисперсій амінофункціональних поліестеретерів солубілізований Судан був легко введений і рівномірно диспергований у частинках нанометричного розміру в об'ємі гідрогелю до його структурування. Без амінофункційних поліестеретерів дисперсії Судан III були нестійкими – агрегували і осідали.

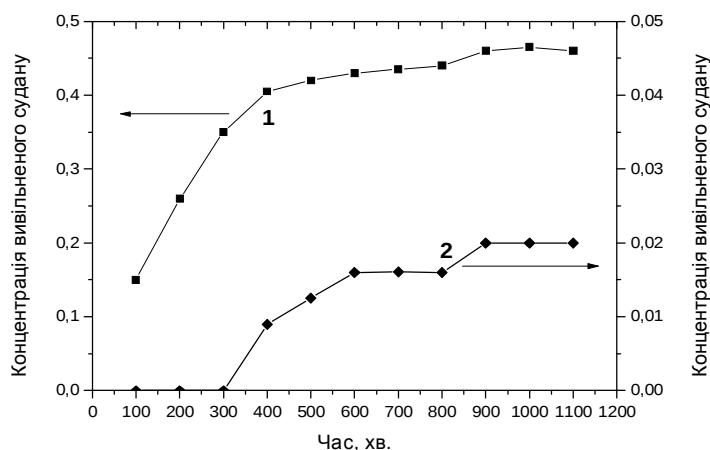


Рис. 6. Кінетика вивільнення Судану III з гідрогелевих матриць (приведено до одиниці площі):
1 – гідрогель без модифікації; 2 – гідрогель, модифікований амінофункціональним поліестеретером ко-(GluSt-DPG-GluSt)-ко-PEG1000

Вивчення вивільнення Судану з об'єму гідрогелю проводили, використовуючи октанол як модельне ліпофільне середовище, який прийнято використовувати під час вивчення проникнення через ліпофільні бар'єри організму [13]. На рис. 6 показано результати вивільнення Судану з двох зразків гідрогелю. Крива 1 відповідає вивільненню Судану з гідрогелю, наповненого дисперсією амінофункційного поліестеретеру з солубілізованим Суданом, а крива 2 – з гідрогелю, в який Судан III був внесений механічно без використання інших додатків.

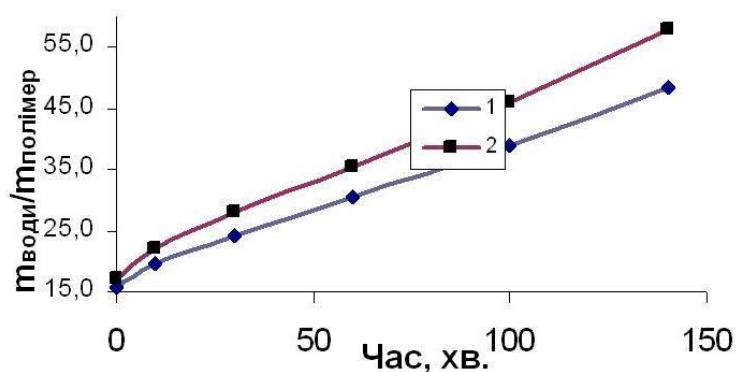


Рис. 7. Зміна ступеня набрякання гідрогелевих матриць:
1 – гідрогель без модифікації; 2 – гідрогель, модифікований амінофункціональним поліестеретером ко-(GluSt-DPG-GluSt)-ко-PEG1000

З графіків (рис. 6) можна зробити висновок, що присутність поверхнево-активного амінофункціонального поліестеретеру приводить до зменшення ступеня зшивання гідрогелів,

отриманих у порівняльних умовах, за незначного зменшення фізико-механічних властивостей та збільшення ступеня набухання (рис. 7) і разом з тим забезпечує прискорення вивільнення ліпофільного барвника Судану III у модельне середовище октанолу. Без використання амінофункційних поліестеретерів барвник зі структурованого гідрогелю в октанол за час спостереження фактично не вивільняється (рис. 6, крива 2).

Висновки. Конструювання композиційних гідрогелів завдяки їх наповненню амфіфільними поліестеретерами дає змогу створити трансдермальні гідрогелеві системи доставки ліків матричного типу з покращеною ємністю до ліпофільних сполук та збільшеною швидкістю їх вивільнення. Прищеплення полімерного каркаса гідрогелю до модифікованої армувальної підкладки покращує його механічні властивості і дає можливість в широких межах регулювати склад гідрогелевої композиції. Гідрогелева композиція з наночастинками кополіестеретеру забезпечує легке введення та безперервне і рівномірне вивільнення діючої речовини з матриці гідрогелю.

1. Omidian H. *Advanced in superporous hydrogels* / Omidian H., Rocca J.G., Park K. // *Journal of Controlled Release*. – 2005. – Vol. 102. – P. 3–12.
2. Лопатин В.В. *Полиакриламидные гидрогели в медицине* / В. Лопатин, А. Аскадский. – М.: Научный мир, 2004. – 264 с.
3. Varvarenko S. *Polyolefin surface actyvation by grafting of functional polyperoxide* / S. Varvarenko, A. Voronov, V. Samaryk and other // *Reactive and Functional Polymers*. – 2011. – V.71 – P. 210–218.
4. Samaryk V, Varvarenko S, Tarnavchik I. and other *Formation of Polymer Nanolayers with Special Properties at Polymer Surfaces* // *Macromolecular Symposia Volume*. – 2008. – 267, Issue 1. – P. 113–117.
5. Samaryk V., Nosova N., Varvarenko S. and other *Peculiarities of peroxide-containing reactive copolymers synthesis* // *Chemistry and Chemical Technology*. – 2011. – Vol.5, N.4 – P.377–383.
6. Samaryk V., Voronov A., Tarnavchik I. and other. *Interface radical reactions of functional polyperoxides for fabrication of three-dimensional polymeric structures* // In “*Radical Polymerization: New Developments*”, Nova Science Publishers Inc.- Chapter 1. – 2011.–P.3–62.
7. Varvarenko S. *Covalent grafting of polyacrylamide-based hydrogels to a polypropylene surface activated with functional polyperoxide* / S. Varvarenko, A. Voronov, V. Samaryk and other // *Reactive and Functional Polymers*. – 2010. – № 70.– P. 647–655.
8. Kohut A.M. *Development of hydrogels grafted to a polypropylene substrate using a novel polyperoxide macroinitiator* / A.M. Kohut, A.S. Voronov, V.Y. Samaryk and other // *PMSE Preprints*. – 2009. – V. 100.– P. 423–425.
9. Varvarenko S., Tarnavchik I., Voronov A. and other. *Synthesis and colloidal properties of polyesters based on glutamic acids and glycols of different nature* // *Chemistry and Chemical Technology*. – 2013. – Vol.7, N.2. – P.164–168.
10. Варваренко С.М., Фігурка Н.В., Самарик В.Я. та інші. *Синтез та поверхнево-активні властивості нових поліестерів – псевдополіамінокислот на основі природних двоосновних а-амінокислот* // *Доповіді НАН України*. – 2013. – № 5. – С.131–139.
11. Варваренко С.М., Фігурка Н.В., Самарик В.Я. та ін. *Вплив структури макромолекул псевдополіамінокислот на їх коефіцієнт розподілу в системі вода-октанол* // *Вопросы химии и химической технологии*. – Дніпропетровськ: ДХТИ, 2013. – №3. – С. 45–57.
12. Martin, L. Wilson, C.G. Koosha, and Uchegbu, I.F. 2003 *Sustained buccal delivery of the hydrophobic drug denbufylline Using physically cross-liinked palmitoyl glycol chitosan hydrogels*. *Eur J Pharm Biopharm* 55:35–45.
13. Hanch C., Leo A. *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*. – New York: Wiley&Sons, 1979. – 339 p.