

## ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

### ПОЛИМЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ С ГЕЛЯМИ НА ОСНОВЕ ПОЛИАКРИЛОИЛГЛИКОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

**Махкамов Музаффар Абдуганпорович**

*канд. хим. наук, Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека,  
100174, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Университетская, дом 4  
E-mail: [muz\\_m77@mail.ru](mailto:muz_m77@mail.ru)*

**Мухамедиев Мухтаржан Ганиевич**

*д-р хим. наук, профессор, Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека,  
100174, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Университетская, дом 4*

**Сапаров Санжар Юсупбоевич**

*преподаватель, Ташкентский химико-технологический институт,  
100011, Узбекистан, г. Ташкент, проспект Навои, дом 32*

### THE POLYMER COMPLEXES OF SOME DRUGS WITH GELS ON THE BASE OF POLYACRYLOILGLICOLE ACID

**Muzaffar Mahkamov**

*Candidate of Chemical Sciences, National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek,  
100174, Uzbekistan, Tashkent, Universitetskaja street, 4*

**Mukhtarjan Mukhamediev**

*Doctor of Chemical Sciences, Professor, National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek,  
100174, Uzbekistan, Tashkent, Universitetskaja street, 4*

**Sanjar Saparov**

*Lecturer, Tashkent Chemical-Technological Institute,  
100011, Uzbekistan, Tashkent, Navoi Avenue, 32*

#### АННОТАЦИЯ

Получены полимерные комплексы метиленового синего и фурацилина с гелями на основе полиакрилоилгликолевой кислоты методом сорбции из водных растворов. Рассчитаны основные параметры сорбции с помощью уравнения Ленгмюра – Клотца. Изучена десорбция метиленового синего из полученных полимерных комплексов. Установлено, что высвобождение метиленового синего из полимерной матрицы протекает довольно длительное время и зависит от pH и ионной силы среды. Это указывает на принципиальную возможность использования гелей на основе полиакрилоилгликолевой кислоты в качестве полимерной матрицы для создания макромолекулярных терапевтических систем, пролонгирующих действия лекарственных веществ.

#### ABSTRACT

Polymer complexes of methylene blue and phuracyline with gels on the base polyacryloilglycole acid have been obtained by sorption method from water solution. The base parameters of sorption were calculated with using of equation Lengmur-Klotz. Desorption of methylene blue from obtained polymer complexes was investigated. It was determined that releasing of methylene blue from polymer matrix was carried out long time and was depended on pH and ionic strange of medium. These facts have indicated principle ability of using of gels on the base of polyacryloile aced as polymer matrix for construction of macromolecular therapeutic systems prolonged of action of medicine substances.

**Ключевые слова:** полиакрилоилгликолевая кислота, гидрогель, лекарственное вещество, метиленовый синий, фурацилин, сорбция, полимерный комплекс, десорбция, пролонгация.

**Keywords:** polyacryloilglycole acid, hydrogel, medicine substances, methylene blue, sorption, polymer complex, desorption, prolongation.

### Введение

Интерес к лекарственным препаратам на полимерной основе обусловлен возможностью разработки различных транспортных форм для контролируемой доставки лекарственных веществ (ЛВ) в организм. Полимерная основа терапевтических системы также пролонгирует действие ЛВ, дозирует его поступление в организм, что позволяет в значительной степени избегать побочных эффектов и т.д. [1; 3; 4; 5; 7]. При этом к полимерам, используемым как основы терапевтических систем, предъявляются, естественно, очень жесткие требования. Особое внимание уделяется биоинертности, а также токсикологическим свойствам полимеров. Ранее авторами работы [6] были получены искусственные полимеры на основе природных оксикислот – полиакрилоилгликолевая (ПАГК) и полиметакрилоилгликолевая кислоты (ПМАГК). Исследование медико-биологических свойств данных полимеров в опытах на белых мышах и крысах при внутрижелудочном и наружном способе применения показало, что гидрогели на основе данных полимеров при их внутрижелудочном и накожном применении относятся к малотоксичным веществам IV класса. Поэтому представляет интерес изучение взаимодействия ПАГК и ПМАГК с различными ЛВ для определения возможности их использования в качестве основы для макромолекулярных терапевтических систем.

Целью данной работы было получение полимерных комплексов (ПК) метиленового синего (МС) и фурацилина (Фр) со сшитыми полимерами на основе ПАГК, определение параметров комплексообразования и изучение десорбции ЛВ из полученных ПК.

### Методы и материалы

Синтез акрилоилгликолевой кислоты (АГК) осуществляли ацилированием гликолевой кислоты хлорангидридом метакриловой кислоты по методике [2]. Сшивающий агент (СА) – N,N'-метилен-бисакриламид (N,N'-МБАА, BDH Chemical Ltd, Англия), использовали марку «ч». Метиленовый синий (МС) – антисептик, использовали фармацевтическую субстанцию. Фурацилин (Фр) – антисептическое и противомикробное средство местного действия, использовали фармацевтическую субстанцию.

Полимерные гели (ПГ) на основе АГК получали полимеризацией данного мономера в водном растворе в присутствии СА. В качестве инициатора реакции полимеризации использовали динитрил-азоизомасляную кислоту. Реакцию проводили при 333К в течение 24 часов. Полученные ПГ очищали от остатков мономера многократным промыванием в колонке дистиллированной водой и сушили при температуре 318К до постоянной массы.

Сорбцию лекарственных веществ ПГ из водных растворов и их десорбцию из ПК изучали спектрофотометрическим методом. Оптическую плотность водных растворов лекарственных веществ (D) определяли с помощью спектрофотометра СФ-46 при длине волны: для МС при 490 нм, для Фр при 400 нм.

### Полученные результаты и их обсуждение

Комплексы ЛВ с ПГ получают в основном двумя способами: введением ЛВ в водный раствор мономера с последующей полимеризацией и сорбцией ЛВ из раствора гелем. Для получения комплексов МС и Фр с ПГ нами был использован метод, основанный на сорбции ЛВ из водных растворов. Количество сорбируемого ЛВ гелем определяли по калибровочным кривым зависимости оптической плотности среды от концентрации водных растворов ЛВ (рис.1).

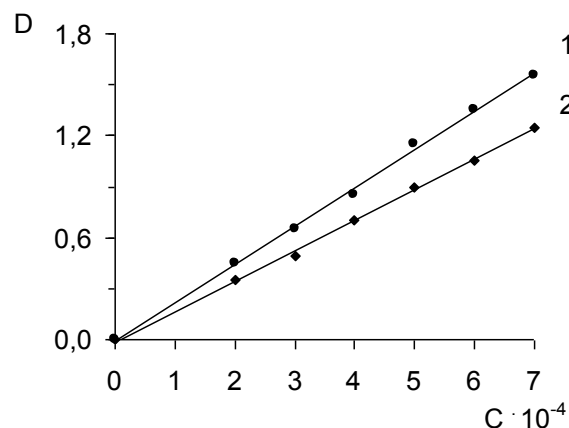


Рисунок 1. Зависимость оптической плотности растворов МС (1) и Фр (2) от концентрации

Как видно из рис.1, зависимость оптической плотности от концентраций для МС и Фр имеет прямолинейный характер, который позволяет определять концентрацию данных ЛВ спектрофотометрическим методом.

Сорбцию ЛВ гидрогелями изучали на равновесно набухших в воде ПГ, в статических условиях. На рис.2 приведены изотермы адсорбции МС и Фр гидрогелями.

Из рис.2 видно, что адсорбция ЛВ гелями протекает в мягких условиях с различной скоростью в зависимости от основности функциональных групп ЛВ и их концентраций в растворе. Сорбция МС из водных растворов ПГ протекает в течение 5-6 часов. Фр является более слабым основанием по сравнению с МС, поэтому его сорбция ПГ протекает более длительное время, и равновесие в системе наступает в течение 10-12 часов. Также видно, что с увеличением концентрации ЛВ в растворе их сорбция также увеличивается. Как известно, связывание малых молекул с полимерными звеньями можно описать уравнением типа изотермы Ленгмюра – Клотца:

$$1/r=1/n+1/K_{св}n \cdot 1/C,$$

где  $K_{св}$  – константа связывания низкомолекулярного вещества с 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 рис.3 представлены изотермы адсорбции МС и Фр гелями в координатах Клотца.

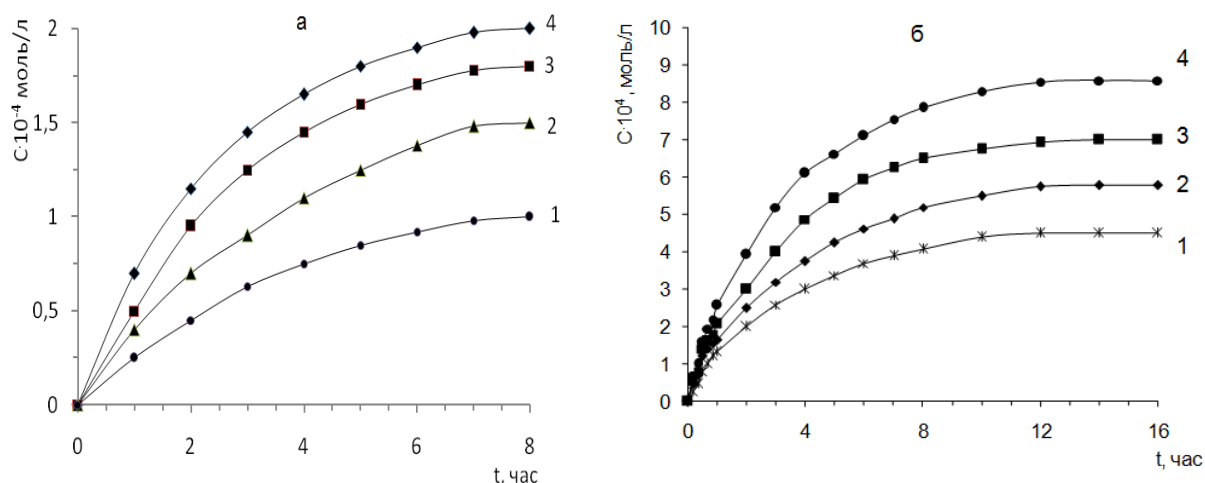


Рисунок 2. Кинетика сорбции МС (а) и Фр (б) ПГ из водных растворов при 293К.  
1, 2, 3, 4 – концентрация МС и Фр в растворе соответственно 2, 3, 4, 5 · 10<sup>-4</sup> моль/л

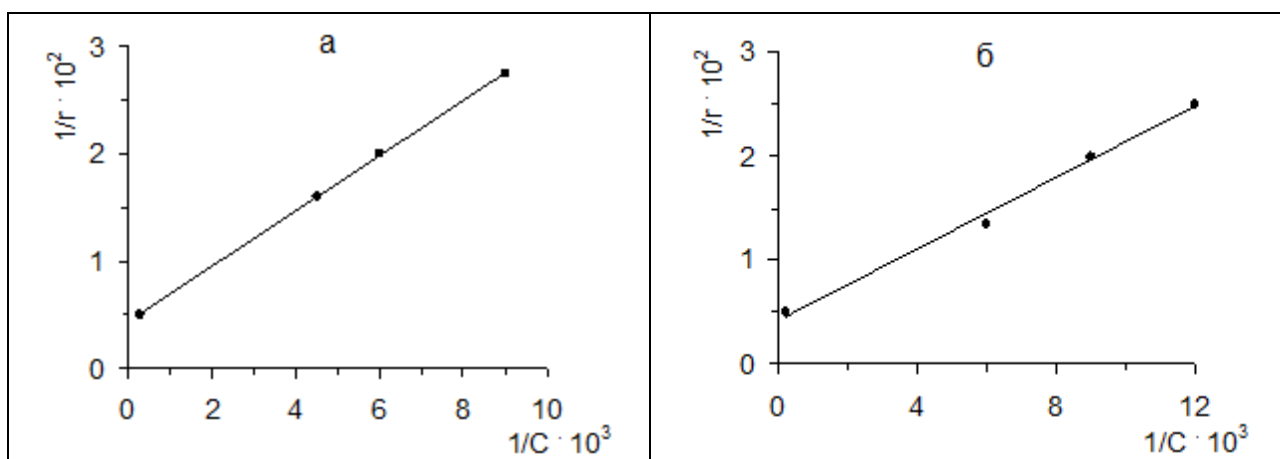


Рисунок 3. Изотермы связывания МС (а) и Фр (б) ПГ в координатах Клотца при 293К

Из рис.3 видно, что зависимости  $1/g$  от  $1/C$  для изученных систем имеют прямолинейный характер, что позволяет рассчитать значения  $K_{св}$  и  $n$  с помощью уравнения Ленгмюра – Клотца. Поэтому данные, полученные при исследовании адсорбции ЛВ из растворов при 293, 298 и 303К, были обработаны с помощью этого уравнения, расчетные значения  $K_{св}$  и  $n$  приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Значения  $K_{св}$  и  $n$  полученные при сорбции МС и Фр из водных растворов ПГ на основе ПАГК

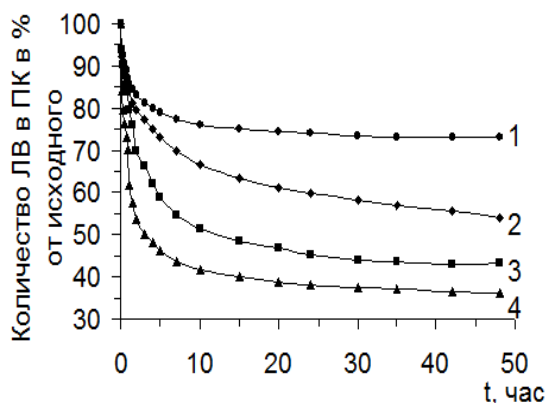
Т, К	Метиленовый синий		Фурацилин	
	n	$K_{св} \cdot 10^2$	n	$K_{св} \cdot 10^2$
293	0,41	0,26	0,56	0,32
298	0,64	1,11	0,79	1,35
303	0,72	1,25	0,91	1,48

Как видно из таблицы 1, с повышением температуры число связанных участков полимера увеличивается, в то же время увеличиваются и значения  $K_{св}$  низкомолекулярного вещества с одним активным центром полимера. Это показывает, что сорбция ЛВ из растворов ПГ имеет химический характер.

Известно, что при создании макромолекулярных терапевтических систем большое значение имеет исследование закономерностей высвобождения ЛВ из полимерной матрицы. Это необходимо, с одной стороны, для оценки степени пролонгации, а с другой

стороны, для регулирования состава макротерапевтической системы. Поэтому была исследована кинетика высвобождения МС из ПК статическим методом при 298К.

Динамику высвобождения МС из ПК изучали в воде и средах, моделирующих биологические: физиологический раствор и растворы, рН которых равны 1,5 (соответствует рН желудочного сока) и 7,2 (соответствует рН кишечника). График динамики приведен на рис.5.



**Рисунок 4. Динамика высвобождения МС из ПК в различных средах**

*1,2,3,4 – различные среды, соответственно pH= 7,2, дис. вода, физ. раствор, pH= 1,5.*

Из рис.5 видно, что десорбция МС из ПК зависит от среды раствора. Самое большое количество МС высвобождается в кислых средах, что можно объяс-

нить разрушением ПК вследствие смещения равновесия при комплексообразовании в обратную сторону и подавлением диссоциации поликислоты в кислых средах. На начальных стадиях процесса из ПК в раствор выделяется большое количество МС, далее выделение МС постепенно замедляется. Как видно из рис.5, процесс десорбции протекает довольно длительное время, что свидетельствует о пролонгации МС в гелях.

Таким образом, получены полимерные комплексы МС и Фр с гелями на основе ПАГК методом сорбции из водных растворов. При этом было обнаружено, что повышение температуры приводит к увеличению сорбции ЛВ гелями, которое указывает на химический характер комплексообразования. Изучением десорбции МС из ПК установлено, что высвобождение данного ЛВ из полимерной матрицы протекает довольно длительное время и зависит от pH и ионной силы среды. Это показывает принципиальную возможность использования ПГ на основе ПАГК в качестве полимерной матрицы для создания макромолекулярных терапевтических систем, пролонгирующих действия ЛВ.

#### Список литературы:

1. Кириш Ю.Э. Лекарственные композиции пролонгированного действия на полимерной основе: состав, строение и формы применения (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. – Москва. – 1985. – Т. 19. – № 9. – С. 1105–1111.
2. К синтезу ненасыщенных производных природных оксикислот / М. А. Махкамов М.А. [и др.] // Химия природных соединений. – Ташкент, 2001. – Спец. вып. – С.8–9.
3. Лившиц В.С., Курганов Б.И. Принципы создания полимерных систем с саморегулируемым высвобождением лекарственных веществ // Химико-фармацевтический журнал. – Москва. – 1998. – № 2. – С.150–154.
4. Полимерные гидрогели в фармацевтике: физико-химические аспекты. Сулейменов И.Э. [и др.] ; под ред. Панарина Ф.Е. – Алматы – Санкт-Петербург. – 2004. – 210 с.
5. Полимерные системы для контролируемого выделения биологически активных соединений / Л.И. Валуев [и др.] // Успехи биологической химии. – Москва. – 2003. – Т.43. – С.307–328.
6. Синтез и исследование гидрогелей полиакрилоилгликолевой кислоты / Мусаев У.Н. [и др.] // Наука о полимерах XX века : тез. докл. Четвертой Всероссийской Каргинской конф. – М.: МГУ. – 2007. – С.196.
7. Omidian H., Rocca J.G., Park K. Advances in superporous hydrogels// Journal of Controlled Release. – London. – 2005. – V.102. – №1. – P.3–12.