



УДК 615.457:615.28.033

© 2009

Н. А. Галатенко, Р. А. Рожнова, Л. Ю. Нечаєва, Т. І. Кісельова

Вивчення сорбційних та десорбційних властивостей ПААГ з різним вмістом ПВП відносно протитуберкульозного препарату ізоніазиду

(Представлено академіком НАН України Є. В. Лебедєвим)

Вивчено сорбційні та десорбційні властивості поліакриламідного гелю (ПААГ), модифікованого оліго-N-вінілпіролідом (ПВП) відносно протитуберкульозного препарату ізоніазиду. Проведеними дослідженнями показано, що варіюванням вмісту ПВП у складі ПААГ, зміною рН буферного розчину як середовища сорбції можна регулювати склад лікарської речовини в ПААГ, час та кількість її вивільнення.

Гідрогелі широко застосовують як імплантаційний матеріал для усунення тканинних дефектів [1], як мембрани для розділення рідин [2], покриття для ран та опіків [3], штучну шкіру [4], носії генного матеріалу [5], ферментів [6], клітин, а також для виготовлення контактних лінз [7].

Завдяки високій біосумісності та консистенції, близькій до консистенції м'якої тканини організму, гідрогелеві матеріали привертають увагу як основа для створення імплантаційних біологічно активних полімерних матеріалів з контрольованим вивільненням лікарських препаратів. Розробка останніх полягає в підборі полімерного носія та біологічно активної речовини, виборі способу іммобілізації, дослідженні умов, за яких пролонгована форма лікарського препарату чинить оптимальну фармакологічну дію. Вивчення впливу хімічної структури полімерних носіїв на процеси сорбції та десорбції лікарських препаратів при створенні гідрогелевих систем пролонгованого вивільнення біологічно активних речовин є лише одним з питань, які розглядаються при виборі імплантаційних матеріалів з пролонгованою лікувальною дією.

Враховуючи зазначене вище, авторами цього повідомлення було досліджено сорбційні та десорбційні властивості поліакриламідного гелю, модифікованого оліго-N-вінілпіролідом (ПВП) відносно протитуберкульозного препарату ізоніазиду (Izo).

Для дослідження використовували полімерні зразки поліакриламідного гелю традиційного складу (ПААГ) та поліакриламідного гелю, модифікованого оліго-N-вінілпіролідом

(ПААГ + ПВП), кількість якого становила від 0,3 до 1,0% від вмісту акриламід. Кількісно ізоніазид у розчині визначали спектрофотометричним методом (спектрофотометр "SPECORD M-40"). Спектр поглинання Izo має максимум при $\lambda = 262$ нм. За графіком залежності оптичної густини розчинів від їхньої концентрації знаходили вміст Izo у досліджуваному розчині. Для добору оптимальних умов перебігу процесів сорбції та десорбції було проведено дві серії експериментів: у першій — набрякання гелю відбувалося в розчині Izo з концентрацією 0,01% у буфері з рН 8, вивільнення Izo з набряклих зразків проходило в буферному розчині з рН 5; у другій — набрякання відбувалося в розчині ізоніазиду з концентрацією 0,01% у буфері з рН 5, вивільнення Izo проходило у фізіологічному розчині.

Для проведення першої серії експериментів було обрано натрій-фосфатну буферну систему ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4$) з рН 8,0 та вивчено стійкість у часі 0,01% розчину Izo у цьому буфері. Отримані результати показали (табл. 1), що оптична густина розчину Izo в натрій-фосфатному буфері з рН 8 знижується з часом, тобто даний розчин є нестійким.

У рамках першої серії експерименту проходило набрякання зразків I й III у розчині ізоніазиду з рН 8 при кімнатній температурі. Наважки зразків: I — 0,2771 г й III — 0,2821 г розташовували в марлевих мішечках, які занурювали в розчин Izo. Вивчали зміну оптичної густини розчинів. Результати (табл. 2) дали змогу встановити, що при набряканні зразків I й III у розчині Izo з рН 8 падіння оптичної густини не перевищує значень, отриманих при вивченні стійкості розчину Izo у часі. Отже, про поглинання ізоніазиду полімером варто судити не за зменшенням концентрації препарату в розчині, а за об'ємом поглинутої рідини.

Нами було вивчено вивільнення Izo з набряклих зразків I й III у буферний розчин з рН 5. Для проведення цього етапу досліджень обрано цитратно-фосфатну буферну систему. На-

Таблиця 1. Стійкість в часі 0,01% розчину ізоніазиду

Час, доба	λ_{max} , нм	Оптична густина розчину
Буферний розчин $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4$ (рН 8,1)		
1	262,1	0,3411
2	263,7	0,2931
4	265,7	0,2542
5	264,6	0,2239
Цитратно-фосфатний буфер (рН 5)		
1	262,9	0,3756
2	263,0	0,3833
4	263,4	0,3794
5	264,6	0,3885

Таблиця 2. Зміна оптичної густини розчинів ізоніазиду в буферному розчині $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4$ (рН 8) при набуханні ПАА гелів

Час, доба	Оптична густина розчину	
	зразок I	зразок III
1	0,2317	0,2419
2	0,2311	0,2235
4	0,2155	0,2261
5	0,2206	0,2239

бряклі в розчині Izo (рН 8) зразки I й III промокали фільтрувальним папером, поміщали в ємності з притертими пробками, що містили по 30 мл буферного розчину з рН 5. Зразки розміщали в термостаті при 37 °С. Оптична густина отриманих витяжок наведена в табл. 3. Вимивання ізоніазиду спостерігалось тільки в першій порції витяжки, тобто ізоніазид змивався з поверхні. Надалі вивільнення ізоніазиду не відбувалося.

Для проведення другої серії експерименту використали цитратно-фосфатну буферну систему. Готували 0,01% розчин ізоніазиду у буфері з рН 5. Вивчали стійкість цього розчину в часі. Сталість оптичної густини досліджуваного розчину свідчила про стабільність у часі 0,01% розчину ізоніазиду в буфері з рН 5 (див. табл. 3).

Для вивчення сорбційних властивостей гідрогелів проводили набрякання зразків в 0,01% розчині Izo з рН 5. Зразки поміщали в ємності з темного скла з пробками. До кожного зразка додавали по 40 мл розчину: до контрольних — буферний розчин з рН 5, до досліджуваних — 0,01% розчин Izo у буфері (рН 5). Набрякання проходило при кімнатній температурі. За вимірним значенням об'ємів розчину з зануреними зразками було розраховано питомий поглинений об'єм і питому сорбцію ізоніазиду, тобто кількість Izo, сорбованого в процесі набрякання 1 г кожного зразка.

З табл. 4 видно, що введення до складу ПААГ 0,03% ПВП призводить до деякого зменшення набухання зразків у порівнянні з чистим ПААГ, що потім збільшується при збільшенні вмісту ПВП у полімері. Та сама закономірність спостерігається при розгляді питомого поглинання ізоніазиду в ряді зразків I–II–III–IV. Спочатку відбувається невелике падіння сорбції Izo (зразок II), потім вона підвищується. Зразок, що містить 1% ПВП (IV), сорбує майже вдвічі більше Izo, ніж зразок без ПВП (I).

Для дослідження процесу десорбції лікарського засобу з набряклих полімерних зразків використано фізіологічний розчин як розчин, що моделює внутрішнє середовище організму. Набряклі полімерні зразки промокали фільтрувальним папером, переносили в ємності з притертими пробками, додавали по 30 мл фізіологічного розчину. Процес десорбції проходив в термостаті при 37 °С. Періодично розчини зливали із зразків і досліджували спектрофотометрично.

Таблиця 3. Вивільнення ізоніазиду із зразків у цитратно-фосфатний буфер при рН 5

Зразок	λ_{\max} , нм	Оптична густина розчину
I	259,9	0,5398
III	258,8	0,5576

Таблиця 4. Сорбційні властивості зразків ПААГ з різним вмістом ПВП

Час, доба	Об'єм розчину, поглинутого зразком при набуханні, мл/г							
	буферний розчин				розчин Izo в буфері			
	I к	II к	III к	IV к	I	II	III	IV
1	8	5,5	4,5	7	7,5	6	5	5,5
2	4	3,5	2,5	4	3,5	3	3	4,5
6	6	4,5	5	6	4	3,5	5	6
9	3	2,5	2	3	3,5	4	3,5	3
14	4	3	5	5	2,5	1,5	1,5	2,5
Сумарний об'єм за 14 діб, мл	25	19	19	25	21	18	18	21,5
Питомий поглинутий об'єм, мл/г	41,83	34,61	53,25	71,35	35,48	34,23	50,76	65,63
Питома сорбція Izo, мг/г	—	—	—	—	3,548	3,423	5,076	6,563

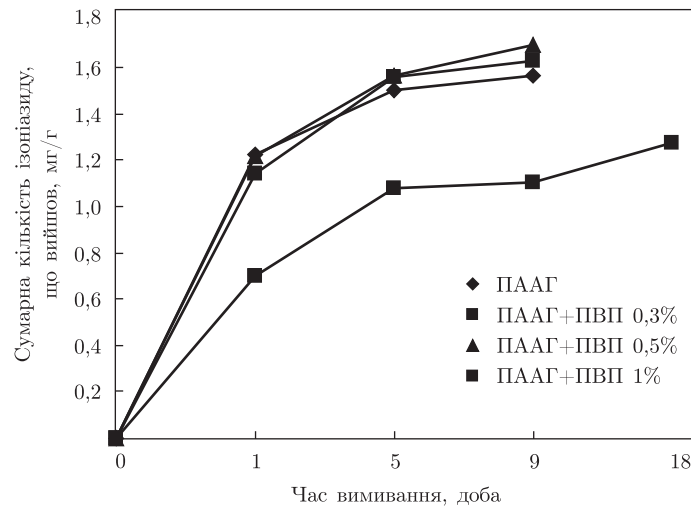


Рис. 1. Десорбція ізоніазиду із зразків ПААГ, модифікованих ПВП (рН 7,0; 0,9% розчин NaCl)

Використовуючи дані при проведенні дослідів, було розраховано сумарне вивільнення Izo із зразків з різним вмістом ПВП за весь час спостереження (рис. 1). Результати, отримані при проведенні другої серії експерименту, дозволили встановити, що: 1) розчин Izo в цитратно-фосфатному буфері з рН 5 є стабільним і його можна використовувати для вивчення сорбційних властивостей полімерів; 2) при проведенні сорбції Izo полімерними зразками I, II, III, IV з різним вмістом ПВП впродовж 14 діб (до повного насичення) виявлене деяке зниження сорбційних властивостей зразка, що містить 0,3 % ПВП (II) у порівнянні із зразком, що не містить ПВП (I). При підвищенні вмісту ПВП у полімері до 0,5% (зразок III) і 1% (зразок IV) сорбційні можливості полімеру значно збільшуються; 3) при витримуванні набряклих полімерів у фізіологічному розчині при 37 °С відбувається десорбція Izo в розчин протягом різних термінів: із зразків I й IV — за 19 діб, із зразків II й III — за 9 діб. При цьому в ряді зразків I–II–III спостерігається збільшення вивільнення Izo, вираженого в процентах від введеної кількості. Для зразка IV, що містить максимальну кількість ПВП, вивільнення Izo різко скорочується, при цьому спостерігається більший період його пролонгації.

Таким чином, проведені дослідження показали, що варіюванням вмісту оліго-N-вінілпіролідону в складі поліакриламідного гелю, зміною рН буферного розчину як середовища сорбції можна регулювати вміст лікарської речовини в ПААГ, час та кількість її вивільнення.

1. Федорова В. Н., Дириш А. В., Борхунова Е. Н. Реакция тканевого ложа на введение различных видов полиакриламидных гелей // Регенератив. хірургія. – 2004. – № 2. – С. 25–28.
2. Peppas N. A., Bures P., Leobandung W. et al. Hydrogels in pharmaceutical formulations // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2000. – **50**. – P. 27–46.
3. Лившиц В. С. Полимерные покрытия на раны и ожоги // Хим.-фарм. журн. – 1988. – **22**, № 7. – С. 790–795.
4. Liu H., Yin Y., Yao K. Construction of chitosan-gelatin-hyaluronic acid artificial skin in vitro // Biomaterials Appl. – 2006. – **1**. – P. 1–18.
5. Tian W. M., Zhang C. L., Hou S. P. et al. Hyaluronic acid hydrogel as Nogo – 66 receptor antibody delivery system for repairing of injured rat brain: in vitro // Controlled release. – 2005. – **102**. – P. 13–22.
6. Jiang B., Zhang Yo. Immobilization of catalase on crosslinked polymeric hydrogels – effect of anion on the activity of immobilized enzyme // Europ. Polym. J. – 1993. – **29**, No 9. – P. 1251–1254.

7. Самченко Ю. М. Гідрогелеві носії лікарських препаратів з керованими колоїдно-хімічними властивостями : Автореф. дис. ... д-ра хім. наук, 02.00.11. – Київ, 2007. – 37 с.

*Інститут хімії високомолекулярних сполук
НАН України, Київ*

Надійшло до редакції 16.03.2009

N. A. Galatenko, R. A. Rozhnova, L. Yu. Nechaeva, T. I. Kiselova

The study of sorption and desorption properties of PAAG with different contents of PVP relative to antituberculosis preparate isoniazid

Sorption and desorption properties of polyacrylamide gel modified by oligo-N-vinylpyrrolidone relative to antituberculous medicinal isoniazid are studied. The possibility to regulate the quantity of medicinal isoniazid into PAAG, time and release quantity by varying the content of oligo-N-vinylpyrrolidone in the composition of PAAG and by changing the pH of a buffer solution as a sorption medium is shown.