

УДК 541(64+49):547.96

ГИДРОГЕЛИ НА ОСНОВЕ ИНТЕРПОЛИМЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ И СИНТЕТИЧЕСКИХ ПОЛИКИСЛОТ

© 2023 г. И. Ф. Волкова^а, Э. С. Григорян^а, Г. А. Шандрюк^а, М. Ю. Горшкова^{а,*}

^аИнститут нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук
119991 Москва, Ленинский пр., 29, Россия

*e-mail: mgor@ips.ac.ru

Поступила в редакцию 01.11.2022 г.

После доработки 26.01.2023 г.

Принята к публикации 09.02.2023 г.

Изучено влияние структуры синтетических поликислот на формирование и свойства их интерполимерных комплексов с альгинатом натрия. Установлено, что гидрогели формируются преимущественно за счет водородных связей, тип которых зависит от структуры поликислоты и количества связанной воды. Исследование поведения гидрогелей в воде и фосфатном буфере с рН 7.2 показало, что свойства гидрогелей наряду с природой поликислоты определяются соотношением компонентов и температурой их обработки. Возможность использования гидрогелей как основы систем доставки лекарственных средств изучена на примере лидокаина.

DOI: 10.31857/S230811202370030X, EDN: UYYESQ

ВВЕДЕНИЕ

Создание новых систем доставки лекарственных средств, повышающих их эффективность и улучшающих переносимость, является одной из актуальных задач химии биомедицинских полимеров. Сегодня особую значимость приобретают системы, построенные на нековалентных взаимодействиях, поскольку такой тип связывания компонентов обеспечивает возможность изменения свойств систем под действием внешних факторов, при этом использование биодеградируемых полимеров как основы представляется наиболее привлекательным.

Природный полисахарид альгинат натрия, благодаря биосовместимости и биоразлагаемости, отсутствию токсичности и способности к гелеобразованию в водных средах, служит перспективной основой создания материалов биомедицинского назначения. Альгинат широко используют в медицине в качестве раневых покрытий, адсорбентов, средств доставки лекарств, матриц в биоинженерии тканей [1]. Наиболее распространенной формой применения альгината являются гидрогели – полимерные сетки, сшитые связями различного типа и способные набухать в водных средах. Наряду с ионотропными гелями, образующимися при взаимодействии кислотных групп альгината с многозарядными катионами [2–4] и ковалентно сшитыми гелями [5–10], в настоящее время все больше внимания уделяется композиционным гидрогелям на осно-

ве смесей полимеров, сетки которых сформированы за счет образования водородных, ионных или гидрофобных связей [11–16]. Связи в этих гидрогелях могут разрушаться и восстанавливаться вновь при изменении физических условий или добавлении других веществ, а свойства гидрогелей можно регулировать соотношением компонентов и природой выбранного полимера [17, 18]. Такой подход представляется весьма перспективным, поскольку позволяет не только избежать сложностей, связанных с получением стабильных ковалентно сшитых гелей (т.е. необходимости предварительной модификации компонентов, использования сшивающих агентов, последующей стадии очистки), но, в то же время, добиться получения равномерных по структуре стабильных гелей. Заметим, что ионотропно сшитые гели характеризуются неоднородностью и невысокой механической стабильностью, сужая тем самым область их возможного применения [19].

Ранее [20] уже были изучены особенности формирования гидрогелей на основе интерполимерных комплексов (ИПК) альгината натрия и чередующегося сополимера метилвинилового эфира и малеинового ангидрида (МВЭМА). Установлено, что основной вклад в формирование гидрогелей вносят водородные связи между гидроксильными группами альгината и карбоксильными группами гидролизованного сополимера МВЭМА. Потенциальная возможность использования таких комплексов для создания систем

доставки лекарственных веществ показана на примере препарата лидокаина.

В настоящей работе в качестве партнеров альгината, наряду с уже исследованным сополимером МВЭМА, были выбраны различающиеся по молекулярной структуре, жесткости цепи, плотности заряда на макромолекулах и гидрофобности поликислоты — полиакриловая кислота (ПАК) и чередующийся сополимер малеинового ангидрида с дивиниловым эфиром (ДИВЭМА), в водных растворах представляющий собой полианион.

Цель данной работы — изучение влияния химического строения поликислот на формирование их гидрогелей с альгинатом натрия; определение зависимости свойств гидрогелей от условий получения, а также оценка возможного их использования как систем доставки лекарственных средств. В качестве модельного лекарства действовали лидокаин — препарат с местным обезболивающим и противовоспалительным действием.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы

Альгинат натрия (“Foodchem. International Corp.”, Китай) с молекулярной массой альгината $M_w = 1.7 \times 10^3$ кг/моль использовали без дополнительной очистки. Здесь и далее ММ определяли методом ГПХ.

Чередующийся сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида (“Polyscience Inc”, США) дополнительной обработке не подвергали. Применяли образец с молекулярной массой $M_w = 41$ кг/моль, обозначенный как МВЭМА-41.

Образец полиакриловой кислоты (“Polysciences, Inc”, США) с молекулярной массой $M_w = 50$ кг/моль — ПАК-50.

Чередующийся сополимер малеинового ангидрида с дивиниловым эфиром получали методом радикальной циклосополимеризации [21]. В работе действовали образцы сополимера — ДИВЭМА-50 и ДИВЭМА-200 с соответствующими молекулярными массами 50 и 200 кг/моль.

Лидокаин (“Spectrum”, США), хлористый натрий, едкий натр и соляную кислоту квалификации х.ч. (“ЛабТех”, Россия) дополнительной обработке не подвергали. Фосфатно-солевой буфер с рН 7.2 (PBS) готовили растворением концентратов (“Sigma—Aldrich”, США), тетраборатный буфер с рН 10 — из борной кислоты и едкого натра. Для всех растворов применяли бидистиллированную воду, дополнительно очищенную на системе “Milli Q” (“Millipore”, США).

Методы

Молекулярно-массовые характеристики полимеров определяли методом ГПХ на приборе “Gilson” (США, Франция), оснащенном рефрактометрическим детектором “RI-131 “Gilson”, инжектором “Rheodyne 7125”, колонкой “TSK gel GM PWXL” (“Tosoh Bioscience”, Япония), пакетом сбора и обработки данных “МультиХром” (“Ampersand”, Россия). В качестве растворителя и элюента использовали боратный буфер с рН 10.2, содержащий 0.2 моль/л NaCl. Калибровку системы осуществляли с применением ПЭО-стандартов, анализ выполняли при комнатной температуре.

ИПК получали смешиванием водных растворов полимеров. К водному раствору альгината с концентрацией 20 мг/мл добавляли рассчитанное количество раствора поликислоты в воде (концентрация 40 мг/мл), смесь перемешивали в течение 10–15 мин при комнатной температуре и выдерживали 1 ч. Далее смесь выливали на полипропиленовую подложку и высушивали при комнатной температуре до постоянной массы. Образцы пленок, подвергнутые термической обработке, выдерживали при температуре 80°C в течение 24 ч.

Составы и режимы обработки всех изученных в работе гелей приведены в табл. 1. Например, А/МВЭМА-41/80 — композиция с массовым соотношением альгинат : сополимер МВЭМА = 1 : 1, молекулярной массой МВЭМА 41 кг/моль и температурой обработки пленки 80°C; А/2ПАК-50/23 — композиция с массовым соотношением альгинат : ПАК = 1 : 2, молекулярной массой ПАК 50 кг/моль, сформированная при температуре 23°C.

Для приготовления ИПК, содержащих 5 мас. % лидокаина от общей массы полимерных компонентов, к раствору альгината добавляли рассчитанное количество водного раствора лидокаина с концентрацией 32 мг/мл, выдерживали в течение 15 мин, затем частями вводили необходимое количество раствора поликислоты при постоянном перемешивании.

Чтобы установить степень набухания гидрогелей в воде, навеску ИПК (30 мг) помещали в стеклянную емкость, в которую заливали 50 мл воды. Через определенные интервалы времени жидкость удаляли, досушивали гель с помощью фильтровальной бумаги и определяли массу влажного гидрогеля. Степень набухания SR вычисляли по формуле

$$SR = (m_t - m_0)/m_0,$$

где m_0 и m_t — масса сухого и влажного геля соответственно.

Потери массы гелей при набухании в течение 24 ч за счет частичного растворения компонентов

Таблица 1. Состав и режим обработки образцов, исследованных в работе

Поликислота	Массовое отношение альгинат/поликислота	Температура обработки, °С	Обозначение геля
ПАК-50	1/1	23	А/ПАК-50/23
	1/1	80	А/ПАК-50/80
	1/2	23	А/2ПАК-50/23
	1/2	80	А/2ПАК-50/80
МВЭМА-41	1/1	23	А/МВЭМА-41/23
	1/1	80	А/МВЭМА-41/80
	1/2	23	А/2МВЭМА-41/23
	1/2	80	А/2МВЭМА-41/80
ДИВЭМА-50	1/1	23	А/ДИВЭМА-50/23
	1/1	80	А/ДИВЭМА-50/80
	1/2	23	А/2ДИВЭМА-50/23
	1/2	80	А/2ДИВЭМА-50/80
ДИВЭМА-200	1/1	23	А/ДИВЭМА-200/23
	1/1	80	А/ДИВЭМА-200/80
	1/2	23	А/2ДИВЭМА-200/23
	1/2	80	А/2ДИВЭМА-200/80

гидрогеля в водных средах оценивали по массе сухого остатка гидрогеля после определения степени набухания.

Для изучения кинетики набухания и скорости выделения лидокаина в растворе фосфатно-солевого буфера навеску ИПК (200 мг) помещали в стеклянную емкость с 15 мл буферного раствора и оставляли без перемешивания при комнатной температуре. Выбор соотношения ИПК: буфер в экспериментах по установлению скорости набухания гидрогелей и высвобождения лидокаина обусловлен обеспечением возможности спектрофотометрического определения концентрации выделившегося лидокаина.

Для нахождения скорости высвобождения лидокаина из геля навеску, содержащую 5 мас. % лидокаина, помещали в заданный объем раствора фосфатного буфера с pH 7.2 и 0.9% NaCl, через заданные промежутки времени отбирали пробу жидкой фазы и устанавливали ее оптическую плотность, после измерения пробу возвращали обратно. Концентрацию лидокаина определяли методом УФ-спектроскопии с помощью прибора "Specord M 40" ("Carl Zeiss Jena", Германия) с пакетом сбора и обработки данных "Soft Spectra" по разнице оптических плотностей сред, которые отбирали из опытов с содержащими лидокаин ИПК и контрольных опытов с ИПК, не содержа-

щими лидокаин, по полученным ранее калибровочным графикам при длине волны 271.4 нм. Результаты представляли в виде графической зависимости $(ЛД_{тек}/ЛД_{исх}) \times 100\%$ от времени ($ЛД_{тек}$ — количество лидокаина в растворе, установленное для каждого конкретного момента времени; $ЛД_{исх}$ — количество лидокаина, содержащееся в экспериментальном образце ИПК).

Термогравиметрический анализ выполняли на приборе синхронного анализа "TGA/DSC 3+ "Mettler Toledo" (Швейцария) с использованием керамических тиглей Al_2O_3 150 мкл. Метод нагревания в диапазоне 25–700°C с интенсивностью 10 град/мин в атмосфере азота с расходом 50 мл/мин.

ИК-спектры исходных полимеров и гелей регистрировали на приборе "Perkin Elmer Spectrum One" ("Perkin Elmer", США), оснащенном универсальной приставкой ATR с однократным отражением от поверхности кристалла "Diamant Zn–Se".

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

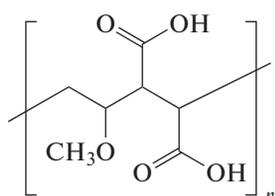
Свойства гидрогелей зависят от целого ряда факторов: состава, температуры обработки пленок, структуры и молекулярно-массовых характеристик компонентов. Как было упомянуто вы-

Таблица 2. Доля растворимой фракции гидрогеля за 24 ч при набухании в воде (30 мг/50 мл) для комплексов альгинат/поликислота состава 1/1 и 1/2

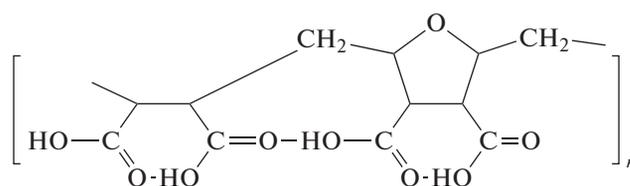
Поликислота	Доля растворимой фракции комплексов альгинат/поликислота при набухании, мас. %			
	1/1		1/2	
	23°C	80°C	23°C	80°C
ПАК-50	100	100	80 ± 4	33 ± 2
МВЭМА-41	68 ± 3	51 ± 3	74 ± 3	40 ± 3
ДИВЭМА-50	100	41 ± 2	72 ± 3	47 ± 3
ДИВЭМА-200	82 ± 4	45 ± 2	80 ± 4	30 ± 2

ше, выбранные для исследования поликислоты различались по жесткости полимерных цепей,

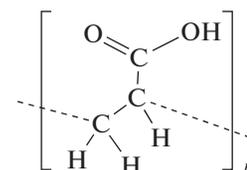
плотности зарядов на них и гидрофобности. Представлена структура звеньев поликислот:



МВЭМА



ДИВЭМА



ПАК

В ходе исследования гидрогелей альгината с МВЭМА установлено, что одним из существенных параметров, определяющих свойства гелей, является соотношение компонентов смеси [20]. Так, содержащие избыток альгината гидрогели были нестабильны в водных средах, а гидрогели с высоким содержанием поликислоты характеризовались большой плотностью сшивки и, как следствие, незначительным набуханием. На основании этих данных выбраны соотношения компонентов альгинат : МВЭМА = 1 : 1 и 1 : 2, позволяющие получать стабильные и сохраняющие целостность при набухании гидрогели. В настоящей работе были изучены гидрогели таких же составов с другими поликислотами, поскольку данный подход дает возможность выявить различия, обусловленные структурой поликислоты. Еще одним параметром, определяющим свойства гидрогелей, можно назвать температуру обработки пленок, поэтому были изучены свойства пленок, сформированных как при комнатной температуре, так и дополнительно выдержанных при 80°C в течение 24 ч.

Рассмотрим композиции на основе поликислот, имеющих близкие значения молекулярных масс, с соотношением компонентов альгинат : поликислота = 1 : 1. В отличие от гидрогелей А/МВЭМА-41, которые сохраняли целостность при набухании независимо от температуры обра-

ботки пленок, достаточно стабильные гидрогели на основе других поликислот при комнатной температуре, получить не удалось. При этом термообработка пленок при 80°C в течение 24 ч не приводила к повышению стабильности гидрогелей на основе ПАК, а в случае пленок А/ДИВЭМА-50 позволила получить сохраняющие целостность в воде гидрогели. Стабильность и набухание гидрогелей определяли при выдержке в воде в течение 24 ч. Этот временной промежуток был выбран для оценки возможности дальнейшего практического применения гидрогелей. Данные о потерях массы гидрогелей при выдержке в воде в течение 24 ч, приведенные в табл. 2, подтверждают, что частичный переход в раствор некоторой части компонентов ИПК более характерен для пленок, не подвергшихся термообработке. Увеличение доли поликислоты в составе ИПК до 1/2 привело к получению достаточно стабильных в воде гидрогелей на основе всех исследуемых поликислот даже без прогревания. На основании этих данных для дальнейшего изучения были отобраны композиции, позволяющие получать гели, сохраняющие целостность в воде.

На рис. 1 приведены кривые, демонстрирующие кинетику набухания гидрогелей в воде. Видно, что равновесная степень набухания достигается за 30–60 мин для всех систем. Самыми высокими значениями степеней набухания ха-

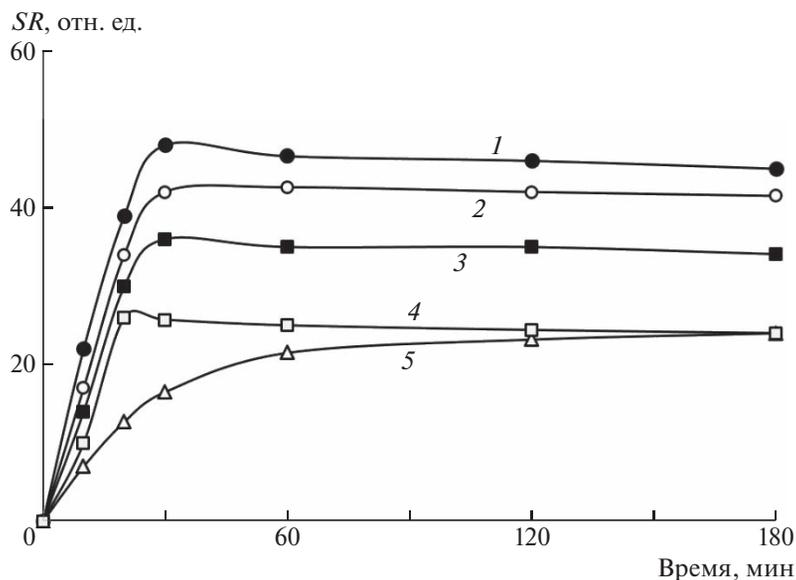


Рис. 1. Кинетика набухания в воде гелей А/МВЭМА-41/80 (1), А/2МВЭМА-41/80 (2), А/ДИВЭМА-50/80 (3), А/2ДИВЭМА-50/80 (4) и А/2ПАК-50/80 (5).

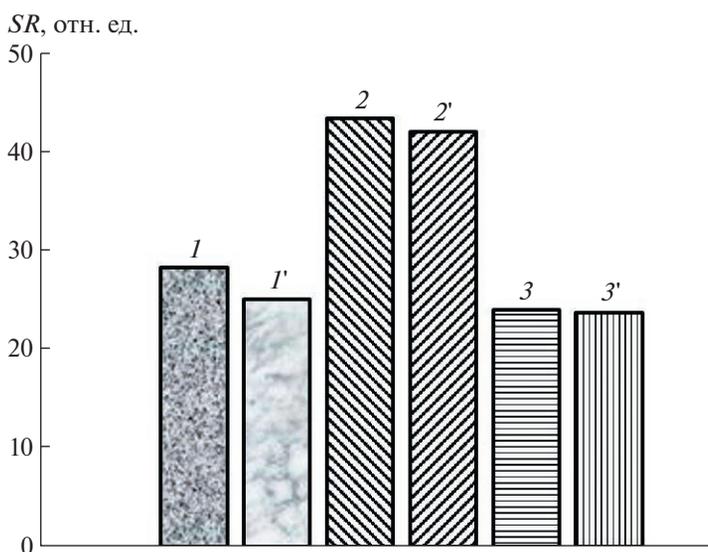


Рис. 2. Набухание гидрогелей А/ПАК (1, 1'), А/ДИВЭМА-50 (2, 2') и А/МВЭМА-41 (3, 3') состава 1/2 в воде (30 мг/50 мл) при комнатной температуре за 24 ч. Температура сшивки пленок 23 (1–3) и 80°C (1'–3').

рактируются гидрогели на основе МВЭМА-41, минимальными — гидрогели на основе ПАК-50. Повышение содержания доли поликислоты в составе композиции приводит к уменьшению значений степени набухания гидрогелей для всех исследованных поликислот. Эти данные хорошо совпадают со значениями степеней набухания гидрогелей, определенными при выдержке 24 ч (рис. 2).

Молекулярная масса полимеров также может оказывать влияние на характеристики гелей.

Влияние этого параметра на свойства гидрогелей рассмотрено на примере ДИВЭМА. Увеличение молекулярной массы сополимера ДИВЭМА до 200 кг/моль позволило получить стабильные гидрогели уже при соотношении компонентов 1 : 1 даже без термической обработки, в отличие от рассмотренных выше ИПК на основе образца с невысокой молекулярной массой ДИВЭМА-50. Термическая обработка при 80°C приводит к существенному уменьшению степени набухания гидрогелей независимо от состава ИПК (табл. 3),

Таблица 3. Степень набухания гидрогелей А/ДИВЭМА-50 и А/ДИВЭМА-200 состава 1/1 и 1/2 в воде

Массовое отношение А/ДИВЭМА	Степень набухания, отн. ед.			
	ДИВЭМА-50		ДИВЭМА-200	
	23°C	80°C	23°C	80°C
1/1	–	34 ± 1.7	31 ± 1.5	18 ± 0.9
1/2	28 ± 1.4	25 ± 2.1	29 ± 1.5	13 ± 0.7

причем этот эффект выражен сильнее, чем в случае гелей на основе ДИВЭМА-50. Таким образом, увеличение длины цепи поликислоты приводит к заметным изменениям свойств гидрогелей. Вместе с тем, согласно полученным ранее данным для интерполимерного комплекса А/МВЭМА [20], молекулярная масса МВЭМА не оказывала существенного влияния на набухание гидрогелей, которое в большей степени зависело от состава ИПК и температуры обработки. Однако следует заметить, что использованные в работе [20] образцы МВЭМА характеризовались невысокими молекулярными массами, что оказало гораздо менее выраженное влияние молекулярно-массовых характеристик на свойства гидрогелей.

Наблюдаемые различия в свойствах гелей (степени набухания, стабильности в водных средах), вероятнее всего, характеризуются разницей в типе связывания полимеров – особенностями формирования Н-связей, вкладом других взаимодействий, и, соответственно, отличиями в структуре пленок и гидрогелей.

Структура пленок, полученных из смесей альгината с поликислотами, исследована методом ИК-фурье-спектроскопии. На рис. 3 приведены спектры исходного альгината и пленок на его ос-

нове с поликислотами состава 1/1, выдержанных при температуре 23°C. Анализ спектров показывает, что основные различия наблюдаются для полос, характерных для карбоксильных и гидроксильных групп. Положение полосы карбоксильной группы в области 1700–1720 см⁻¹ указывает на сильное Н-связывание этой группы [22], причем максимальное смещение полосы до 1703 см⁻¹ наблюдается для смесей с ПАК. Еще одним свидетельством сильного водородного связывания карбоксильных групп является присутствие в спектрах полос в области 2700–2500 см⁻¹, относящейся к С=О...Н [23]. Широкая полоса со сложным контуром при 3000–3600 см⁻¹ в спектрах альгината и комплексах (рис. 3) отвечает гидроксильным группам как свободным, так и связанным [24, 25]. Поведение этой полосы сложнее проследить, поскольку в системе присутствует вода. Однако анализ положения полос гидроксильных групп в спектрах смесевых пленок на основе разных поликислот (рис. 3а) позволяет выявить разницу в типе формирующихся водородных связей. В спектрах пленок с сополимерами малеинового ангидрида максимум полосы имеет положение ~3400 см⁻¹, а в спектрах пленок с ПАК – 3227 см⁻¹. Известно, что для межмолекулярных взаимодействий характерно смещение этой полосы в коротковолновую область, для внутримолекулярных – в длинноволновую [22, 25]. Кроме того, обращает на себя внимание разная форма полос в области 1400–1450 и 1110–1200 см⁻¹, относящихся к димерам карбоксильных групп и гидроксилам, свободным и связанным: 1320, 1211 см⁻¹ [22]. Положение характеристических полос в спектрах исходных поликислот и пленок на их основе, а также их отнесение представлены в табл. 4.

Таблица 4. Характеристические полосы в ИК-фурье-спектрах исходных поликислот и образцов пленок альгинат/поликислоты состава 1/1, полученных при 23°C

Образец	Положение полосы (см ⁻¹)/отнесение			
	3250–3414/ОН	2700–2500/С=О...ОН	1596/СОО ⁻	1708–1699/СООН
ПАК	3092	2567	1550.0	1694
ДИВЭМА	3200 (3490*)	2585	1545.0	1694
МВЭМА	3200 (3400*)	2603	1560.0	1694
Альгинат	3242	–	1594.0	–
А/ПАК/23	3408 (3227*)	2531	1587.0	1704
А/ПАК/80	3384 (3241*)	2531	1552.9	1703
А/ДИВЭМА/23	3238 (3396*)	2531	1586.0	1704
А/ДИВЭМА/80	3238 (3408*)	2543	1579.0	1705
А/МВЭМА/23	3239 (3408*)	2566	1587.0	1708
А/МВЭМА/80	3274 (3400*)	2569	1615.0	1708

*Положение максимума.

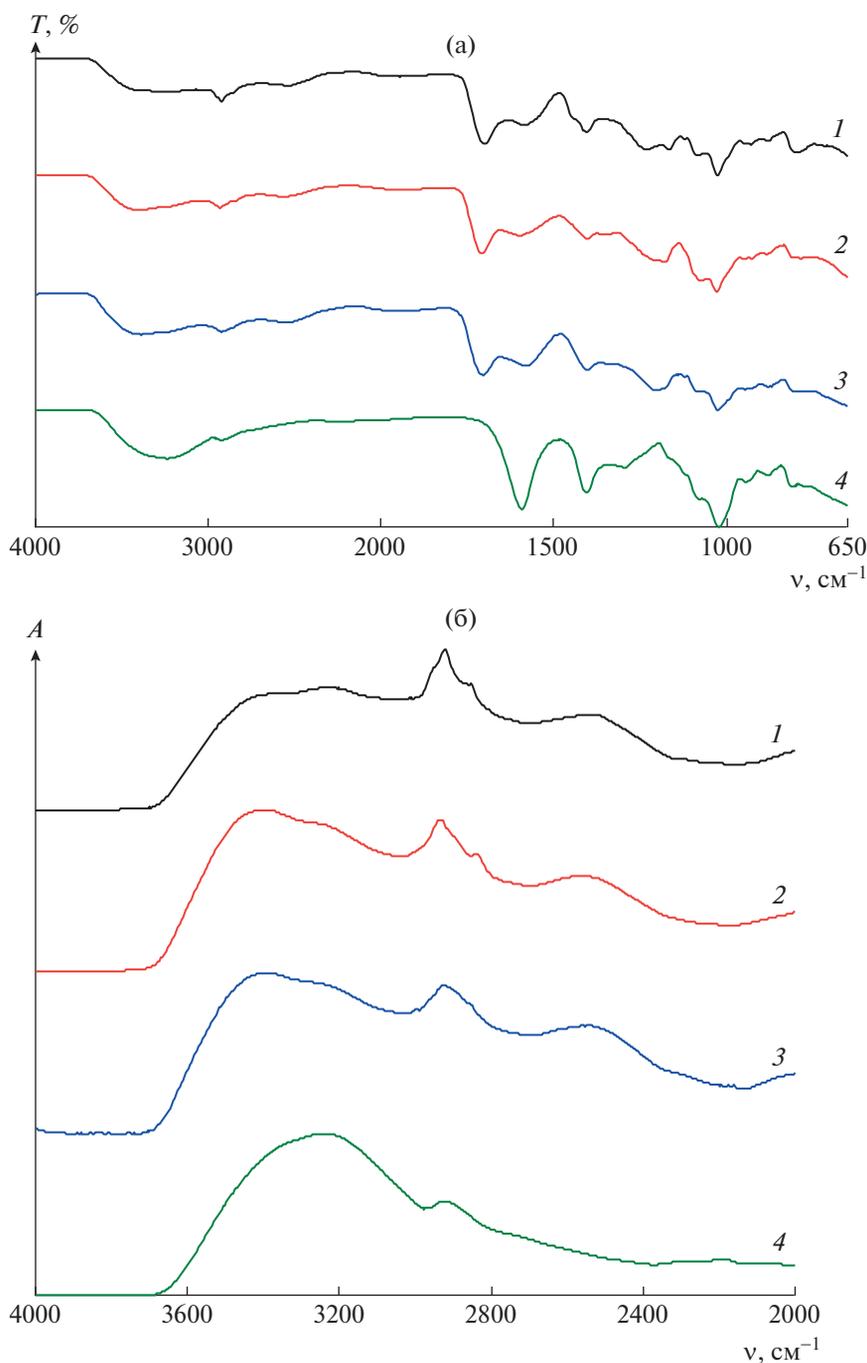


Рис. 3. ИК-спектры образцов пленок А/ПАК (1), А/МВЭМА (2), А/ДИВЭМА (3) и альгинат натрия (4) состава 1/1 (а) и их детализация (б). Пленки получены при температуре 23°C.

Повышение температуры обработки влечет дополнительный сдвиг полос карбоксильных групп в низкочастотную область и перераспределение интенсивностей полос гидроксильных групп в области 3400–3200 см^{-1} (спектры не приведены, а положение полос указано в табл. 4). Интересно, что положение и интенсивность полосы карбоксилатной группы практически одинаковые во всех смесевых пленках, и, по-видимому, относятся к солевой группе альгината.

Для выявления различий в ассоциации кислотных групп исследованных поликислот были приготовлены не содержащие альгинат образцы пленок, отлитые из водных растворов исходных поликислот, положение характеристических полос в ИК-спектрах которых также приведены в табл. 4. Сравнение положения полос карбоксильной группы в области 1720–1700 см^{-1} показывает, что и в этом случае максимальное смещение полосы карбоксила до 1693 см^{-1} наблюдается для

Таблица 5. Содержание воды в образцах по данным ТГА и температурные эффекты (см. обсуждение в тексте)

Образец	Потеря массы до 180°C, %	Температура эффекта, °C	Температура начала деструкции, °C
Альгинат	16	94.4	224.0
МВЭМА-41	10	82.5	162.4
ДИВЭМА-50	13	81.7	180.0
А/МВЭМА-41/23	18	76.4	163.0
А/МВЭМА-41/80	13	—	205.0
А/ДИВЭМА-50/23	10	84.4	211.0
А/ДИВЭМА-50/80	4	—	208.0
А/ПАК/23	8	—	197.0
А/ПАК/80	7	—	198.0

ПАК. В спектрах пленок сополимеров малеинового ангидрида эта полоса имеет почти одинаковое положение. Известно, что кислотные группы поликислот склонны к образованию ассоциатов, их тип зависит от структуры полианиона, которые, как было показано спектральными методами в работе [26], могут быть преимущественно полимерными, как в ПАК, или димерными, как в сополимерах малеинового ангидрида [27]. При этом спецификой сополимера ДИВЭМА является то, что для него наряду с димерами возможно образование полиассоциатов кислотных групп [28]. По-видимому, разница в ассоциации карбоксильных групп поликислот и определяет тип водородного связывания в гидрогелях. Таким образом, различия, фиксируемые в ИК-фурье-спектрах смесевых пленок, свидетельствует о формировании гелей с разным типом водородных связей, отличие которых, вероятно, обусловлено вкладом связанной воды.

Содержание воды в композициях оценивалось по данным метода ТГА. Как видно из данных табл. 5, для композиций на основе ПАК повышение температуры не приводит к уменьшению в них содержания воды. Можно предположить, что ПАК вступает во взаимодействие с альгинатом в ассоциированном состоянии, что совпадает со спектральными данными о максимальном связывании карбоксильных групп ПАК. Скорее всего, водородные связи в этом случае формируются через связанную с кислотными группами воду, что и обуславливает низкую стабильность гидрогелей. В случае сополимеров малеинового ангидрида при увеличении температуры обработки пленок содержание воды в них уменьшается на 30–60%. Для выявления разницы в ассоциации кислотных групп были изучены пленки поликислот, не содержащие альгинат. На дифференциальных термограммах пленок сополимеров малеинового ангидрида (рис. 4) хорошо виден эффект

в области температуры 76–80°C, который соответствует выраженному эффекту потери массы связанной воды, по-видимому, вызванному разрушением димеров кислотных групп. Это предположение подтверждается данными ИК-спектроскопии, согласно которым после прогревания пленок поликислот при 80°C в спектрах появляются полосы ангидридных групп. Подобный эффект наблюдается и для высушенных пленок смешанных гелей, полученных на основе этих сополимеров. При этом эффект, связанный с димерами малеинового ангидрида, сильнее выражен для МВЭМА. Для пленок с ПАК подобного эффекта не наблюдается.

Таким образом, данные спектрального и термического анализа позволяют предположить, что разница в стабильности и набухании смешанных гелей альгинат–поликислота в основном определяется разным типом водородных связей, образующихся при смешении водных растворов компонентов, а именно, участием связанной воды в формировании Н-связей.

Возможность использования гидрогелей как основы систем направленной доставки лекарств была изучена на модели лекарственного вещества лидокаина – анестетика, обладающего противовоспалительными свойствами и широко применяемого в медицинской практике.

В ряду изученных гидрогелей высвобождение лидокаина из ИПК с ДИВЭМА (рис. 5, кривые 1 и 2) происходит быстрее всего, гидрогели А/МВЭМА-41 демонстрируют наименьшую скорость выхода лидокаина (кривые 4, 5), а скорость высвобождения лидокаина из ИПК А/ПАК-50 (кривая 3) имеет промежуточное значение.

Для выяснения факторов, влияющих на высвобождение лидокаина из гидрогелей, была изучена кинетика набухания ИПК без содержания лидокаина в фосфатно-солевом буфере. Гели на основе ПАК состава 1/1 (рис. 6, кривая 1) демон-

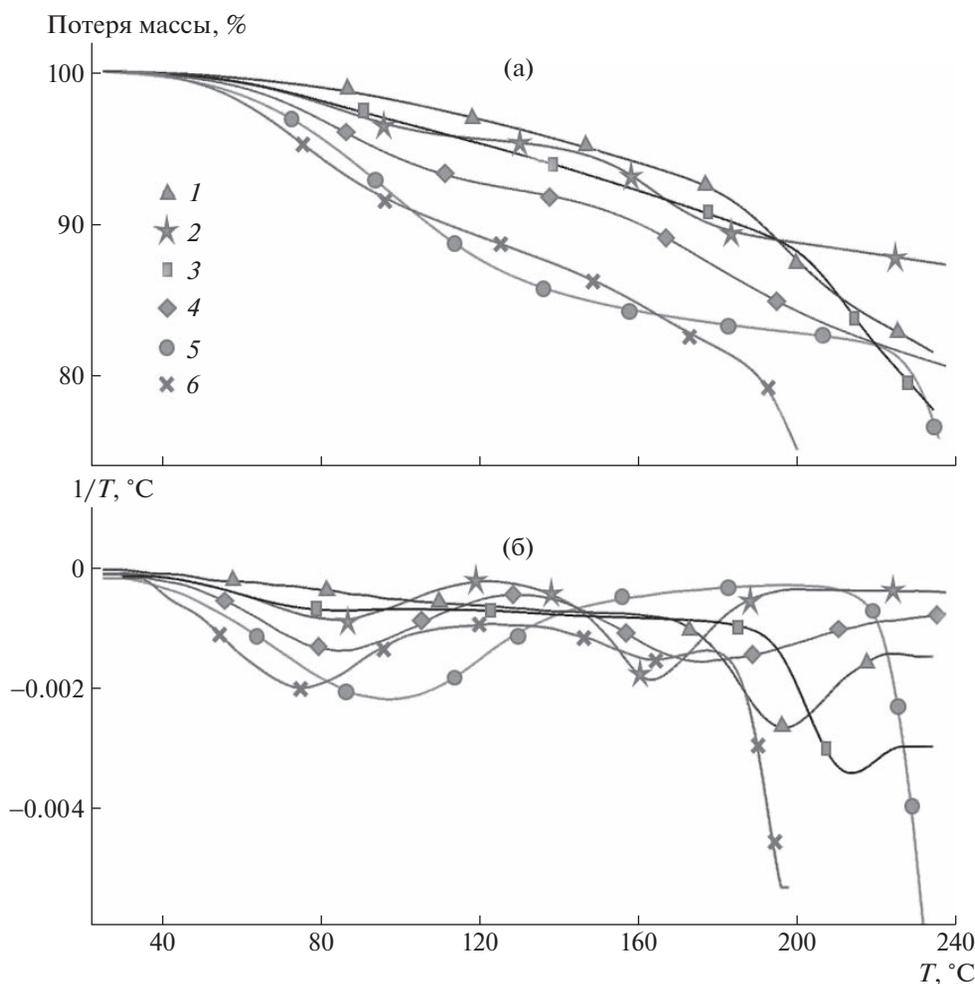


Рис. 4. Термограммы ТГА (а) и ДТГА (б): 1 – А/ПАК/23, 2 – МВЭМА, 3 – А/ДИВЭМА/23, 4 – ДИВЭМА, 5 – альгинат, 6 – А/МВЭМА/23.

стрируют самые высокие показатели скорости и степени набухания по сравнению со всеми остальными гелями, но происходит довольно быстрая эрозия гидрогелей с ПАК, и уже через 1 ч они теряют целостность. Необходимо отметить, что состав водных сред существенно влияет как на стабильность, так и на набухание пленок. При увеличении содержания ПАК (рис. 6, кривая 4) набухание гидрогелей понижается практически вдвое, при этом они сохраняют стабильность до 24 ч. Значения скорости и степени набухания гидрогелей А/ДИВЭМА-50 (кривая 2) и А/МВЭМА-41 (кривая 3) состава 1/1 в буфере были близки, в то же время значения скорости выделения лидокаина из них существенно отличаются. Вероятно, замедление выхода лидокаина из гидрогелей с МВЭМА связано с дополнительными гидрофобными взаимодействиями между сополимером и лидокаином, обусловленными наличием метильных групп в сополимере МВЭМА.

При увеличении доли поликислоты в составе комплексов до 1/2 набухание всех гидрогелей как в буферном растворе, так и в воде, уменьшается,

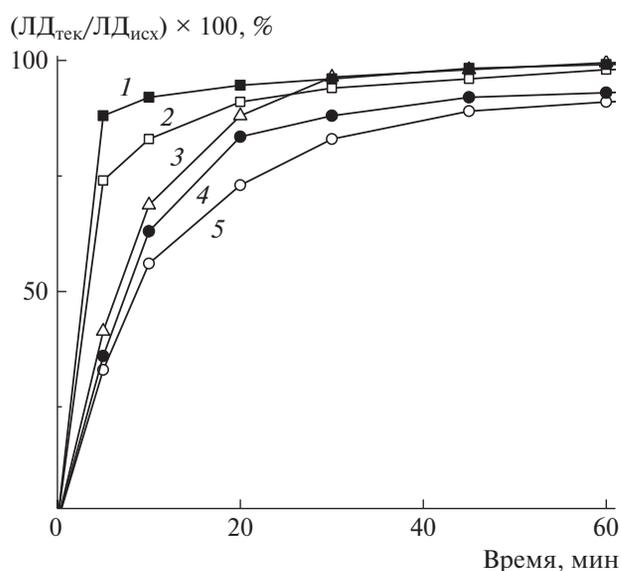


Рис. 5. Профиль выделения лидокаина из гелей А/ДИВЭМА-50/80 (1), А/2ДИВЭМА-50/80 (2), А/2ПАК-50/80 (3), А/МВЭМА-41/80 (4) и А/2МВЭМА-41/80 (5) при 23°C в фосфатно-солевом буфере с pH 7.2 (200 мг/15 мл).

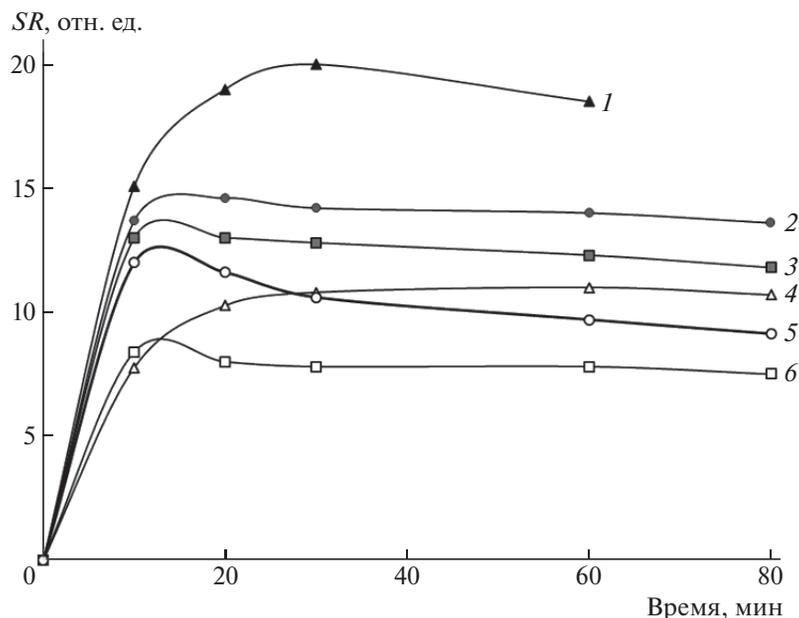


Рис. 6. Кинетика набухания гидрогелей А/ПАК-50/80 (1), А/МВЭМА-41/80 (2), А/ДИВЭМА-50/80 (3), А/2ПАК-50/80 (4), А/2МВЭМА-41/80 (5) и А/2ДИВЭМА-50/80 (6) в фосфатно-солевом буфере с рН 7.2 (200 мг/15 мл).

что объясняется более плотной сшивкой макромолекул. Аналогичная зависимость наблюдается и для высвобождения лидокаина. Таким образом, скорость выделения лидокаина зависит от набухания, но только в ряду гидрогелей на основе одной и той же поликислоты. Разница в скорости выделения лидокаина из гидрогелей с ПАК и ДИВЭМА, видимо, определяется структурой поликислоты.

Влияние молекулярной массы поликислоты на скорость высвобождения лидокаина и кинети-

ку набухания гидрогелей было изучено на примере ДИВЭМА с молекулярными массами 50 и 200 кг/моль. На рис. 7 видно, что с увеличением молекулярной массы сополимера выход лидокаина замедляется (рис. 7, кривые 3 и 4), и снижается степень набухания гидрогеля (рис. 8). Таким образом, скорость выделения лекарственного вещества в значительной степени определяется степенью набухания гидрогелей. При этом соотношение компонентов оказывает большее влияние на свойства образцов с ДИВЭМА-50: увеличение содержания поликислоты в гелях приводит к уменьшению степени набухания и замедлению выхода лекарственного препарата. Для гелей, полученных с высокомолекулярным ДИВЭМА-200, степень набухания гидрогелей уменьшается не так существенно при увеличении содержания сополимера, однако выход препарата также замедляется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Природа поликислот оказывает влияние на формирование и свойства их гидрогелей с альгинатом, а также на взаимодействие с модельным лекарственным веществом лидокаином. Различие в стабильности и набухании смешанных гелей альгинат–поликислота в основном обусловлено разным типом водородных связей, образующихся при смешении водных растворов компонентов, а именно, участием связанной воды в формировании Н-связей. Продемонстрирована возможность получения гидрогелей с заданными свойствами, которые, помимо типа поликислоты, определяются составом смеси и температурой обработки пленок. Возможность использования гидрогелей в каче-

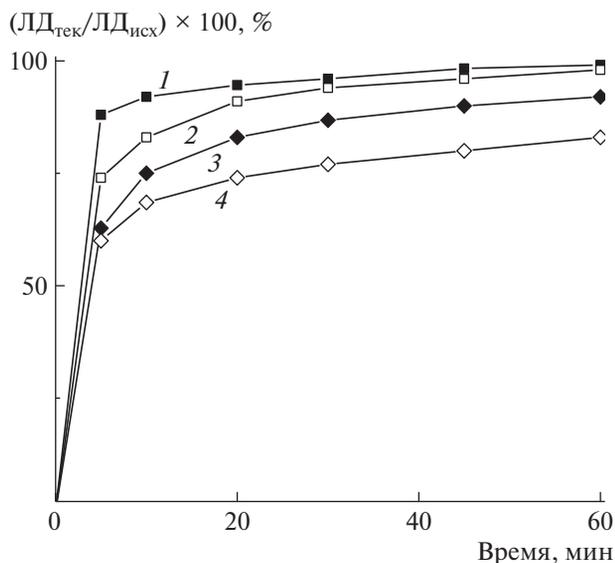


Рис. 7. Профиль высвобождения лидокаина из гелей А/ДИВЭМА-50 (1), А/2ДИВЭМА-50/80 (2), А/ДИВЭМА-200/80 (3) и А/2ДИВЭМА-200/80 (4) в фосфатно-солевом буфере с рН 7.2 (200 мг/15 мл).

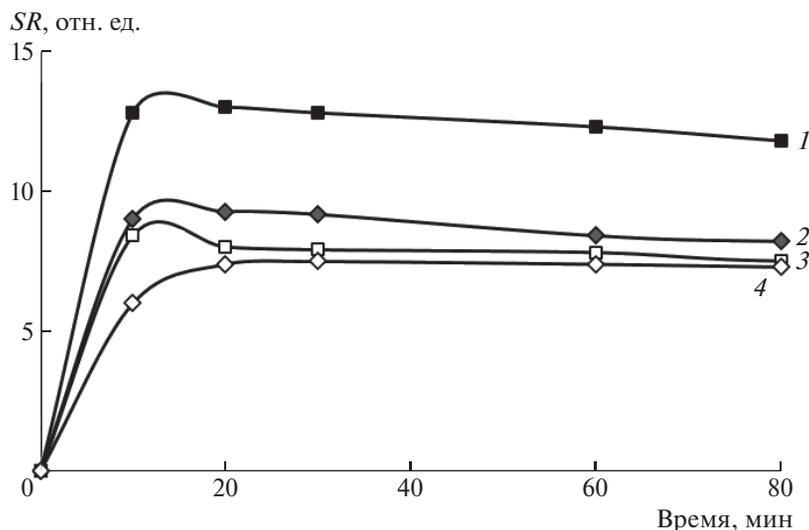


Рис. 8. Кинетика набухания гидрогелей А/ДИВЭМА-50/80 (1), А/ДИВЭМА-200/80 (2), А/2ДИВЭМА-50/80 (3) и А/2ДИВЭМА-200/80 (4) в фосфатно-солевом буфере с рН 7.2 (200 мг/15 мл).

стве основы для разработки систем доставки лекарств показана на примере лидокаина.

Работа выполнена в рамках госзадания Института нефтехимического синтеза РАН.

Авторы выражают благодарность сотруднику Акционерного общества “Институт пластмасс” И.М. Шелониной за измерение и анализ ИК-спектров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siqueira P., Siqueira É., De Lima A.E., Siqueira G., Pinzón-García A.D., Lopes A.P., Segura M.E.C., Isaac A., Pereira F.V., Botaro V.R. // *Nanomaterials*. 2019. V. 9. № 1. P. 78.
2. Haug A. *Composition and Properties of Alginates*. Trondheim.: Norwegian Institute of Seaweed Research, 1964.
3. Draget K.I., Skjak-Braek G., Smidsrod O. // *Carbohydr. Polym.* 1994. 25. P. 31.
4. Wang T., Zhang F., Zhao R., Wang C., Hu K., Sun Y., Politis C., Shvandi A. // *Des. Monomers Polym.* 2020. V. 23. № 1. P. 118.
5. Wang X., Hao T., Qu J., Wang C., Chen H. // *J. Nanomater.* V. 2015. Article ID 970619.
6. Chan A.W., Neufeld R.J. // *Biomaterials*. 2009. V. 30. P. 6119.
7. Himadri Sekhar, Samanta Samit, Kumar Ray // *Carbohydr. Polym.* 2014. V. 99. P. 666.
8. Wenbo Wang, Li Zong, Aiqin Wang // *Int. J. Biol. Macromol.* 2013. V. 62. P. 225.
9. Mollah M.Z.I., Mubarak A. Khan, Hoque M.A. // *Carbohydr. Polym.* 2008. V. 72. № 2. P. 349.
10. Wu Mingyue, Hu Xiangming, Zhang Qian, Zhao Yanyun, He Zhenglong // *J. Cleaner Prod.* 2020. V. 259. P. 120870.
11. Larraneta E., Megan Henry M., Irwin N.J., Trotter J., Perminova A.A. // *Carbohydr. Polym.* 2018. V. 181. P. 1194.
12. Mukherjee D., Azamithulla Md., Santhosh S., Dath G., Ghosh A., Natholia R., Anbu J., Tja B.V., Mazammil K.M. // *J. Drug Delivery Sci. Tech.* 2018. V. 46. P. 498.
13. Li A., Gong T., Yang X., Guo Y. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. V. 151. P. 257.
14. Niu Y., Xia O., Na Li, Wang Z., Liangli (Lucy) Yu. // *Food Chem.* 2019. V. 270. P. 223.
15. Rapee Khlibsawan, Watcharee Khunkitti, Thaned Pongjanyakul // *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. V. 1481. P. 1061.
16. Wang L., Zhang J.H., Liu X., Liu Y., Zhu X., Liu X., You X. // *ACS Appl. Polym. Mater.* 2021. V. 3. № 6. P. 3197.
17. Long Yu., Dean K., Li L // *Progr. Polym. Sci.* 2006. № 31. P. 576.
18. Травинская Т.В., Пападокоस्ताки К., Савельев Ю.В., Канелопулос Н. // *Reports National Acad. Sci.* 2008. № 8. С. 144.
19. Гусев И.В. Дис. ... канд. техн. наук. М.: МГУ технологий и управления, 2015.
20. Gorshkova M.Yu., Volkova I.F., Grigoryan E.S., Valuev L.I. // *Polymer Science B.* 2020. V. 62. № 6. P. 659.
21. Volkova I.F., Gorshkova M.Yu., Ivanov P.E., Stotskaya L.L. // *Polym. Adv. Techn.* 2002. V. 13. P. 67.
22. Наканиси К. *Инфракрасные спектры и строение органических соединений*. М.: Мир, 1965.
23. Беллами Л. *Новые данные по ИК-спектроскопии сложных молекул*. М.: Мир, 1971.
24. Lebedeva T.L., Feldstein M.M., Kupsov S.A., Plate N.A. // *Polymer Science A.* 2000. V. 42. № 9. P. 989.
25. Сильверстейн Р., Вебстер Ф., Кимл Д. *Спектрометрическая идентификация органических соединений*. М.: БИНОМ—Лаборатория знаний, 2011.
26. Kawaguchi S., Kitano T., Ito K. // *Macromolecules*. 1992. V. 25. № 4. P. 1294.
27. Kawaguchi S., Kitano T., Ito K. // *Macromolecules*. 1991. V. 24. № 20. P. 6030.
28. Горшкова М.Ю., Лебедева Т.Л., Червина Л.В., Стоцкая Л.Л. // *Высокомолек. соед. А.* 1995. Т. 37. № 10. С. 1653.