

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Ю.Г. Чернецкая¹, А.И. Жебентяев², П.Т. Петров³

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ГИДРОГЕЛЕВЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТРИЦ

¹РУП «Белмедпрепараты», г. Минск

²Витебский государственный медицинский университет

³ГУ Научно-производственный центр «Институт фармакологии и биохимии Национальной академии наук Беларуси», г. Минск

Представлены результаты разработки состава и технологии получения лекарственных средств на основе гидрогелевых полимерных матриц.

Осуществлен выбор компонентов и их оптимальных массовых соотношений для получения гидрогелевой основы. С использованием ЯМР-спектроскопии установлено, что в результате воздействия ионизирующего излучения происходит сшивание входящих в состав поливинилпирролидона и полиэтиленоксида. Благодаря формированию трехмерной структуры гидрогелевые матрицы не растворимы в воде, органических растворителях, не плавятся при нагревании, приобретают механическую прочность и эластичность.

Определены стерилизующая (20 кГр) и максимально допустимая (30 кГр) дозы ионизирующего излучения, при облучении в диапазоне которых лекарственные средства на основе гидрогелевых полимерных матриц стерильны, обладают необходимыми механической прочностью, эластичностью, а также сорбционными свойствами, позволяющими впитывать раневой экссудат и высвобождают введенные в состав действующие вещества для обеспечения противомикробного и ранозаживляющего действия.

Ключевые слова: гидрогелевые матрицы, ионизирующее излучение, поглощенная доза, радиационная полимеризация, разрывное усилие, степень набухания, степень высвобождения действующих веществ.

ВВЕДЕНИЕ

Гидрогели – перекрестно-сшитые гидрофильные полимеры, характеризуются хорошей биологической совместимостью и широко применяются как раневые покрытия, искусственная кожа, сердечно-сосудистые, хрящевые имплантаты, искусственная роговая оболочка, контактные линзы, системы доставки лекарственных средств.

Для получения полимерных гидрогелей используют следующие основные методы: радикальная полимеризация гидрофильных мономеров (акриламида, гидроксилалкил-метакрилатов, акриловой кислоты и ее солей, N-винилпирролидона и др.) в присутствии сшивающих агентов (этиленгликольдиметакрилата, метиленбисакриламида и др.); сшивание гидрофильных олигомеров (например, олигоэтиленгликолей) или полимеров (поли-акриламида, полиэтиленоксида, поливинилового спирта, поликислот, полиаминов и др.) обычными методами синтеза сетчатых полимеров; прививка указанных выше мономеров к природным полимерам (крахмалу, целлюлозе, декстрану, желатину); химические реакции полимеров, например,

гидролиз сшитого и (или) привитого полиакрилонитрила [1].

В последнее время одним из перспективных способов получения полимерных гидрогелей является радиационно-химическая технология. Преимуществом использования радиационной полимеризации является возможность регулирования густоты полимерной сетки путем подбора величины поглощенной дозы и концентрации компонентов, чистота получаемых продуктов (отсутствие инициаторов, низкомолекулярных примесей в отличие от химической полимеризации) [2]. Важной особенностью данного способа является также то, что стерилизация гидрогелевого покрытия происходит на стадии его получения под действием ионизирующего излучения, что позволяет исключить стадию дополнительной стерилизующей обработки покрытия.

В имеющихся литературных данных приведены результаты исследований образования гидрогелей при воздействии ионизирующего излучения на водные растворы акриламида при различных условиях (концентрация мономера, поглощенная доза, мощность дозы) [3, 4]. Подробно изучены

свойства гидрогелей на основе радиационно-сшитого полиакриламида с широким спектром свойств (гидрофильность, модуль упругости, набухаемость и др.), применяемых для получения контактных линз, в качестве покрывающего агента в рентгеновских пленках с целью экономии серебра, средств для лечения ран и ожогов больших площадей [3-7].

В работах [8-18] представлены данные о радиационно-сшитых гидрогелях на основе поливинилового спирта (ПВС). Исследован механизм гелеобразования при облучении водных растворов и свойства полученных гидрогелей [8, 9]. В работе [10] приведены данные об использовании гидрогелей на основе ПВС в качестве раневых покрытий, характеризующихся равномерной адгезией к ране и безболезненным удалением при перевязках. Изучены ранозаживляющие гидрогели, приготовленные с использованием радиационной полимеризации водных растворов полиэтиленоксида (ПЭО) и ПВС. Показано, что радиационное сшивание полимеров при облучении в водных растворах достигается при меньших дозах, чем при облучении полимера в твердом или расплавленном состоянии, из-за участия в сшивании свободных ОН-радикалов, образуемых в результате радиолитического распада воды [11]. Широко используются гидрогели на основе радиационно-сшитого поливинилпирролидона (ПВП), обладающие высокой гидрофильностью и хорошей биосовместимостью [19-20].

Воздействие ионизирующего излучения используется в синтезе гидрогелей не только на основе синтетических, но и природных полимеров. Исследовано образование гидрогелей на основе альгинатов [21, 22], желатина [23], коллагена [24]. Описаны композиции на основе радиационно-сшитого ПВС с крахмалом [14, 16] и с хитозаном [17, 18]. Изучена зависимость прочности и набухания гидрогелей от содержания хитозана и условий облучения, рассмотрено использование таких гелей в качестве перевязочных материалов [17]. Предложен новый метод получения гидрогелей с применением желатина, декстрана и альбумина, заключающийся в функционализации природных полимеров путем введения в них двойных связей с последующим сшиванием γ -облучением [25]. В работе [26] приведены результаты исследования механических свойств, биоадгезии и биологического действия хитозановых пленок. Данные пленки были рекомендованы к использованию в качестве средств для заживления ран и ожогов.

Приведенные литературные данные

свидетельствуют о многообразии исследований в этой области. Однако актуальной остается задача разработки современных ранозаживляющих средств на полимерной основе, обладающих противомикробным действием и способствующих процессам репарации и эпителизации. Кроме того, увеличение ассортимента аппликационных лекарственных средств является не только целесообразной, но и необходимой задачей.

Цель настоящей работы – осуществить выбор компонентов, оптимизировать состав и параметры получения гидрогелевых полимерных матриц с использованием радиационной полимеризации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве исходных компонентов для получения гидрогелевых матриц были использованы мономеры акриламид (Merck, кат. № 800830), метакриламид (Merck, кат. № 805792), винилпирролидон (Merck, кат. № 808518), акриловая кислота (Merck, кат. № 800181), метакриловая кислота (Merck, кат. № 800578), сшивающий агент N, N'-метилена-бисакриламид (Merck, кат. № 805968), а также синтетические: повидон (поливинилпирролидон) (ГФ РБ, т. 2, с. 234, К-17, К-90, производства AppliChem, Германия); макрогол (поли-этиленоксид) 400, 1500 (ГФ РБ, т. 2, с. 192, производства ОАО «Сибур-Нефтехим», РФ) и природные полимеры: агар (Евр. фарм., производства Merck, Германия); декстран (ГФ РБ, т. 3, с. 256, производства Pharmacosmos A/S, Дания), желатин (Merck, кат. № 104078), хитозан (Sigma, кат. № 3646). В качестве активных субстанций использовали гентамицина сульфат (рег. № 239/01/10), миритин (мирамистин) (рег. № 582/03/10).

Приготовление гидрогелевых полимерных матриц осуществляли по следующей схеме:

- приготовление водных растворов компонентов (мономеров и полимеров);
- розлив растворов в полимерные подложки определенной формы и размера;
- герметичная упаковка в полиэтиленовые пакеты и укладка в транспортную тару;
- радиационная обработка.

Проведен отсеивающий эксперимент, цель которого – подбор мономеров и полимеров синтетического и природного происхождения, водные растворы которых способны образовывать трехмерную полимерную структуру под воздействием ионизирующего излучения.

Для получения полимерной основы использовали синтетические мономеры:

акрил-амид (АА), метакриламид и винилпирролидон (ВП) при их различном соотношении и концентрации от 5,0 до 20,0%. В качестве сшивающего агента использовали N, N/ – метилен-бисакриламид (МБАА) в количестве 0,5 – 5,0 %. С целью увеличения механической прочности в состав полимерных композиций вводили 1,0 – 20,0 % ПВП, эластичности – 1,0 – 5,0 % пластификаторов ПЭО 400 и ПЭО 1500, адгезии к кожным покровам – 0,5 – 3,0 % акриловой (АК) или метакриловой кислоты. В качестве наполнителей в составе гидрогелей также использовали природные полимеры агар, декстран, желатин в концентрации 1,0 – 5,0 %.

Готовили водные растворы компонентов. Приготовленные растворы перед облучением разливали толщиной слоя 2-4 мм в полимерные подложки с внутренним размером 6х9 см, накрывали покровной полипропиленовой пленкой, помещали и герметично запаивали в полиэтиленовые пакеты. При проведении эксперимента растворы полимеров в первичной упаковке плотно и упорядоченно слоями укладывали в коробки. Между слоями укладывались пленочные дозиметры с феназиновым наполнителем СО ПД(Ф)Р 5/50 или полиметилметакрилатные (ПММА) Harwell Red Perspex СО ПД(Ф)Р 5/50, которые нумеровались и координаты которых фиксировались. Сверху на коробке устанавливались реперы – дозиметры, по показаниям которых определяли полученные в объеме минимальные и максимальные значения доз. Радиационную обработку объектов исследования проводили на электронном ускорителе УЭЛВ-10-10 в ГНУ «ОИЭиЯИ-Сосны» Национальной академии наук Беларуси.

Изучали физико-химические свойства полученных гидрогелевых матриц: внешний вид, механическую прочность, степень набухания, степень высвобождения действующих веществ.

Механическую прочность гидрогелевых пластин определяли на разрывной машине РМБ-30-2М в соответствии с методикой определения показателя сопротивления разрыву [27]. Сопротивление разрыву выражали величиной разрывного усилия в ньютонах. Измеряли разрывное усилие гидрогелевых пластин (по 5 образцов размером 15х120 мм). Относительная погрешность измерений составила $\pm 10\%$.

Степень набухания (α) гидрогелевых матриц определяли гравиметрическим методом [28]. Количественное определение мирамистина проводили с использованием жидкостной хроматографии по ранее описанной методике [29], гентамицина – по био-

логической активности с использованием метода диффузии в агар (ВФС РБ 1029-06).

Для анализа структуры компонентов гидрогелевых полимерных матриц использовали ЯМР-спектроскопию. Запись спектров ЯМР проводили на спектрометре AVANCE-500 с рабочей частотой 500 МГц для ядер ^1H и 125 МГц – для ядер ^{13}C . Анализировали растворы соединений в D_2O с добавлением CD_3COCD_3 в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги сигналов протонов соединений определяли по сигналу примесей ацетона ($\text{CHD}_2\text{COCD}_3$, $\delta=2,05$ м.д. в спектре ^1H) и метильной группы CD_3 стандарта $\delta=30,2$ м.д. Запись спектров проводили с учетом релаксации протонов всех соединений.

Определение стерильности проводили в соответствии с требованиями ГФ РБ, 2.6.1 [30]. Так как гидрогелевые матрицы в условиях испытания обладают антимикробным действием, для испытания на стерильность использовали метод мембранной фильтрации. Среднюю пробу, состоящую из фрагментов гидрогелевых пластин общей площадью около 10 см^2 , помещали в стерильную колбу и приливали стерильный раствор 9 г/л натрия хлорида в количестве не менее 20 мл на 1 фрагмент гидрогелевой пластины. Образец встряхивали в течение не менее 10 минут. Полученные смывы с гидрогелевых пластин фильтровали через один мембранный фильтр, затем фильтр промывали трижды стерильным раствором 9 г/л натрия хлорида, порциями по 100 мл каждая. Фильтр разделяли на две части: одну часть помещали в 100 мл тиогликолевой среды, другую – в 100 мл среды Сабуро. Инкубировали при соответствующих температурах в течение 14 суток.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оптимизация состава основы гидрогелевых матриц. В ходе проведения исследований осуществляли выбор компонентов и их оптимальных массовых соотношений для получения основы гидрогелевых матриц.

На первом этапе отбор полимерных композиций проводили по внешнему виду полученных после облучения гидрогелевых матриц: окраска, прозрачность, однородность, эластичность.

На основании результатов предварительных исследований выбрано 13 композиций, состав которых представлен в таблице 1.

Установлено, что при облучении водных растворов акриламида и винилпирролидона в концентрации 4 % и выше и их смесей образуются прозрачные жесткие гидрогели. При соотношении АА:ВП – 3:2 (композиция № 1)

Таблица 1 – Составы полимерных композиций

№ п/п	Содержание компонентов, % (мас.)										
	АА	ВП	МБАА	АК	ПЭО- 400	ПЭО- 1500	ПВП К 17	ПВП К 90	Декстран	Хитозан	Агар
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	6	4	0,5								
2	7		0,5	3							
3		7	0,5	3							
4	10		0,5	0,5							
5	10		0,5	0,5			5,0				
6	10		0,5	0,5		1,5	5,0				
7	10		0,5	0,5		1,5	5,0		3,0		
8	10		0,5	0,5		1,5		5,0			
9	10		0,5	0,5		1,5				0,5	
10	10		0,5	0,5		1,5			3,0	0,5	
11	10		0,5	0,5		1,5	5,0			0,5	
12					1,5			7,5			1,0
13					3,0			20,0			2,0

были получены гидрогели с удовлетворительными структурно-механическими свойствами.

Добавление акриловой и (или) метакриловой кислот в количестве 0,5 – 3,0 % в водные растворы мономеров не сказывалось на механических свойствах получаемых в результате облучения гидрогелевых матриц, но существенно увеличивало их адгезию к поверхности кожи (композиции № 2, 3).

В связи с тем, что коммерческие продукты АК и ВП содержат токсичные органические примеси, их использование для получения гидрогелевых матриц медицинского назначения требует проведения предварительной очистки фракционной перегонкой под вакуумом. Исследовали возможность получения гидрогелевых матриц с уменьшением концентрации АК и ВП или без них. Анализ полученных гидрогелей показал, что наименьшая концентрация АК в растворах, придающая гидрогелям необходимые для удержания на поверхности кожи адгезивные свойства, составляет 0,5 %. Уменьшение содержания АК и ВП в облучаемых растворах компенсировалось увеличением содержания в них акриламида до 10 % – композиция № 4. Использование для получения гидрогелевых матриц водных растворов метакрилата и метакриловой кислоты не давало каких-либо преимуществ по сравнению с намного более дешевыми и доступными акриламидом и акриловой кислотой.

Исследования показали, что полученные из мономеров гидрогели (композиции № 1 – 4) не обладали необходимыми для гидрогелевых матриц эластичностью и механиче-

ской прочностью.

Введение в составы ПВП увеличивало механическую прочность гидрогелевых матриц (композиция № 5), а пластификатора ПЭО 1500 – эластичность (композиция № 6). Для увеличения механической прочности также использовали природный полимер декстран (композиция № 7).

Сравнительный анализ по внешнему виду показал, что составы № 1 - 7 бесцветны, прозрачны, однородны, но обладают недостаточной механической прочностью (разрывное усилие - менее 4,0 Н) и эластичностью.

Изучена возможность замены ПВП К17 с молекулярной массой 10000 Да на высокомолекулярный ПВП К90 (М.м. 360000 Да). Гидрогелевые матрицы, в состав которых входил ПВП К90 (состав № 8), по своим механическим свойствам превосходили гидрогелевые матрицы, содержащие ПВП низкомолекулярный.

С использованием метода радиационной полимеризации получали гидрогелевые матрицы из водных растворов акриламида, в состав которых вводили нетоксичный биосовместимый природный полимер хитозан (композиции № 9 - 11). Так как хитозан не растворим в воде, его вводили в водные растворы акриламида с полимерами в виде предварительно приготовленного 5 % раствора в 5 % акриловой кислоте. Гидрогели, получаемые из композиции 11, обладали удовлетворительными структурно-механическими свойствами, тогда как гели из составов 9 и 10 были неэластичными и хрупкими.

Известно, что мономер акриламид является канцерогеном, и его использование в составе полимерных композиций может привести к нежелательным последствиям при длительном применении гидрогелей. Акриламид проявляет токсическое действие, легко проникая через кожу [31]. Кроме того, возможно взаимодействие остаточных мономеров с химически активными лекарственными средствами при их включении в гидрогелевые матрицы. В связи с этим также разрабатывались составы и технология получения гидрогелей из биосовместимых полимеров медицинского назначения: ПВП, ПЭО, декстрана, агара.

Дальнейший выбор полимерной основы проводили на основании изучения следующих свойств: внешний вид, pH водной вытяжки, степень набухания, механические свойства. Результаты изучения показателей качества представлены в таблице 2.

Наилучшими свойствами для данной лекарственной формы (прозрачностью, однородностью, степенью набухания, эластичностью, механической прочностью) обладали гидрогели на основе полимерной композиции № 12. Увеличение концентрации компонентов (композиция № 13) снижало механическую прочность, эластичность и степень набухания гидрогелевых матриц.

Введение в состав № 12 перед облучением антисептика мирамистина (0,05 %) и антибиотика гентамицина (0,1 %) не влияло на структурно-механические свойства гидрогелевых матриц.

Анализ структуры гидрогелевых матриц. Трехмерная полимерная структура гидрогелевых матриц образуется в результате воздействия ионизирующего излучения на водные растворы полимеров [32]. В выбранном для дальнейшего изучения составе гидрогелевой основы (композиция № 12), главным образом, гидроксильные радикалы (ОН), образующиеся в процессе радиолиза воды, отрывают атомы водорода от структурных единиц ПВП и ПЭО с образованием макрорадикалов. Макрора-

дикалы, вступая в реакции рекомбинации, образуют новые внутри- и межмолекулярные ковалентные связи (сшивки), в результате образуется гидрогелевая матрица, представляющая собой трехмерную полимерную сетку, содержащую гидратно-связанную воду. Агар не сшивается с ПВП и ПЭО, а играет роль наполнителя. Полученные гидрогели не растворимы в воде и органических растворителях, не плавятся при нагревании, приобретают эластичность и механическую прочность.

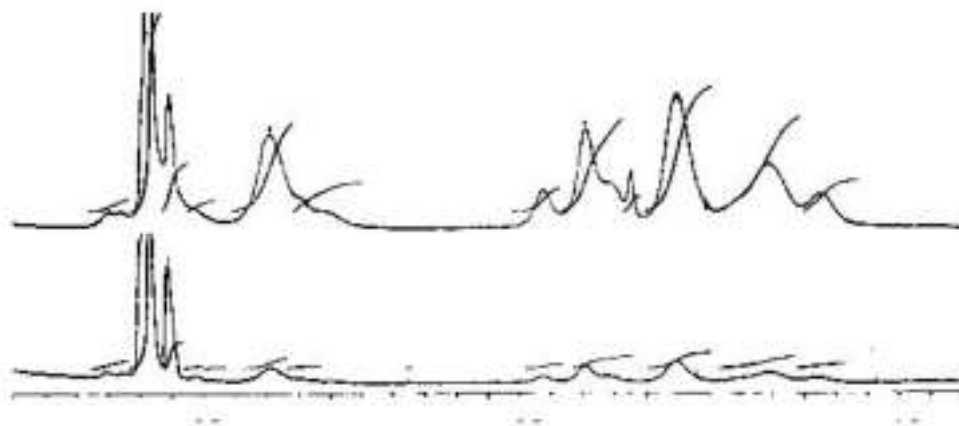
В ¹H ЯМР спектре гидрогеля идентифицированы сигналы ПЭО в области 3,56–3,58 м.д. Основное количество сигналов в спектре принадлежит основному компоненту - ПВП. Это подтверждается сравнением спектра исходного ПВП с его расчетной моделью и спектром гидрогелевой матрицы. В спектре гидрогеля для ПВП наиболее характерными являются сигналы в области 1,45–2,32 и 3,18–3,67 м.д.

При рассмотрении ¹H ЯМР спектров гидрогеля, облученного дозами 25 кГр (рисунок 1) и 35 кГр, видно, что практически полностью исчезают сигналы ПВП (остаточное количество составляет 3,0 и 1,5 %, соответственно). На наш взгляд, это связано с процессом образования трехмерной полимерной структуры гидрогелевой матрицы. Сравнение интегральных интенсивностей в ЯМР спектре исходного раствора и спектре раствора полимеров после облучения позволило оценить степень сшивки ПВП и ПЭО (около 98 %) при облучении дозой 25–35 кГр.

Выбор оптимального диапазона поглощенных доз облучения. При разработке технологии получения гидрогелевых матриц необходимо было подобрать оптимальную дозу ионизирующего излучения для получения гидрогелевых пластин с необходимыми для данной лекарственной формы физико-химическими свойствами. Подбором величины поглощенной дозы можно также регулировать скорость выделения из полимерной матрицы действующих веществ.

Таблица 2 – Физико-химические свойства полимерных матриц

№ композиции	Внешний вид	pH водной вытяжки	Степень набухания, г/г	Механическая прочность (разрывное усилие, Н)
№ 7	Бесцветные, прозрачные, неэластичные	5,6	1,3	Менее 4,0
№ 8	Бесцветные, прозрачные, неэластичные	5,5	1,5	4,8
№ 11	Бесцветные, непрозрачные, эластичные	4,5	1,3	4,2
№ 12	Бесцветные, прозрачные, эластичные	6,2	1,1	5,9
№ 13	Бесцветные, прозрачные, неэластичные	6,0	0,9	4,5



1 – до облучения; 2 – после облучения поглощенной дозой 25 кГр
Рисунок 1 – Спектры ^1H ЯМР гидрогелей

При низких значениях поглощенной дозы не достигался достаточный уровень стерильности, не обеспечивались необходимая степень полимеризации и механические свойства гидрогелевых матриц. Однако, радиационная обработка будет достаточно дешевой, а степень деструкции компонентов и особенно лекарственных средств, входящих в состав гидрогелей, будет минимальной. При высоких значениях поглощенной дозы продукт может стать жестким, степень разложения введенного действующего вещества и радиационная составляющая стоимости изделия будут высокими. Кроме того, могут возникнуть проблемы, связанные с увеличением токсичности за счет повышенного образования радикалов.

Таким образом, диапазон доз ионизирующего излучения должен быть оптимальным и ограниченным стерилизующей дозой снизу и максимально допустимой дозой - сверху. Для медицинских изделий этот диапазон доз обычно составляет от 15 до 40 - 50 кГр; для изделий, требующих высокого уровня стерильности ($УС = 10^{-6}$), - от 25 до 50 кГр [33].

В результате определения стерильности с использованием метода мембранной фильтрации установлено, что стерилизующей для

лекарственных средств на основе гидрогелевых полимерных матриц является поглощенная доза 15 - 20 кГр.

С целью определения величины максимально допустимой дозы ионизирующего излучения проводили изучение влияния поглощенной дозы на внешний вид, механические свойства, степень набухания и степень высвобождения действующих веществ.

Влияние поглощенной дозы ионизирующего излучения на механические свойства гидрогелевых матриц. Изучено влияние поглощенной дозы ионизирующего излучения на механические свойства гидрогелевых матриц. В таблице 3 представлены результаты проведенных испытаний.

Как видно из табличных данных, с увеличением поглощенной дозы облучения механическая прочность гидрогелей возрастала. Следует отметить, что снижение величины разрывного усилия для гидрогелевых матриц, полученных при дозе более 25 кГр, связано с изменением структуры гидрогеля (уменьшались его эластичность и текучесть). Аналогичные результаты получены при исследовании механических свойств гидрогелевых пластин, содержащих мирамистин и гентамицин. Следовательно, введение в состав гидрогелей данных субстанций не вли-

Таблица 3 – Влияние поглощенной дозы ионизирующего излучения на разрывное усилие гидрогелевых полимерных матриц

Доза облучения	Разрывное усилие, Н				
	1	2	3	4	5
15 кГр	менее 4,0	менее 4,0	менее 4,0	менее 4,0	менее 4,0
20 кГр	5,1	5,2	5,0	5,1	5,1
25 кГр	6,0	6,0	5,9	5,9	5,8
30 кГр	5,7	5,5	5,6	5,5	5,6
35 кГр	5,0	5,1	4,9	4,8	4,9
45 кГр	4,5	4,7	4,8	4,6	4,7

яло на механические свойства гидрогелевых матриц.

Установлено, что для образования полимерной основы с необходимыми структурно-механическими свойствами требуется доза ионизирующего излучения не менее 20 кГр. При увеличении дозы свыше 30 кГр снижались механическая прочность, эластичность, гидрогели приобретали желто-коричневую окраску, внутри образовывалось большое количество газовых пузырьков.

Влияние поглощенной дозы ионизирующего излучения на степень набухания гидрогелевых матриц. Зависимость степени набухания от поглощенной дозы ионизирующего излучения выражается типичной кривой: с увеличением поглощенной дозы степень набухания гидрогелей уменьшается (рисунок 2). Максимальная степень набухания характерна для гидрогелей, облученных дозой, эквивалентной 10 кГр, минимальная (равновесная) – при дозе 40 кГр.

Достоверных различий зависимости степени набухания гидрогелей без действующих веществ, с мирамистином и с гентамицином от поглощенной дозы не установлено.

Влияние поглощенной дозы ионизирующего излучения на степень высвобождения действующих веществ. Способность гидрогелей к набуханию в воде дает возможность пролонгированного высвобождения предварительно введенных лекарственных субстанций вследствие их постепенной диффузии через набухшие в воде поры гидрогеля. Проведено изучение влияния поглощенной дозы ионизирующего излучения на степень высвобождения мирамистина и гентамицина из гидрогелевых матриц. Как видно из представленной на рисунке 3 графической зависимости,

более 90 % мирамистина высвобождается при воздействии ионизирующего излучения дозой, эквивалентной и менее 30 кГр. Аналогичные результаты получены при анализе гидрогелевых матриц, содержащих гентамицина сульфат.

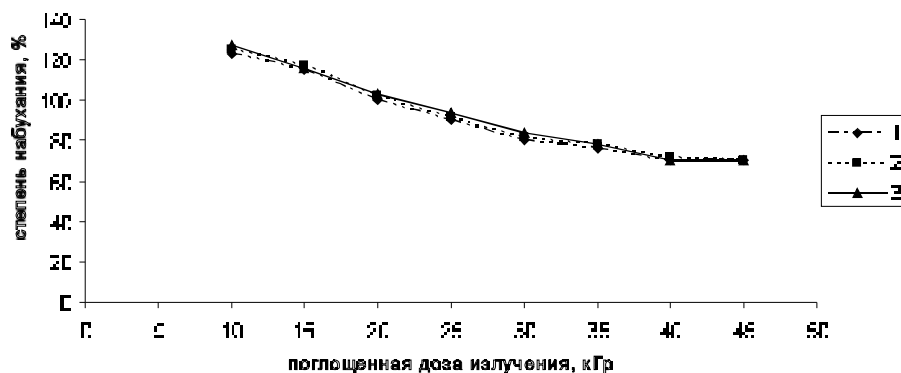
В результате проведенных исследований осуществлен выбор компонентов, оптимизирован состав и параметры получения гидрогелевых полимерных матриц с использованием радиационной полимеризации. На основании полученных результатов определена оптимальная доза ионизирующего излучения, эквивалентная 25 ± 5 кГр, обеспечивающая гидрогелевым матрицам стерильность, эластичность, механическую прочность, необходимые сорбционные свойства и способность к полному высвобождению действующих веществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработана технология получения гидрогелевых матриц с использованием ионизирующего излучения: осуществлен подбор компонентов полимерной основы, подобраны их оптимальные массовые соотношения, параметры радиационной обработки.

2. В результате проведенных исследований с использованием ЯМР-спектроскопии подтверждена структура поливинилпирролидона и полиэтиленоксида – основных компонентов гидрогелевой основы. Анализ спектров гидрогелей до и после радиационной обработки показал, что степень сшивки полимеров составляет около 98 % при облучении поглощенной дозой 25 – 35 кГр.

3. Исследование влияния поглощенной дозы излучения на степень набухания гидрогелевых матриц показало, что с увеличением



1 – гидрогелевые матрицы с мирамистином, 2 – гидрогелевые матрицы с гентамицином, 3 – гидрогелевые матрицы без действующих веществ

Рисунок 2 - Зависимость степени набухания гидрогелевых матриц от поглощенной дозы ионизирующего излучения

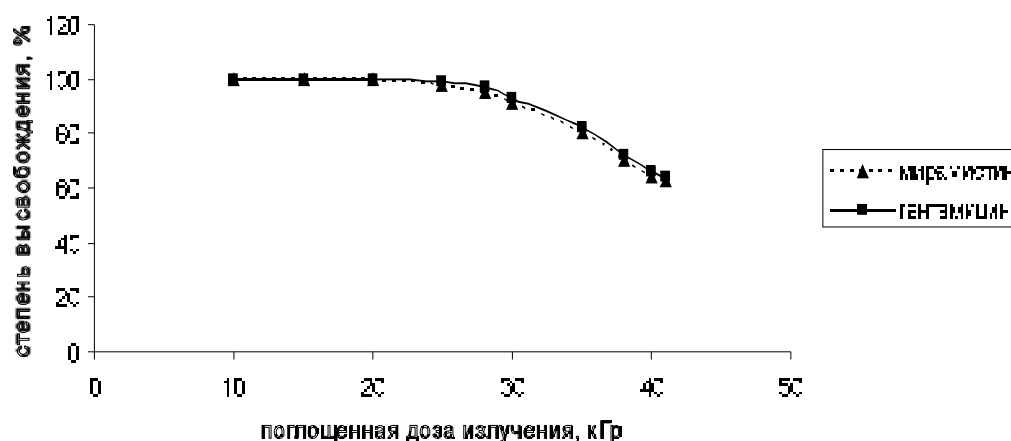


Рисунок 3 - Зависимость степени высвобождения действующих веществ гидрогелевых матриц от поглощенной дозы облучения

дозы ионизирующего излучения от 10 до 40 кГр уменьшается степень набухания гидрогелевых матриц от 130 до 80.

4. Установлена зависимость степени высвобождения действующих веществ от поглощенной дозы излучения. Высвобождение из полимерной основы более 90 % мирамистина и гентамицина происходит при дозе, не превышающей 30 кГр.

5. Определены стерилизующая (20 кГр) и максимально допустимая (30 кГр) дозы ионизирующего излучения, при облучении в диапазоне которых лекарственные средства на основе гидрогелевых полимерных матриц стерильны, обладают механической прочностью, эластичностью, сорбционными свойствами, позволяющими впитывать раневой экссудат и высвобождать введенные в состав действующие вещества для обеспечения противомикробного и ранозаживляющего действия.

Авторы выражают благодарность Л.П. Рогинцу за консультации и проведение радиационной обработки гидрогелевых матриц и С.А. Ламоткину за помощь при проведении исследований с использованием ЯМР-спектроскопии.

SUMMARY

Y.G. Charnetskaya, A.I. Zhebentyaev,
P.T. Petrov

COMPOSITION AND FORMULATION OF HYDROGEL POLYMERIC MATRIXES

Results of the development of the composition and technology for finished formulations of medical products based on hydrogel polymeric matrixes are summarized below.

Basic components and their mass ratios to produce the hydrogel basis were selected. By means of NMR-spectroscopy it was proved that the exposure to ionizing radiation leads to the

cross-linking of polyvinylpyrrolidone and polyethylene oxide. Because of the formation of a 3D-structure the resulting hydrogel matrixes are insoluble in water and organic solvents, do not melt when heated and possess sufficient mechanical strength and elasticity.

The sterilization radiation dose (20 kGy) and maximum allowable dose (30 kGy) were determined. Under the exposure to the ionizing radiation within the above dose limits the hydrogel polymeric matrixes become sterile, obtain the sufficient mechanical strength and elasticity and sorption properties which provide the possibility to effectively absorb the wound effluent and to release incorporated active ingredients with antimicrobial and wound-healing activity.

Keywords: hydrogel matrixes, ionizing radiation, absorbed dose, radiation-induced polymerization, breaking strength, swelling index, release index for active ingredients.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полимерные гидрогели. Химическая энциклопедия. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/2/3521.html>. 15.04.2011.
2. Кабанов, В.Я. Получение полимерных биоматериалов с использованием радиационно-химических методов/ В.Я. Кабанов // Успехи химии. – 1998. – Т 67, № 9. – С. 861 – 895.
3. Radiation crosslinked hydrogels as sustained release drug delivery systems / W. Pekala [et al.] // Radiat. Phys. Chem. – 1986. – Vol. 27, № 4. – P. 275 – 285.
4. Rosiak, J. Acrylamide hydrogels / J. Rosiak, K. Burozak, W. Pekala // 5th Symp. on Radiation Chemistry. – 1982. – P. 741 – 749.
5. Mengping, Q. Radiat. Phys. and Chem. –

1993. – Vol. 42. – P. 193.

6. Rosiak, J. Am. Chem. Soc. Polym. Prepr. – 1990. – Vol. 31. – P. 361.

7. Rosiak, J. Polyacrylamide hydrogels as sustained release drug delivery dressing materials / J. Rosiak, K. Burozak, W. Pekala // Radiat. Phys. and Chem. – 1983. – Vol. 22, № 3-5. – P. 907 – 915.

8. Wenxiu, Ch. Radiat. Phys. and Chem. – 1985. – Vol. 43. – P. 26.

9. Ikada, I. Radiat. Phys. and Chem. – 1985. – Vol. 9, № 4-6. – P. 633.

10. Heat resistance poly(vinyl alcohol) hydrogel / F. Yoshii [et al.] // Radiat. Phys. and Chem. – 1995. – Vol. 46, № 2. – P. 169 – 174.

11. Yoshii, F. Hydrogel wound dressing by radiation / F. Yoshii // JAERI-Conf. – 2002. – № 3. – P. 11 – 15.

12. Preparation of pH-sensitive poly(vinyl alcohol-g-methacrylic acid) and poly(vinyl alcohol-g-acrylic acid) hydrogels by gamma ray irradiation and their insulin release behaviour / S.-E. Park [et al.] // J. Appl. Polym. Sci. – 2004. – Vol. 91, № 1. – P. 638 – 640.

13. Physical properties of gamma irradiated poly(vinyl alcohol) hydrogel preparations / A.V. Mondino [et al.] // Radiat. Phys. and Chem. – 1999. – Vol. 55, № 5-6. – P. 723 – 726.

14. PVA-Sago starch hydrogel and the preliminary clinical animal study of the hydrogel / K. Hashim [et al.] // JAERI-Conf. – 2002. – № 3. – P. 19 – 31.

15. Characterization of poly(vinyl alcohol) hydrogel for prosthetic intervertebral disc nucleus / D. Darwis [et al.] // Radiat. Phys. and Chem. – 2002. – Vol. 63. – P. 539 – 542.

16. Hashim, K. Radiation crosslinking of starch/water-soluble polymer blends for hydrogel / K. Hashim [et al.] // JAERI-Conf. – 2000. – № 3. – P. 23 – 31.

17. Nho, Y. C. Preparation and properties of PVA/PVP hydrogels containing chitosan by radiation / Y. C. Nho, K. R. Park // J. Appl. Polym. Sci. – 2002. – Vol. 85, № 8. – P. 1787 – 1794.

18. Park, K.R. Synthesis of PVA/PVP hydrogels having two-layer by radiation and their physical properties / K.R. Park, Y.C. Nho // Radiat. Phys. and Chem. – 2003. – Vol. 67, № 3-4. – P. 361 – 365.

19. Hilmy, N. Radiat. Phys. and Chem. – 1993. – Vol. 42. – P. 911.

20. Weibin, W. Radiat. Phys. and Chem. – 1993. – Vol. 42. – P. 947.

21. Effects of calcium alginate on cellular wound healing processes modeled in vitro / J. W. Doyle [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 1996. – Vol. 32, № 4. – P. 561 – 568.

22. Thomas, A. Alginates from wound dressings active human macrophages to secrete

tumour necrosis factor-alpha / A. Thomas, K.G. Harding, K. Moore // Biomaterials. – 2000. – Vol. 21, № 17. – P. 1797 – 1802.

23. Dybek, K. Studies on dressings for dental surgery use. Part 3: Effect of gamma-radiation and of formaldehyde on properties of gelatinous dental dressings / K. Dybek, A. Kubis, J. Rosiak // Pharmazie. – 1992. – Vol. 47, № 4. – P. 273 – 274.

24. Bellincampi, L. // J. Appl. Polym. Sci. – 1997. – Vol. 63. – P. 1493.

25. Kamath, K. J. Am. Chem. Soc. Polym. Prepr. – 1992. – Vol. 33. – P. 91.

26. Khan, T. Mechanical, Bioadhesive Strength and Biological Evaluations of Chitosan films for Wound Dressing / T. Khan, K. Peh, H. Chng // J. Pharm. Pharmaceut. Sci. – 2000. – Vol. 3, № 3. – P. 303 – 311.

27. Лабораторный практикум по целлюлозно-бумажному производству: учебное пособие для вузов / С.Ф. Примаков [и др.] – М. Лесн. пром-ть, 1980. – С. 139 – 143.

28. Тагер, А.А. Физико-химия полимеров / А.А. Тагер. – М.: Химия, 1968. – 536 с.

29. Разработка и валидация методики определения мирамистина в гидрогелевых полимерных матрицах с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии / Ю.Г. Чернецкая [и др.] // Вестник фармации – 2010. – № 3. – С. 67 – 77.

30. Государственная фармакопея Республики Беларусь: офиц. изд-ние / РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; ред. Г.В. Годовальников. – Минск: МГПТК полиграфии, 2006. – Т. 1. – 656 с.

31. Акриламид. Химическая энциклопедия. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/90.html>. 27.06.2011.

32. Пикаев, А.К. Современная радиационная химия. Радиолит газы и жидкостей / А.К. Пикаев. – М.: Наука, 1986. – 440 с.

33. ГОСТ Р ИСО 11137- 2-2008. Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 2. Установление стерилизующей дозы ISO 11137-2:2006. Стандартиформ. – Москва, 2010.

Адрес для корреспонденции:

220007, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,
РУП «Белмедпрепараты»,
тел./факс 8(017)220 31 42
e-mail: nfc@belmedpreparaty.com
Чернецкая Ю.Г.

Поступила 08.07.2011 г.