

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РЕДКОСШИТЫХ СОПОЛИМЕРНЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ

© 2000 г. Ю. М. Самченко

Институт биокolloидной химии НАН Украины

252680 Киев, б-р Акад. Вернадского, 42

Поступила в редакцию 01.09.98 г.

Синтезированы редкосшитые сополимерные гидрогели на основе акриламида и акриловой кислоты, имеющие мажеобразную консистенцию, и исследованы их абсорбционные и диффузионные характеристики. Продемонстрирована высокая пролонгирующая способность гидрогелевой матрицы по отношению к бактерицидным препаратам и местным анестетикам.

ВВЕДЕНИЕ

Последние годы характеризуются интенсивным развитием исследований, посвященных получению полимерных материалов, способных поглощать воду в количествах, в сотни раз превышающих массу самого полимера [1]. В предыдущих исследованиях нами были детально изучены сополимерные гидрогели на основе акриловых мономеров с повышенной механической прочностью, которая наряду с другими их свойствами, такими как высокий показатель преломления, электропроводность или высокая пролонгирующая способность по отношению к лекарственным препаратам, позволила изготавливать из них ультратонкие мягкие контактные линзы [2, 3], биомедицинские электроды [4], антиглаукомные глазные пленки [5] и другие изделия медицинского назначения. Однако повышение прочности гидрогелей сопровождается увеличением их жесткости и уменьшением эластичности и податливости, а также равновесного водосодержания и скорости поглощения окружающей гидрогель жидкости, что в некоторых случаях является нежелательным. Так, к основным критериям пригодности гидрогелей для изготовления из них противоожоговых материалов и раневых покрытий следует отнести, наряду с высокой поглощающей способностью по отношению к раневому экссудату и с пролонгированным высвобождением лекарственных средств, еще и атравматичность их применения. С целью создания таких противоожоговых материалов нами были синтезированы редкосшитые сополимерные гидрогели на основе акриламида и акриловой кислоты, имеющие мажеобразную консистенцию, которая, как свидетельствуют клинические данные, обеспечивает наибольшую эффективность лечения ожоговой болезни [6]. Рассмотрим некоторые их физико-химические свойства.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Акриламид (АА) производства фирмы "SERVA" перекристаллизовывали из этилацетата, а затем сублимировали в вакууме при остаточном давлении 1 мм рт. ст.

Акриловую кислоту (АК) перегоняли, а затем подвергали дробной кристаллизации.

N,N'-метилден-бис-акриламид (МБА) производства фирмы "SERVA" использовали без дополнительной очистки, так же как и компоненты окислительно-восстановительной иницирующей системы – персульфат калия и метабисульфит натрия или персульфат аммония и тетраметилэтилендиамин.

Полиакриламидный гель, а также гидрогели сополимеров АА и АК с различным соотношением мономеров и при разной концентрации сшивающего агента были получены свободно-радикальной полимеризацией в воде при температуре 298 К согласно методике, описанной нами ранее [7]. Суммарное содержание мономеров во всех опытах составляло 50% от массы полимеризующейся композиции. Содержание сшивающего агента составляло от 0.025 до 0.2%.

Способность гидрогелей к набуханию изучали гравиметрическим методом. Степень набухания определяли по формуле

$$Q = M_n / M_c,$$

где M_n – масса набухшего до равновесного значения образца, M_c – масса высушенного образца.

При подсчетах усредняли результаты, полученные при измерении набухания пяти аналогичных образцов. Массу гидрогелевых образцов определяли с точностью до четвертого знака после запятой. Эксперименты по набуханию гидрогелей, а также по сорбции и десорбции лекарственных веществ осуществляли при температуре 298 ± 1 К.

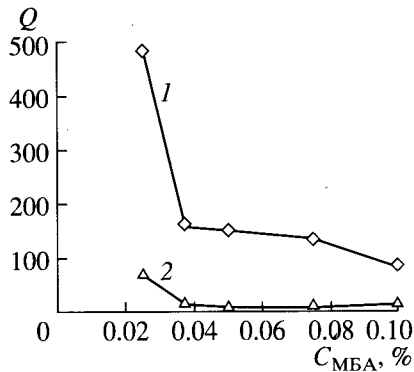


Рис. 1. Влияние концентрации сшивающего агента на набухание сополимерного гидрогеля АА–АК в дистиллированной воде (1) и в физиологическом растворе (2); $C_{AK} = 10\%$.

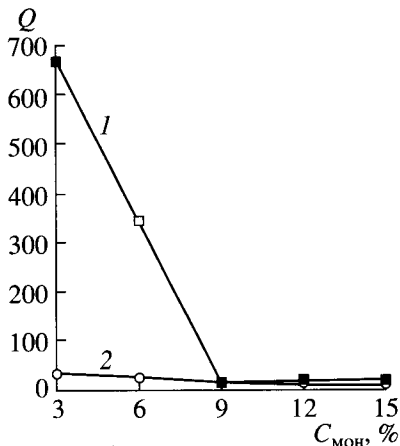


Рис. 2. Влияние общего содержания мономеров на набухание сополимерного гидрогеля АА–АК в дистиллированной воде (1) и в физиологическом растворе (2); $C_{AK} = 10\%$, $C_{MBA} = 0.05\%$.

Все водные растворы были приготовлены на дистиллированной воде с величиной рН 6.5 ± 0.1 .

Эксперименты по сорбции и вымыванию лекарственных препаратов проводили с использованием УФ-спектрофотометра "SPECORD-M40" (Германия). Суммарное содержание мономеров в образцах для изучения сорбции и вымывания составляло 50% от массы полимеризующейся композиции, а содержание сшивающего агента – 0.16%. Содержание звеньев АК варьировали от 0 до 30%.

Для определения коэффициентов распределения лекарственных препаратов в системе гидрогель–вода навески высушенных полимерных образцов помещали в раствор соответствующего препарата, через определенные промежутки времени из растворов отбирали пробы и анализировали их спектрофотометрически. Максимумы поглощения водных растворов хлоргексидина на-

блюдались при 231 и 253 нм, а лидокаина – при 262 и 271 нм. Степень набухания гидрогелевых образцов в растворах лекарственных средств составляла около 20 г/г и принималась во внимание при вычислении соответствующих констант распределения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Равновесное водосодержание сополимерных гидрогелей определяется (при прочих равных условиях, таких как величина рН или ионной силы окружающей их жидкости) соотношением мономеров и концентрацией сшивающего агента – N,N'-метилден-бис-акриламида.

Проведенные исследования продемонстрировали, что с увеличением частоты сшивки, возрастающей при увеличении концентрации сшивающего агента, расстояние между макромолекулярными цепями сокращается и уменьшается количество удерживаемой гидрогелем жидкости (рис. 1). При увеличении концентрации сшивающего агента в 4 раза количество дистиллированной воды, удерживаемое полимером, уменьшается с 490 до 80 г/г, а количество удерживаемого физиологического раствора – с 70 до 10 г/г. Следует отметить, что наиболее резкое изменение сорбционной емкости наблюдается при увеличении концентрации сшивающего агента от 0.025 до 0.0375%, а дальнейший трехкратный рост его концентрации оказывает лишь незначительное влияние на указанный параметр.

Равновесное водосодержание гидрогелей, а следовательно, и их консистенция очень сильно зависят не только от частоты сшивки, но и от общей концентрации мономеров. Так, нами было показано, что при суммарной концентрации мономеров до 3% гель вообще не образуется. Сильно поглощающий, мазеобразный атравматичный гель может быть получен при суммарной концентрации акриламида и акриловой кислоты в полимеризующейся композиции в диапазоне от 3 до 9%. Дальнейшее увеличение концентрации мономеров приводит к возрастанию жесткости гидрогеля и к резкому снижению его поглощающей способности, прежде всего, по отношению к дистиллированной воде (рис. 2).

Мономерный состав противоожогового гидрогеля также оказывает существенное влияние на его набухание (рис. 3). С увеличением содержания звеньев акриловой кислоты в диапазоне концентраций от 0 до 30% наблюдается монотонное увеличение степени набухания, достигающее при концентрации МБА, равной 0.05%, 400 г на 1 г сухого полимера. При дальнейшем увеличении содержания карбоксильных групп имеет место некоторое снижение влагоемкости, обусловленное, по всей видимости, стабилизацией системы за

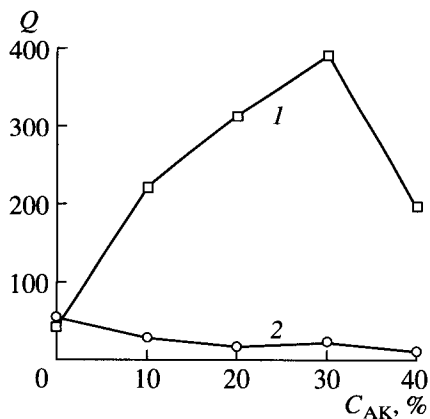


Рис. 3. Влияние содержания акриловой кислоты на набухание сополимерного гидрогеля АА–АК в дистиллированной воде (1) и в физиологическом растворе (2); $C_{MBA} = 0.05\%$.

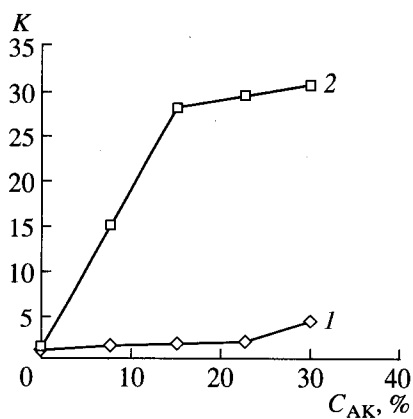


Рис. 4. Зависимости коэффициента распределения лидокаина (1) и хлоргексидина (2) в системе гидрогель–вода от содержания акриловой кислоты в сополимере; $C_{MBA} = 0.16\%$.

счет системы внутри- и межцепных водородных связей, вероятность образования которых возрастает с уменьшением расстояния между карбоксильными группами.

Наибольшей степенью набухания в физиологическом растворе, напротив, обладает полиакриламидный гель, а с увеличением содержания звеньев АК степень набухания уменьшается, что объясняется экранированием электролитными ионами заряженных звеньев макромолекул [8].

Помимо мазеобразной консистенции, обеспечивающей атравматичность применения, и высокой влагоемкости, позволяющей осуществлять эффективное поглощение раневого экссудата, противоожоговый материал должен эффективно сорбировать и пролонгированно высвобождать введенные в его состав лекарственные препараты, использующиеся при заживлении ожогов, прежде всего, бактерициды и анестетики [9]. Рассмотрим указанные параметры применительно к широко использующимся при лечении ожоговой болезни препаратам на примере гидрогелевой матрицы с содержанием сшивающего агента, обеспечивающим оптимальные влагоемкость и консистенцию ($C_{MBA} = 0.16\%$).

Разработанный противоожоговый материал эффективно сорбирует бактерицидный препарат хлоргексидин и местное обезболивающее лидокаин, использующиеся в лечебном процессе, причем с увеличением концентрации звеньев АК степень сорбции возрастает и коэффициенты распределения препаратов в системе гидрогель–вода достигают 4–5 в случае лидокаина и 25–30 в случае хлоргексидина (рис. 4). По-видимому, концентрирующий эффект гидрогелевой матрицы объясняется образованием ионных связей между молекулами указанных препаратов, являющихся азотистыми основаниями, и карбоксильными

группами сополимерного гидрогеля. Таким образом, если в случае полиакриламидного геля большая часть лекарства внедряется в полимер благодаря его набуханию, то применительно к сополимерным гидрогелям указанный процесс будет дополняться избирательной сорбцией на активных кислотных группах полимерных макромолекул. Аналогичный механизм сорбции был нами ранее установлен для антиглаукомного препарата пилокарпина, также являющегося азотистым основанием [6].

Благодаря присутствию в сополимерном гидрогеле ионогенных карбоксильных групп достигается пролонгация высвобождения из него указанных лекарственных препаратов, что иллюстрируют данные рис. 5. Видно, что из полиакриламидного геля за 1 ч вымывается около 90% от поглощен-

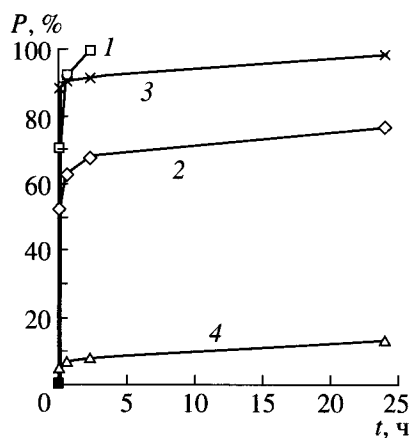


Рис. 5. Кинетика вымывания хлоргексидина (1, 2) и лидокаина (3, 4) из гидрогелей различного состава: 1, 3 – $C_{AK} = 0\%$; 2, 4 – $C_{AK} = 30\%$ ($C_{MBA} = 0.16\%$). P – доля лекарственного препарата, высвободившегося из образца гидрогеля (мас. %).

ных количеств лидокаина и хлоргексидина (кривые 1, 3), тогда как из сополимерного гидрогеля, содержащего 30% звеньев акриловой кислоты, за это время вымывается лишь 60% лидокаина (кривая 2) и 7% хлоргексидина (кривая 4), и даже спустя сутки их содержание в сополимерной гидрогелевой матрице составляет 25% и 85% соответственно.

Проведенные медико-биологические испытания показали, что разработанный противоожоговый гидрогелевый материал является нетоксичным и не оказывает раздражающего действия на кожу. Материал обладает выраженным антимикробным действием и положительно влияет на течение ожоговой болезни. В случае применения материала срок заживления ожогов сокращался примерно на трое суток. Помимо противомикробного действия препарата, обусловленного входящим в его состав биглюконатом хлоргексидина, защитное действие, очевидно, может оказывать и сама гелевая основа, которая, являясь полупроницаемой для воды, может предохранять рану от высыхания и способствовать тем самым эпителизации, происходящей во влажной среде быстрее.

Таким образом, выполненные физико-химические исследования позволили разработать на основе сополимерных гидрогелей противоожоговый материал, обладающий уникальным комплексом свойств. В отличие от существующих аналогов материал обладает высокими биосовместимостью и эластичностью, способен моделировать поверхность кожи, обеспечивает пролонгированное высвобождение введенных в него лекарственных препаратов, обладает высокими водо-, газо- и ионопроницаемостью, что крайне важно с точки зрения протекания при заживле-

нии ран и ожогов репаративных процессов. К преимуществам данного противоожогового материала относятся высокая эффективность влагопоглощения и прозрачность, что позволяет контролировать процесс заживления. Материал не прилипает к поверхности раны и процесс его устранения с пораженной поверхности не сопровождается болезненными ощущениями у пациентов. Варьируя соотношение мономеров и частоту сшивки, можно в соответствии с конкретными терапевтическими показаниями целенаправленно изменять основные характеристики гидрогелевого противоожогового материала, такие как поглощающая способность и скорость высвобождения лекарственных средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аракелов Г.Г. Водопоглощающие полимеры и их использование. Обзорная информация НИИТЭ-ХИМ. Москва, 1988. С. 43.
2. Самченко Ю.М., Баранова А.И., Ульберг З.Р. // Коллоид. журн. 1992. Т. 54. № 1. С. 134.
3. Samchenko Yu., Ulberg Z., Sokolyuk A. // J. Chim. Phys. 1996. V. 93. P. 920.
4. Самченко Ю.М., Соколюк А.М., Ульберг З.Р. // Докл. АН Украины. 1992. № 7. С. 138.
5. Samchenko Yu., Ulberg Z. // Progr. Colloid Polym. Sci. 1996. V. 102. P. 118.
6. Теория и практика местного лечения гнойных ран. Под ред. Даценко Б.М. Киев: Здоров'я, 1995. С. 383.
7. Самченко Ю.М., Ульберг З.Р. // Коллоид. журн. 1996. Т. 58. № 2. С. 240.
8. Buchanan K.J. // Polymer Bulletin. 1986. V. 15. № 4. P. 325.
9. Лившиц В.С. // Хим.-фарм. журн. 1988. Т. 22. № 7. С. 790.