

Ю.Я. Мельник, В.Й. Скорохода, І.А. Демчук, М.С. Слободян*
Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра хімічної технології переробки пластмас,
*Львівський національний університет імені Івана Франка

ОСНОВИ ФОРМУВАННЯ СЕЛЕКТИВНО-ПРОНИКНИХ ГІДРОГЕЛЕВИХ ПОКРИТТІВ

© Мельник Ю.Я., Скорохода В.Й., Демчук І.А., Слободян М.С., 2008

Розроблено режими формування плівкових рідкоструктурованих кополімерів на основі гідроксіетилметакрилату і полівінілпіролідону, визначені їхні структурні параметри і дифузійно-транспортні характеристики. Запропоновано модель масоперенесення з твердої розчинної поверхні через гідрогелеву оболонку.

The forming modes of film cross-linked copolymers on the basis of 2-hydroxyethylmethacrylate and polyvinylpyrrolidone are developed also its structural parameters and diffusive-transporting characteristics are determined. The model of mass transfer from a hard soluble surface through a hydrogel shell is offered.

Постановка проблеми. Відомо, що лікарські форми, які використовуються (а це таблетки, капсули, мазі, розчини для ін'єкцій), здебільшого не є оптимальними з погляду функцій, 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 лікарська 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 кількість ліків у кращому випадку не приносить користі, а здебільшого 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 шкідливу побічну дію.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Капсулювання ліків полімерами, які розчиняються в організмі людини чи тварини, дає змогу підвищити ефективність ліків і зменшити негативний їхній вплив. Однак водорозчинні полімери, які використовуються для цих цілей, усе ж таки є малоефективними. Після їхнього розчинення процес вивільнення речовини стає неконтрольованим, виникають проблеми з виведенням полімеру або продуктів його метаболізму з організму.

Можливим вирішенням цієї проблеми є використання для систем пролонгованого вивільнення ліків полімерних гідрогелів, які є рідкоструктурованими полімерами [2], що здатні обмежено набрякати у воді та фізрозчині і містять у набряклому стані близько 90 % води. Перевага гідрогелів полягає в тому, що вони мають високу проникність для різних речовин, а їхні транспортні характеристики визначаються структурними параметрами сітки, які можна направлено регулювати в процесі синтезу. Полімерне покриття у сухому стані виконує захисну функцію, а після набрякання набуває властивостей мембрани і здатне транспортувати через простір сітки воду і розчинені компоненти.

Мета роботи – розробити режими формування плівкових рідкоструктурованих (ко)полімерів на основі гідроксіетилметакрилату (ГЕМА) та полівінілпіролідону (ПВП) для капсулювання твердих лікарських форм, дослідити їхні транспортно-дифузійні властивості і змоделювати процес масоперенесення через гідрогелеву оболонку.

Результати досліджень та їх обговорення. Гідрогелеві мембрани для дослідження параметрів масоперенесення з твердої фази модельних речовин 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 киплячого шару.

Для розроблення режимів формування гідрогелів та вибору оптимальних композиційних складів попередньо були проведені кінетичні дослідження полімеризації [3, 4], на основі яких розроблені температурні режими формування та підібрані композиційні склади (табл. 1).

**Вплив режимів формування та композиційного складу
на ступінь завершеності реакції***

№ з/п	Склад вихідної композиції, мас. ч.				Режим формування	$M_{зал}, \%$
	ГЕМА	ПВП	H ₂ O	ініціатор		
1	90	10	100	0,3% ПСК	333 К – 2 год, 343 К – 2 год	1,5
2	80	20	100	0,3% ПСК	333 К – 2 год, 343 К – 2 год	2,0
3	80	20	50	0,05% FeSO ₄	278 К – 1 год	2,5
4	80	20	100	0,05% FeSO ₄	323 К – 0,5 год	1,0
5	80	20	300	0,05% FeSO ₄	323 К – 0,5 год	1,0
6	70	30	100	0,05% FeSO ₄	323 К – 0,5 год	2,0

* – за вмістом залишкового мономера ($M_{зал}$); ПСК – калію персульфат.

Як показали дослідження, використання FeSO₄ замість пероксидних ініціаторів дає змогу значно скоротити тривалість і знизити температуру синтезу кополімерів. Вміст залишкового мономера залежно від режимів синтезу становить 1...3 мас. %. Оскільки розроблені полімери передбачається використовувати в медичній практиці, то для видалення непрореагованого мономера в технологічній схемі передбачено стадію промивання полімеру.

Транспортні характеристики рідкоструктурованих кополімерів, які визначаються їхнім складом, водовмістом та структурними параметрами сітки, досліджували як на модельній речовині – натрію хлориду, так і на лікарській формі – натрію диклофенаку (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристики гідрогелевих мембран

№ з/п	Склад (ко)полімеру мембран, мас. ч.		M_c , кг·моль ⁻¹	Водовміст, %	$K_D \cdot 10^{13}$, м ² ·с ⁻¹	$V \cdot 10^3$, моль·м ⁻² ·с ⁻¹
	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

M_c – міжвузлова молекулярна маса фрагмента сітки матриці; K_D – коефіцієнт дифузії через мембрану; V – швидкість масоперенесення (товщина мембрани 200 мкм);

* – в чисельнику – для натрію хлориду, в знаменнику – для натрію диклофенаку.

Найбільшу густоту сітки (найменшу M_c) має поліГЕМА. З введенням у композицію ПВП молекулярна маса фрагмента сітки M_c зростає. Таке зменшення густоти сітки, очевидно, пов'язане з впливом ПВП, макромолекули якого відіграють роль своєрідного розрихлювача; крім того, частина ПВП здатна під час гідратації вимиватись, що додатково розрихлює полімерну сітку, вільний простір якої заповнюватиметься 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. Отже, зміною умов синтезу, у тому числі композиційного складу, можна направлено регулювати структурні параметри сітки кополімеру і відповідно його властивості.

Оскільки дифузійні властивості гідрогелевих оболонок можуть змінюватися в широкому діапазоні, то доцільно використовувати математичне моделювання з метою прогнозування цих властивостей. У [5, 6] описані математичні моделі масоперенесення з кулястої частинки через нерозчинну та розчинну полімерні оболонки. Однак такі моделі є непридатними стосовно гідрогелевих оболонок, які обмежено набрякають у розчинниках, однак не розчиняються в них. У цьому зв'язку з метою прогнозування тривалості вивільнення лікарської речовини з капсульованої частинки, а також її кінцевої концентрації в розчині, сумісно з науковцями Львівського національного університету імені Івана Франка розроблено ускладнену і спрощену моделі масоперенесення з кулястої частинки, покритої полімерною гідрогелевою оболонкою, яка включає стадії:

- набрякання полімерної оболонки;
- розчинення твердого компонента, дифузія його до поверхні мембрани і через мембрану;
- масопередавання розчиненого компонента у довкілля (рисунок).

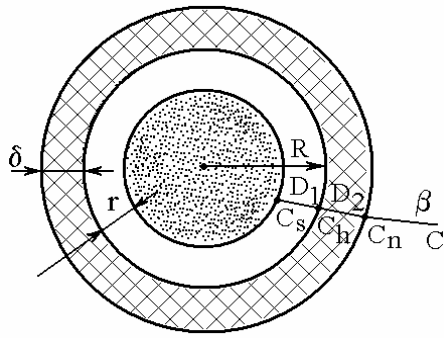


Схема масоперенесення з твердої частинки, покритої гідрогелевою оболонкою

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

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

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

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

$$\frac{dr}{dt} = \left[\frac{(c_s - c_1)}{\rho_T (\beta^{-1} + rD_1^{-1} + \delta D_2^{-1})} \right]. \quad (3)$$

Концентрація речовини c у розчині:

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

Якщо $r = R$, то

$$c = c_{\max} = \frac{4\pi \cdot (\rho_T - c_s)R^3}{3W}, \quad (5)$$

де M – маса частинки, кг; δ – товщина набряклої гідрогелевої оболонки, м; D_1, D_2 – коефіцієнт дифузії речовини в розчині всередині капсули і в полімері, m^2/c ; R – початковий радіус частинки, м; ρ_m – густина твердої частинки, kg/m^3 ; c_s – концентрація речовини на поверхні частинки, kg/m^3 ; r – зменшення радіуса частинки, м; β – коефіцієнт масовіддачі речовини, m/c ; W – об'єм рідини, m^3 .

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 покладені в основу розроблення технології створення капсульованих мембранних форм пролонгованого вивільнення ліків.

Висновок. Проведеними дослідженнями розроблено режими формування плівкових рідкоструктурованих кополімерів на основі гідроксіетилметакрилату і ПВП, визначені їхні структурні параметри і дифузійно-транспортні характеристики. Запропоновано модель масоперенесення через гідрогелеву оболонку, що дає змогу прогнозувати тривалість вивільнення цільового компонента в середовище дії.

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 контрольованого та пролонгованого вивільнення ліків // Полімерний журнал. – 2006. – №2. – С. 155–160. 3. Скорохода В.Й. Особливості направленої формування структури високогідрофільних кополімерів полівінілпіролідону // Вісник НУ "Львівська політехніка" "Хімія, технологія речовин та їх застосування". – 2005. – №536. – С. 248–251. 4. Suberlyak O., Skorokhoda V., Grytsenko O. Complex PVP-Meⁿ⁺ – active catalyst of vinyl monomers polymerization // В кн.: Materialy polimerowe i ich przetworstwo. Czestohowa. – 2004. – P. 140–145. 5. Демчук И.А., Назурский О.А., Гумницкий Я.М. Массоперенос из твердой шарообразной частицы, покрытой нерастворимой полимерной оболочкой // Теорет. основы хим. технологии. – 1997. – Т.31, № 4. – С. 380–383. 6. 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.