



УДК 541.64:547.47:542.952:620.192.5

Исследование сорбции лекарственных веществ гидрогелями на основе акрилоилгликолевой кислоты

Махкамов М. А., Малышев М.С, Мирзохидов Х.А., Мухамедиев М. Г.

Национальный университет Узбекистана, Ташкент

Поступила в редакцию 21.05.2011 г.

Аннотация

Исследована сорбция лекарственных соединений - метиленового синего и медамина гидрохлорида нашитых полимерах акрилоилгликолевой кислоты. Показано, что сорбция данных лекарственных веществ на полимерах протекает самопроизвольно. Рассчитаны некоторые термодинамические параметры сорбции данных веществ на гидрогелях. Изучением десорбции лекарственных веществ из полимерной матрицы установлено, что высвобождение данных соединений протекает довольно длительное время и зависит от рН и ионной силы среды.

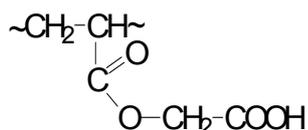
Ключевые слова: полимер, гидрогели, лекарственное вещество, сорбция, термодинамика, десорбция.

The absorption of medicine compounds – methylenium blue and medamine hydrochlorid on crosslinking polymers of acryloilglycolyc acid was investigated. It was shown that absorption of these medicine compounds on the polymers has carried out spontaneously. Some thermodynamically parameters of absorption of these compounds on investigated hydrogels were calculated. Research of desorption of these compounds from polymer matrix has shown that there release has carried out enough long time and depending from pH and ionic strength of medium.

Keywords: polymer, hydrogels, medicine compound, absorption, thermodynamic, desorption

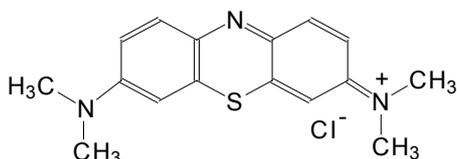
Введение

Интенсивное развитие химии синтетических высокомолекулярных соединений в последние десятилетия создало исключительные возможности для направленного поиска новых полимерных лекарственных форм для фармацевтической практики. Модификация лекарственных веществ (ЛВ) полимерами позволяет не только повысить растворимость труднорастворимых ЛВ, но и эффективность их действия, уменьшить токсичность, пролонгировать терапевтическое действие и обеспечить контролируемую доставку в орган-мишень [1-4]. Для этих целей используются гидрофильные полимеры, как природного, так и синтетического происхождения. Но круг таких полимеров довольно узок, так как они должны отвечать жестким требованиям медицины, должны быть не токсичны, не аллергенны и т.д. Поэтому в данной работе для модификации ЛВ использовали низкотоксичные полимер - полиакрилоилгликолевую кислоту (ПАГК) полученную на основе гликолевой кислоты являющейся природной оксикислотой [5], строение которой можно выразить следующей формулой:

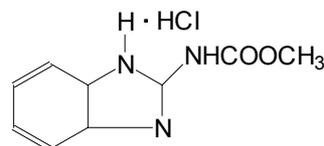


Полиакрилоилгликолевая кислота (ПАГК)

Медико-биологические свойства ПАГК ($M_w=35000$) определенные изучением острой токсичности, раздражающего действия на кожу и аллергизирующего действия, проведенные в Институте химии растительных веществ имени С.Ю.Юнусова АН Рuz в отделении фармакологии и токсикологии д.б.н., проф. Джахангировым Ф.Н. и ведущим научным сотрудником этого отдела к.м.н. Режеповым Ж., показали, что данные полимеры при их внутрижелудочном и накожном применении относятся к малотоксичным веществам IV класса [6]. Они отвечают требованиям, предъявляемым к полимерам-носителям, и могут быть эффективно использованы при создании макромолекулярных терапевтических систем с контролируемым выделением лекарственных веществ. Поэтому в данной работе на примере антисептического препарата - метиленового синего и антигельминтного препарата – медамина исследованы комплексообразующие свойства сшитых полимеров ПАГК.



Метиленовый синий



Медамина гидрохлорид

Эксперимент

Гели на основе акрилоилгликолевой кислоты получали радикальной полимеризацией мономера в присутствии N,N-метилен-бис-акриламида в качестве сшивающего агента (2,54 моль %) в водных растворах. Перед использованием гели многократно промывали дистиллированной водой и сушили до постоянной массы.

Метиленовый синий марки хч, использовали в виде водных растворов. *Медамин гидрохлорид* получали гидрохлорированием медамина марки «ХЧ» в водном растворе соляной кислоты с последующей сушкой.

Сорбцию ЛВ гидрогелями изучали в статических условиях, в термостатируемой ячейке, спектрофотометрическим методом. Оптическую плотность (D) раствора метиленового синего при длине волны 490 нм определяли на приборе КФК-2 и для медамина гидрохлорида при длине волны 281 нм на приборе СФ-46.

Десорбцию ЛВ из гидрогелевых матриц осуществляли в водные растворы с соответствующими средами в термостатируемой ячейке при постоянной температуре.

Обсуждение результатов

Как известно, иммобилизацию ЛВ на полимерах проводят в основном двумя способами: введением ЛВ в водный раствор мономера с последующей

полимеризацией и сорбцией ЛВ в готовом геле. Для иммобилизации метиленового синего и медамина гидрохлорида в гелях нами был использован метод, основанный на сорбции ЛВ из водных растворов. Сорбцию ЛВ гидрогелями изучали на равновесно набухших в воде гидрогелях, в статических условиях. Количество сорбируемого ЛВ гелем определяли по калибровочным кривым зависимости оптической плотности среды от концентрации водных растворов ЛВ.

На рис. 1 и 2 приведены кинетические кривые сорбции метиленового синего (рис.1) и медамина гидрохлорида (рис.2) из водных растворов гидрогелями.

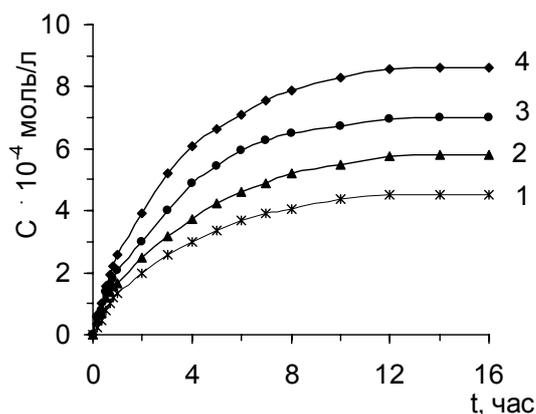


Рис.1. Кинетика сорбции метиленового синего гидрогелями из водных растворов при $T=298\text{K}$. 1, 2, 3, 4 — концентрация метиленового синего в растворе соответственно $2,0$; $3,0$; $4,0$; $5,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

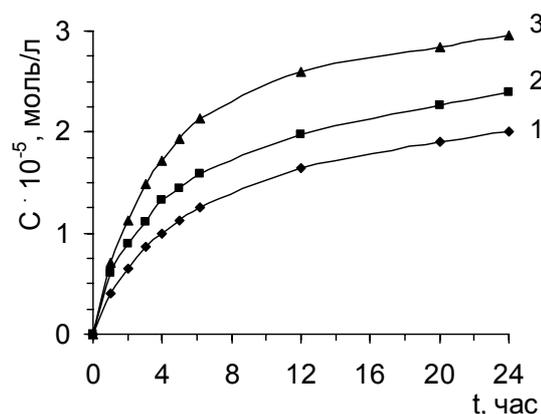


Рис.2. Кинетика сорбции медамина гидрохлорида гидрогелями из водных растворов при $T=298\text{K}$. 1, 2, 3 — концентрация медамина гидрохлорида соответственно $7,0$; $8,7$; $12,2 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

Из рис. 1 и 2 видно, что сорбция исследуемых веществ гидрогелями протекает в мягких условиях с различной скоростью в зависимости от основности функциональных групп ЛВ и их концентрации в растворе. Сорбция метиленового синего из водных растворов гидрогелями протекает в течение 3-4 часов. Метамин является более слабым основанием по сравнению с метиленовым синим. Поэтому его сорбция гидрогелями протекает более длительное время, и равновесие в системе наступает в течение 24 часов. Также видно, что с увеличением концентрации ЛВ в растворе их сорбция так же возрастает.

Известно, что связывание малых молекул полимерными звеньями можно описать уравнением Ленгмюра-Клотца:

$$1/r = 1/n + 1/K_{св} \cdot n \cdot 1/C$$

где $K_{св}$ — константа связывания низкомолекулярного вещества одним активным центром полимера; C — равновесная концентрация лекарственного вещества; n — число связанных участков полимера; r — число молей связанного низкомолекулярного соединения на 1 осново- моль полимера ($C_{ЛВ}/C_{П}$).

На рисунке 3 и 4 представлены изотермы связывания метиленового синего и медамина гидрохлорида гидрогелями в координатах уравнения Клотца.

Как видно из рисунков, изотермы связывания метиленового синего и медамина гидрохлорида полимерами имеют прямолинейный характер, что в свою очередь позволяет графически определить значения $K_{св}$ и n .

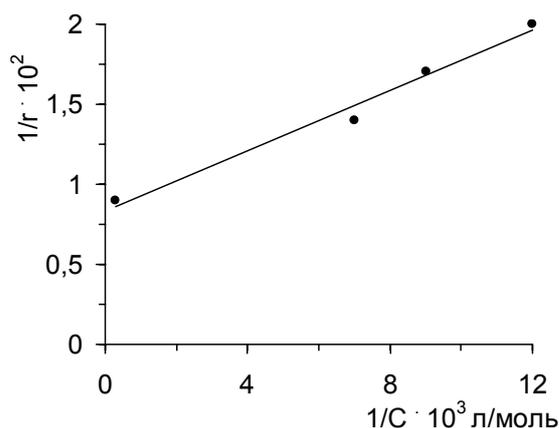


Рис. 3. Изотерма связывания метиленового синего гидрогелями в координатах уравнения Клотца при $T=298\text{K}$.

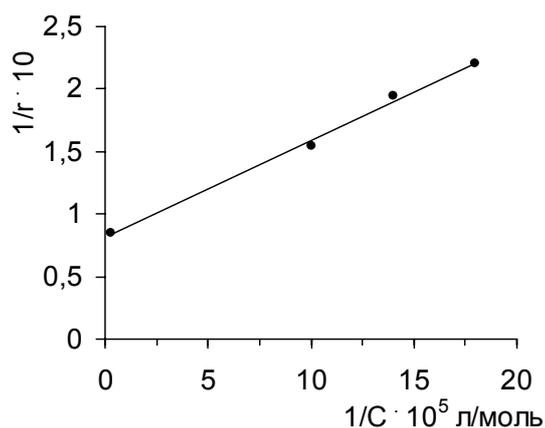


Рис. 4. Изотерма связывания медамина гидрохлорида гидрогелем в координатах уравнения Клотца при $T=298\text{K}$.

Полученные данные показывают, что при $T=298\text{K}$ значение n для метиленового синего и медамина гидрохлорида равны 0,8 и 0,08 соответственно. Следовательно, 100 звеньев полимерного геля связывают 80 молекул метиленового синего или 8 молекул медамина.

Обработкой полученных данных рассчитаны значения $K_{св}$ и n для различных температур, на основе которого определены термодинамические параметры процесса сорбции ЛВ гелями. Термодинамические параметры процесса сорбции определяли графическим методом. Для этого строили график зависимости $-R \ln K_{св}$ от $1/T$, где отрезок, отсекаемый на оси $-R \ln K_{св}$ дает значение $-\Delta S$. Зная ΔS и ΔG рассчитывали энтальпию процесса.

Таблица. Термодинамические параметры сорбции метиленового синего и медамина гидрохлорида гидрогелями на основе АГК

ЛВ	T, K	n	$K_{св} \cdot 10^{-2}$	ΔG Дж/моль	ΔH Дж/моль	ΔS Дж/моль
Метиленовый синий	293	0.4	0.26	-13539	-22915	-32
	298	0.8	1.11	-17365	-26901	-32
	303	0.9	1.25	-17955	-27651	-32
Медамин гидрохлорид	298	0.08	104	-23676	-44988	-72.5
	303	0.11	144	-24109	-45925	-72.5
	308	0.12	210	-24486	-46662	-72.5

Из табл. видно, что повышение температуры приводит к увеличению значений $K_{св}$ и n при сорбции метиленового синего и медамина гидрохлорида. Также видно, с увеличением температуры число связанных участков полимера увеличивается, в тоже время увеличивается значения константы связывания низкомолекулярного вещества одним активным центром полимера, следовательно, связывание ЛВ происходит за счёт хемосорбции по механизму ионного обмена. При этом значение $K_{св}$ для системы включающий метформин намного выше, чем для системы полимер-метиленовый синий. Это явление, скорее всего обусловлено худшей растворимостью комплекса метформин-полимер так как при исследовании

взаимодействия медамина с водорастворимой формой полимерами наблюдалось выпадение осадка даже при добавлении незначительных количеств медамина. Так же видно, что процесс сорбция ЛВ гидрогелями протекает самопроизвольно, с уменьшением свободной энергии, энтропии и энтальпии системы. Уменьшение энтальпии обусловлено ионными взаимодействиями между молекулами положительно заряженного ЛВ и диссоциированными группами на цепи полимера, а энтропии обусловлено компактизацией системы.

Известно, что при создании лекарственных систем большое значение имеет исследование закономерностей высвобождения ЛВ из полимерной матрицы. Это, с одной стороны, необходимо для оценки степени пролонгации, а с другой стороны, для регулирования состава макротерапевтической системы. С этой целью была исследована кинетика высвобождения метиленового синего и медамина из их полимерных комплексов (ПК) с гидрогелями АГК.

Динамику высвобождения ЛВ из ПК изучали в водных средах, с различными значениями рН среды, в статических условиях.

На рис. 5 и 6 приведены кривые, описывающие динамику высвобождения метиленового синего и медамина из полимерных комплексов в различных средах.

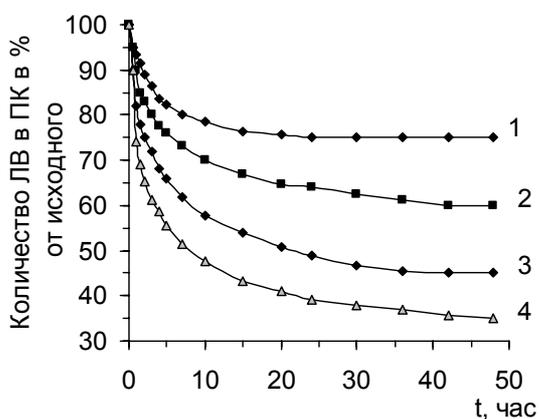


Рис. 5. Динамика высвобождения метиленового синего из ПК в различных средах. 1,2,3,4-соответственно рН= 7,2, дис. вода, физ. раствор, рН= 1,7

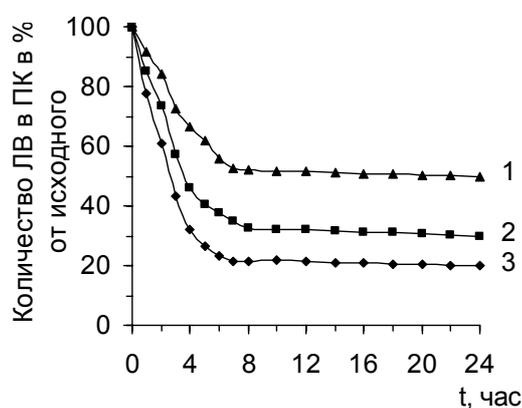


Рис. 6. Динамика высвобождения медамина из ПК при различных значениях рН среды. 1,2,3-соответственно рН= 7,8, рН= 4,1 и рН=7,8

Как видно из рис. 5 и 6 десорбция метиленового синего из полимерных комплексов зависит от природы элюата. Самое большое количество метиленового синего и медамина высвобождается в кислых средах, что объясняется разрушением полимерного комплекса вследствие смещения равновесия в сторону образования исходных компонентов и подавлением диссоциации поликислоты в кислых средах. На начальных стадиях процесса из ПК десорбируется большее количество ЛВ, которое связано с выделением данных ЛВ из поверхностных слоев ПК. Далее, количество выделяющего ЛВ из ПК постепенно снижается, и как видно из рис. 5,6 этот процесс протекает довольно длительное время. Десорбция ЛВ из ПК во всех случаях сопровождается набуханием ПК, где степень набухания ПК уменьшается в ряду: рН=7,2; дисс.вода; физ.раствор; рН=1,5-2.

Заключение

В работе, с целью исследования комплексообразования - метиленового синего и медамина гидрохлорида с гидрогелями на основе акрилоилгликолевой кислоты проведена сорбционная иммобилизация данных ЛВ на полимерных матрицах. Показано, что связывание ЛВ с полимерами протекает за счёт хемосорбции по механизму ионного обмена. Рассчитаны некоторые термодинамические параметры сорбции данных веществ на гидрогелях. Изучением десорбции лекарственных веществ из полимерной матрицы установлено, что высвобождение данных соединений протекает довольно длительное время и зависит от pH и ионной силы среды а также их основности.

Список литературы

1. Галаев И.Ю. Умные полимеры в биотехнологии и медицине // Успехи химии. – Москва, 1995. -Т.64. -№5. -С.505-524.
2. Валуев Л. И., Валуева Т.А., Валуев И.Л., Платэ Н.А. Полимерные системы для контролируемого выделения биологически активных соединений // Усп. биол. химии. – Москва, 2003. -Т.43. - С.307-328.
3. Григорьянц И.К., Триханова Г.А. Химия за рубежом (полимерные системы для управляемого выделения веществ: конструкция, материалы, технология, применения). –Москва: Знание, 1984. -64 с.
4. Лившиц В.С., Курганов Б.И. Принципы создания полимерных систем с саморегулируемым высвобождением лекарственных веществ// Хим.-фарм. жур. – Москва, 1998. -№2. -С.150-154.
5. Атаханов А. А, Мухамедиев М. Г, Мусаев У.Н. К синтезу ненасыщенных производных природных оксикислот Химия природных соединений. Ташкент, 2001, спец. вып., с. 8-9.
6. Мусаев У.Н., Джахангиров Ф.Н., Режепов Ж., Мухамедиев М.Г. Синтез и исследование гидрогелей полиакрилоилгликолевой кислоты. Четвертая всероссийская Каргинская конф. «Наука о полимерах 21-му веку». Тез. уст. и стенд. докл. 29 янв-2 февр 2007 г., Том 2, Москва, МГУ 196 с.

Махкамов Музаффар Абдугаппарович – к.х.н., старший преподаватель, химический факультет, Национальный университет Узбекистана, Ташкент

Мальшев Максим Святославович – старший инженер, химический факультет, Национальный университет Узбекистана, Ташкент

Мирзахидов Хайрулла Абдуллаевич – к.х.н., доцент, химический факультет, Национальный университет Узбекистана, Ташкент

Мухамедиев Мухтаржан Ганиевич – зав. кафедрой химии полимеров, д.х.н., доцент, химический факультет, Национальный университет Узбекистана, Ташкент

Mahkamov Muzaffar A. – the doctor of philosophy in chemistry, senior teacher, chemical faculty, National university of Uzbekistan, e-mail: muz_m77@mail.ru

Malyshev Maxim S. – chemical faculty, the senior engineer, National university of Uzbekistan

Mirzakhidov KHayrulla A. – the doctor of philosophy in chemistry, the senior lecturer, chemical faculty, National university of Uzbekistan

Mukhamediev Mukhtarjan G. – the doctor of sciences in chemistry, chief of department of polymer chemistry, the senior lecturer, chemical faculty, National university of Uzbekistan