

ГИДРОГЕЛИ НА ОСНОВЕ ПЕРОКСИДИРОВАННОГО ХИТОЗАНА И ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА

Н.Ю. Соломко, О.Г. Будишевская, С.А. Воронов

Национальный университет «Львовская политехника», Львов,
solomko_nadia@rambler.ru

HYDROGELS BASED ON THE PEROXIDE DERIVATIVES OF CHITOSAN AND POLYVINYLPIRROLIDONE

N.Yu. Solomko, O.G. Budishevskaya, S.A. Voronov

Lviv Polytechnic National University, Lviv, solomko_nadia@rambler.ru

ABSTRACT

Polymeranalogical interaction of chitosan with tert-butylperoxymethyl ester of butendicarbon acid yields in peroxychitosanes with controlled quantity of primary-tertiary peroxide fragments. New pH-sensitive smart hydrogels with antibacterial properties were created on their basis. Water absorption rate as well as the degree of swelling depends on the gel composition, density of crosslinking and pH of medium. pH of collapse depends on the composition of hydrogel.

Важной проблемой в химии медико-биологических полимеров является создание полимеров для применения в различных областях медицины, например, как диагностические препараты, транспортные формы контролируемой доставки лекарственных препаратов, как физиологически-активные полимеры, для противоожоговой терапии, для шовных и перевязочных материалов [1].

Для решения этих задач применяют гидрогели. Особенно перспективны «разумные» гидрогели, изменяющие свой объем под воздействием внешних условий — при изменении pH, температуры, ионной силы и т.д. Такие гидрогели используются как транспортные формы лекарственных препаратов (ЛП), биологически-активных веществ (БАВ) и ферментов [1, 2, 3], например, при лечении раневых повреждений для ускорения регенерации кожного покрова.

Поскольку данные материалы предназначены для контакта с кровью, тканями и кожей человека, они не должны оказывать токсического, пирогенного, гемолитического действия, а также выделять мигрирующие вспомогательные химические вещества (мо-

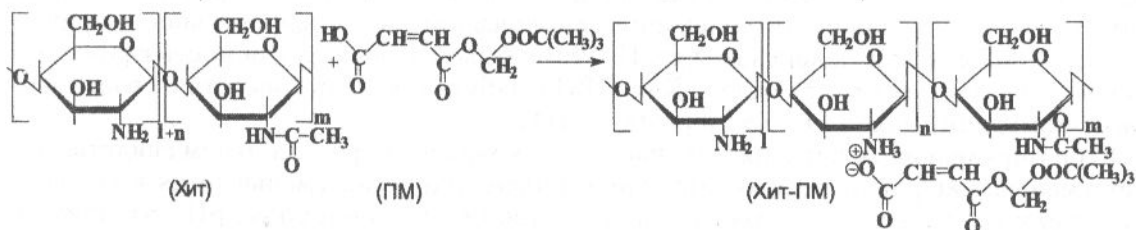
лекулы мономера, сшивающего агента, растворителя, инициатора и др.). Кроме того, они должны достаточно быстро биодеградировать или выводиться из организма, не образуя при этом токсических продуктов.

Вышеперечисленным требованиям отвечает ряд природных и синтетических полимеров, из которого можно выделить, соответственно, хитозан (Хит) и поливинилпирролидон (ПВП). Биополимер Хит обладает биосовместимостью, биодеградационностью, нетоксичностью, антибактериальной активностью, способностью проникать через плотный слой эпителия [5], что повышает потребность использования Хит для создания гидрогелей. В свою очередь, ПВП — гемосовместим, имеет высокую адсорбционную способность и склонность к комплексообразованию. Он может сорбировать лекарственные вещества и токсины, что используется в медицинской практике для пролонгированного действия лекарственных препаратов и выведения токсинов из организма человека [6].

В связи с этим, создание гидрогелей, содержащих фрагменты Хит и ПВП для использования в медицинских целях, а именно для лечения кожных повреждений различной природы является актуальным вопросом. При этом, важно подобрать водорастворимые инициаторы, сшивающие агенты и методы проведения трехмерной полимеризации для создания биосовместимых, гемосовместимых, биодеградационных, антибактериальных гелей, способных абсорбировать и выделять низкомолекулярные физиологически-активные вещества.

Гидрогели могут быть получены с использованием различных механизмов химического или физического формирования полимерного каркаса, за счет образования ковалентных, ионных, водородных связей или гидрофобной ассоциации фрагментов макромолекулярных цепей [5].

Целью данной работы является создание пероксидированного Хит и формирование на его основе полимерного каркаса гидрогеля, содержащего фрагменты Хит и ПВП. Нами был получен пероксидсодержащий хитозан (Хит-ПМ) с контролируемым количеством первично-третичных пероксидных фрагментов путем полимераналогичных реакций хитозана с трет-бутилпероксиметилловым эфиром бутендикарбоновой кислоты (ПМ) (схема). Хит-ПМ представляет собою соль, которая образуется при взаимодействии первичной аминогруппы звена Хит и карбоксильной группы ПМ. При этом происходит ионизация аминогрупп в составе макромолекулы и образование ионной связи с карбоксилатной группой ПМ.



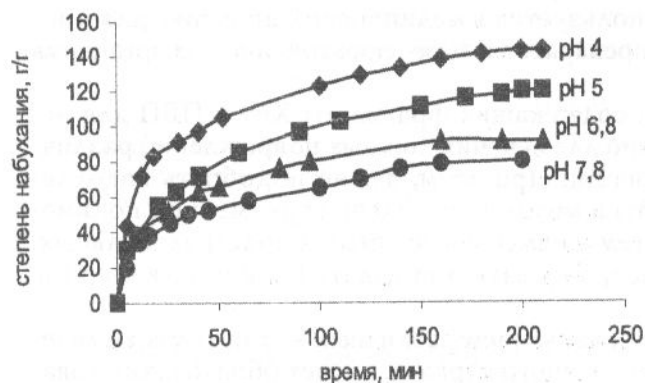
Синтез ПМ вели ацилированием трет-бутилпероксиметанола (ТБПМ) малеиновым ангидридом в присутствии пиридина по методике [7]

Введение в структуру Хит пероксидных групп позволило получить водорастворимые реакционноспособные производные со свойствами инициаторов, что дает возможность конструировать ковалентносшитые полимерные каркасы гидрогелей. Таким образом, ПМ использован в качестве модификатора, сообщающего хитозану водорастворимость и свойства инициатора, а также как сшивающий агент. При этом, для ковалентного сшивания каркаса геля не использованы сшивающие агенты, вызывающие токсическое действие на человеческий организм, что ограничивает применение таких гидрогелей в медицине [5].

Привитой сополимеризацией винилпирролидона (ВП) и пероксидированного Хит получены привитые блок-сополимеры, которые формируют рН-зависимые гидрогели. Процесс образования привитых сополимеров хитозан-поливинилпирролидон (Хит-ПВП)

и формирование полимерного каркаса гидрогеля инициируют радикалы, которые возникают в результате термического распада первично-третичных пероксидных групп в составе Хит-ПМ. При этом не происходит деструкция макромолекул Хит в отличие от действия пероксодисульфатов щелочных металлов [1, 2]. Для привитых сополимеров Хит-ПВП характерно ограниченное набухание в водных растворах. Очевидно, что структура полимерной матрицы гидрогеля Хит-ПВП представляет собой полимерную сетку, цепи которой сшитые ковалентными связями.

Наличие основных первичных аминогрупп в составе цепей Хит определяет зависимость набухания образцов Хит-ПВП от рН окружающей среды.



Кинетические кривые набухания образца гидрогеля в водном растворе при различных значениях рН

На рисунке представлены кинетические кривые набухания гидрогеля при различных рН раствора. Видно, что первый период набухания проходит с максимальной скоростью. Скорость набухания увеличивается при уменьшении значений рН. Очевидно, что аминогруппы Хит при низких рН ионизируются. Ионизация сопровождается сольватацией ионов и отталкиванием одноименно заряженных аммонийных групп, размещенных вдоль цепей Хит. Это приводит к тому, что макромолекулы удлиняются (вытягиваются), а сам образец гидрогеля увеличивается в объеме. Это способствует одновременному проникновению в

объем сетки сополимера Хит-ПВП большого количества молекул воды. В это время противоионы создают «распирающее» осмотическое давление в объеме гидрогеля, что также способствует набуханию [10].

Очевидно, что содержание основных аминогрупп макромолекул Хит и количество привитых цепей ПВП будет определять конформацию макромолекул сополимера в растворе и способность ионизироваться в кислых водных средах. Возрастание количества ПМ способствует увеличению концентрации инициирующих радикалов, которые образуются в результате гомолиза пероксидной связи. Это, в свою очередь, обуславливает как повышение скорости привитой полимеризации, так и эффективность прививки цепей ПВП к макромолекулам Хит. Поэтому была изучена способность гидрогелей на основе полученных сополимеров Хит-ПВП к набуханию в зависимости от соотношения мономера ВП, полимера Хит и реагента ПМ.

При определенном значении рН наступает коллапс гидрогеля, о чем свидетельствует уменьшение равновесного набухания, объем гидрогеля уменьшается и во внешнюю среду выделяется значительное количество несвязанной воды. рН коллапса зависит от состава сополимера, при этом увеличение содержания Хит в составе сополимера Хит-ПВП приводит к смещению рН коллапса в сторону меньших значений рН, что, очевидно, обусловлено увеличением количества основных аминогрупп. Вместе с тем, увеличение содержания гидрофильного ПВП в составе сополимера, приводит к возрастанию равновесной степени набухания (одно звено ПВП удерживает 2 молекулы воды [6]).

Также установлено, что равновесная степень набухания изменяется симбатно концентрации ПМ в реакционной смеси во время синтеза. Это можно объяснить тем, что с возрастанием количества фрагментов ПМ вдоль цепи Хит-ПМ возрастает эффективность прививки цепей ПВП, что изменяет природу Хит-ПВП. При этом, степень набухания гидрогеля Хит-ПВП в кислой среде тем больше, чем больше эффективность прививки ПВП к Хит.

Исследования антибактериальной активности сополимеров Хит-ПВП показали, что гидрогели на их основе полностью подавляют жизнедеятельность клеток бактериальной культуры *Sarcina flava* и бациллярной культуры *Bacillus cereus*.

Таким образом, синтезированы гидрогели на основе Хит и ВП которые могут быть использованы для контролируемого транспорта ЛП по механизму обратной связи. Показана возможность регулирования скорости набухания, равновесной степени набухания и рН коллапса путем изменения природы сополимера Хит-ПВП, а именно варьированием соотношения полимера Хит, мономера ВП и реагента ПМ. Кроме того, полученные гидрогели — рН-зависимые, что расширяет возможности регулирования скорости выделения предварительно иммобилизованных БАВ изменением значений рН внешней среды. Такие гидрогели могут использоваться для лечения ран и патологий, сопровождающихся изменением рН.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Раневое* покрытие на основе коллаген-хитозанового комплекса Пат.(19)RU(11)2254145(13)C1 / Большаков И.Н., Горбунов Н.С., Шамова Е.С. (RU): ГОУ ВПО КРАСГМА МИНЗДРАВА РОССИИ. № 2003130390/15; Заявл. 14.10.2003; опублик. 20.06.2005. 8 с.
2. *Robindra D. R., Nand A. V., Khurma J. R.* Swelling properties of chitosan hydrogels // *Int. J. Biol. Macromol.* 2003. V. 10. P. 153–157.
3. *Mincheva R., Manolova N., Sabov R., Kjurchiev G., Rashkov I.* Hydrogels from chitosan crosslinked with poly(ethylene glycol) diacid as bone regeneration materials // *e-Polymers.* 2004. № 058. P. 1–11.
4. *Лопатин В.В., Аскадский А.А.* Полиакриламидные гидрогели в медицине. — М.: Научный Мир. 2004. 264 с.
5. *Berger J., Reist M., Mayer J.M., Felt O., Peppas N.A., Gurny R.* Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2004. V. 57. P. 19–34.
6. *Сидельковская Ф.П.* Химия N-винилпирролидона и его полимеров.— М.: Наука, 1970. 150 с.
7. *Dickey F.H., Rust F.F., Vangban N.E.* Some t-butylhydroperoxide derivatives of aldehydes and ketones // *J. Am. Chem. Soc.* 1949. V. 71. № 4. P. 1432–1434.
8. *Chih-Chang Hsu, Trong-Ming Don, Wen-Yen Chin.* Synthesis of Chitosan-Modified Poly(methyl methacrylate) by Emulsion Polymerization // *Journal of Applied Polymer Science.* 2002. V. 86. P. 3047–3056.
9. *Sangamesh G. Kumbar, Kumaresh S. Soppimaith, Tejjaj M. Aminabhavi.* Synthesis and Characterization of Polyacrylamide-Grafted Chitosan Hydrogel Microspheres for the Controlled Release of Indomethacin // *Journal of Applied Polymer Science.* 2003. V. 87. P. 1525–1536.
10. *Филитова О.Е.* «Умные» полимерные гидрогели // *Природа.* 2005. № 8. С. 84–91.