

УДК 54.052

DOI: 10.17223/24135542/19/1

А.А. Черкасов, А.А. Чернышев, Д.Н. Лыткина, И.А. Курзина

*Национальный исследовательский Томский государственный университет
(г. Томск, Россия)*

Получение и исследование свойств гидрогелей состава: поливиниловый спирт – альгинат натрия

Альгинат натрия (АН) благодаря своим свойствам, включая его способность образовывать чувствительные к pH гидрогели, является перспективным материалом в качестве потенциальной платформы для систем адресной доставки в кишечник. Однако системы на основе чистого альгината натрия имеют серьезные недостатки. Во-первых, это просачивание веществ во время образования геля из-за длительного времени погружения, что уменьшает эффективность инкапсуляции, во-вторых, слишком быстрое высвобождение лекарственных препаратов из матриц. Создание систем доставки лекарств на основе смесей альгината натрия и поливинилового спирта (ПВС) может помочь решить эти проблемы. Гидрогели на основе смеси поливинилового спирта и альгината натрия могут иметь большой потенциал для использования в качестве функциональных биоматериалов, поэтому изучение влияния способа приготовления и состава смеси на свойства полученных материалов является актуальной задачей. В работе были получены гидрогели из смеси ПВС / АН с различным содержанием АН. Образцы получали в два этапа: сначала смесь водных растворов ПВС / АН подвергали нескольким циклам замораживания–оттаивания для физического сшивания цепей ПВС с образованием криогеля, а затем в матрице полученного криогеля ПВС осуществляли сшивание цепей АН ионами кальция для образования взаимопроникающих сетей из ПВС и АН.

В работе исследованы свойства набухания полученных гидрогелей ПВС / АН методом измерения коэффициента набухания предварительно высушенных образцов гидрогелей при различном времени погружения в дистиллированную воду при 37°C. Также изучен процесс высвобождения модельного соединения (хлорамфеникола) из полимерных матриц ПВС / АН. Все образцы имели сходную тенденцию к набуханию, а увеличение содержания поливинилового спирта в смеси приводило к увеличению константы равновесного набухания смеси. Высвобождение хлорамфеникола в буферном растворе с pH 7,4 оказалось гораздо выше, чем в растворе с pH 1,2, а с увеличением содержания ПВС в смеси скорость высвобождения лекарственного вещества уменьшалась.

Ключевые слова: система доставки лекарств, гидрогели, набухание, альгинат натрия.

Введение

Гидрогели способны набухать в воде и формировать нерастворимую трехмерную пространственную структуру, которая находится в равновесии с водой [1]. Синтетические гидрогели как материалы, предназначенные для использования в медицине, имеют оптимальные механические свойства,

некоторые же природные гидрогели обладают рядом уникальных свойств, например хитозан проявляет антибактериальную активность. Из этого следует, что смешение синтетических и природных полимеров для получения новых гидрогелиевых материалов может послужить решением проблемы отсутствия у многих гидрогелиевых биоматериалов желаемых функциональных свойств.

Поливиниловый спирт (ПВС) – водорастворимый синтетический полимер – образует стабильный и кристаллизующийся гидрогель методом замораживания–оттаивания. Гидрогель ПВС обладает высокой механической прочностью, биосовместимостью, имеет вязкоупругую природу, нетоксичен, экономичен. В настоящее время гидрогели ПВС используют в биомедицине в качестве материалов для перевязки ран, как системы контролируемого высвобождения лекарств [2], в тканевой инженерии как материалы для создания искусственных органов, например хрящей [3–4].

Альгинат натрия (АН) – линейный полисахарид, состоящий из 1,4-связанной β -D-маннурановой кислоты и остатков α -L-гулурановой кислоты в различных пропорциях в зависимости от его водорослевого или бактериального происхождения [5]. Альгинат натрия растворим в водном растворе и образует стабильные гели при комнатной температуре в присутствии некоторых двухвалентных катионов (например, Ba^{2+} , Ca^{2+}), которые могут образовывать комплекс с карбоксильными группами остатков α -L-гулурановой кислоты в тетраденатной структуре, затем образуя egg-boxmodel [6]. Альгинат натрия, сшитый ионами кальция, обладает превосходными свойствами и широко используется в биомедицине как материал каркаса для тканевой инженерии из-за структурного сходства с естественным внеклеточным матриксом. Альгинат натрия может управлять клеточной адгезией клеток, ростом и образованием новой ткани в трехмерной структуре при имплантации как животным, так и людям в сочетании с различными клетками. Кроме того, гидрогель альгината натрия полезен для заживления ран, поэтому его использовали в качестве гемостатического перевязочного материала. Сообщается, что альгинат натрия нетоксичен и биоразлагаем при пероральном введении, его гидрогель сжимается при pH 1,2 (желудочная среда) и набухает при pH 7,4 (кишечная среда), подходит для доставки лекарств через кишечник [7].

Цель работы – получение и исследование свойств гидрогеля состава: поливиниловый спирт – альгинат натрия.

Экспериментальная часть

Для оценки влияния состава смеси на характеристику набухания были приготовлены следующие смеси гидрогелей: ПВС и АН 5 мас. % приготовлены путем растворения порошковых материалов в дистиллированной воде при 95°C для ПВС и при 20°C для АН при постоянном перемешивании в течение 6 ч. Затем полученные растворы смешивали в массовом соотношении (ПВС/АН) 75/25, 50/50 и 25/75 при перемешивании в течение 6 ч.

Раствор смеси выливали в форму и проводили 4 цикла замораживания при -23°C в течение 12 ч и оттаивания при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь сшитых гидрогелей погружали в водный раствор CaCl_2 5 мас. % для сшивания АН, в результате чего были получены гидрогели ПВС / АН. После этого образцы высушивали при температуре 60°C в течение 24 ч. Состав образцов приведен в табл. 1.

Таблица 1

Состав композиционных материалов на основе поливинилового спирта и альгината натрия

Образец	1	2	3
Содержание 5%-ного раствора ПВС в исходной смеси, мас. %	75	50	25
Содержание 5%-ного раствора АН в исходной смеси, мас. %	25	50	75

Таблица 2

Соотношение компонентов в гранулах

Образец	Альгинат натрия, г	ПВС, г	Вода, мл	Хлорамфеникол, г
50% АН	4	4	100	0,75
33% АН	2,67	5,33		
25% АН	2	6		

Для исследования высвобождения модельного соединения (хлорамфеникол) получали гранулы по следующей методике. Сначала готовили раствор поливинилового спирта путем растворения порошка ПВС в дистиллированной воде при температуре 96°C . После тщательного перемешивания дали раствору остыть при комнатной температуре. Затем к раствору ПВС добавили навеску ХФ, тщательно перемешали и добавили четко измеренное количество АН. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем помещали ее в шприц и по каплям продавливали в 5 мас. %-ный раствор хлорида кальция при постоянном перемешивании. После завершения экструзии перемешивание продолжали в течение 10 мин, гранулы дважды промывали дистиллированной водой и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 60°C в течение 12 ч. Состав гранул приведен в табл. 2.

Результаты

Исследование свойств набухания полимеров проводили в дистиллированной воде при 37°C . Через определенные промежутки времени, образцы вынимали, промокали фильтровальной бумагой для поглощения избытка воды на поверхности и взвешивали. Коэффициент набухания (г/г) определяли по следующему уравнению:

$$\text{Коэффициент набухания (КН)} = \frac{W_t - W_0}{W_0},$$

где W_0 – масса высушенного образца, W_t – масса набухших гидрогелей в момент времени t .

На рис.1. показано, что все образцы имеют схожую тенденцию к набуханию. Коэффициент набухания быстро увеличивается в первые 8 ч, после

чего значение устанавливалось и практически не изменялось. Коэффициент набухания быстрее всего растет у образца 1 с 25% АН. Известно, что повышенная плотность сшивки приведет к более компактной сетевой структуре и меньшему пространству в полимерной матрице для размещения воды. Таким образом, коэффициент набухания отрицательно связан с плотностью сшивки. Однако, поскольку ПВС является более гидрофильным, чем АН, соотношение равновесного набухания гидрогелей смеси ПВС/АН будет увеличиваться с увеличением содержания ПВС в гидрогелях.

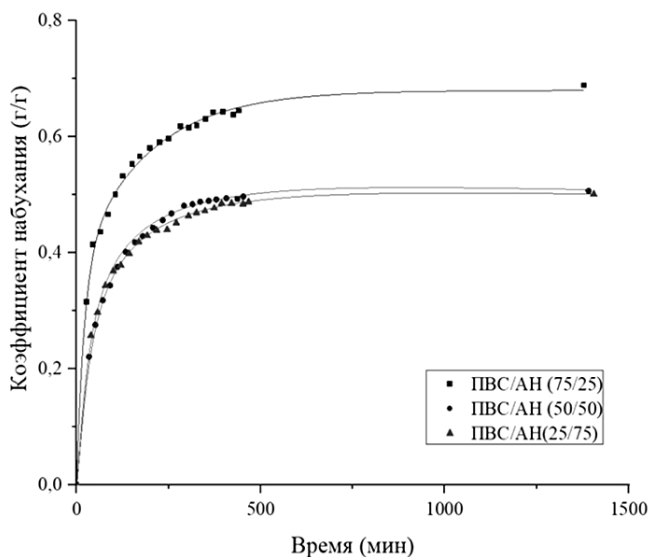


Рис. 1. Коэффициент набухания гидрогелей смеси ПВС/АН в дистиллированной воде при 37°C

Для получения профилей высвобождения ХФ навески образцов 0,5 г помещали в растворы, моделирующие желудочно-кишечный тракт (рис. 2): сначала на 2 ч в буферный раствор pH 1,2, что соответствует кислотности желудка, при 37°C, после чего гранулы вынимали и помещали в раствор фосфатного буфера pH 7,4, что соответствует кислотности кишечника. Определение концентрации проводили методом УФ-спектрофотометрии.

При помещении гранул в буферный раствор с pH 1,2 наблюдали, что высвобождения лекарственного вещества практически не происходит. При переносе гранул в раствор с pH 7,4 наблюдали резкий рост скорости высвобождения лекарственного вещества. Это свидетельствует о том, что данная система является pH-специфичной, поскольку большая часть групп $-\text{COO}^-$ альгината натрия в буфере с pH 1,2 превращается в $-\text{COOH}$. Водородная связь между $-\text{COOH}$ и АН приводит к взаимодействиям АН-АН, которые преобладают над взаимодействиями АН-вода. Когда pH увеличивается, степень набухания гранул тоже увеличивается, $-\text{COOH}$ -группы ионизируются и превращаются в $-\text{COO}^-$ что облегчает набухание. Грану-

лы, состоящие только из АН, сшитого Ca^{2+} , демонстрируют наибольшую скорость высвобождения ХФ.

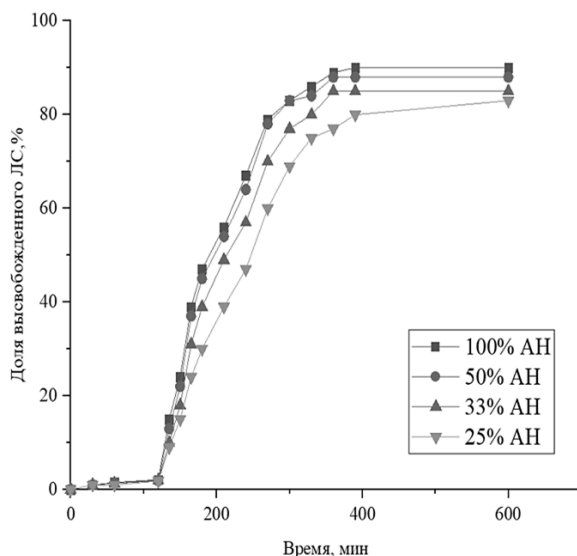


Рис. 2. Кривые высвобождения хлорамфеникола из полимерных гранул

Таблица 3

Практический выход ХФ

Образец	100% АН	50% АН	33% АН	25% АН
Выход ХФ, %	90	88	85	83

При добавлении ПВС наблюдали снижение скорости высвобождения ХФ, что связано с образованием водородных связей при физическом сшивании ПВС. Физическое сшивание ПВС также препятствует деградации и растворению АН и способствует контролируемому высвобождению лекарственного вещества за счет контролируемого набухания и разложения. Практический выход ХФ представлен в табл. 3.

Заключение

Посредством криообработки раствора ПВС/АН с последующей сшивкой Ca^{2+} получены гидрогели смеси ПВС/АН, подходящие для использования в качестве биосовместимых материалов. При исследовании коэффициента набухания была выявлена его отрицательная связь с плотностью сшивки; наибольший коэффициент набухания имеет материал 1, содержащий 25% АН. Высвобождение хлорамфеникола в буферном растворе pH 7,4 гораздо выше, чем в растворе с pH 1,2; это указывает на то, что выбранная система является контролируемой и может быть использована в качестве системы адресной доставки в кишечник. С увеличением ПВС в полимерной матрице скорость высвобождения лекарственного вещества

уменьшается, что, в свою очередь, может быть полезным для пролонгированной доставки лекарственного вещества в кишечник.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования (проект № 0721-2020-0037).

Литература

1. Rosiak J.M., Yoshii F. Hydrogels and their medical applications // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. 1999. V. 151, № 1-4. P. 56–64.
2. Hassan C.M., Stewart J.E., Peppas N.A. Diffusional characteristics of freeze/thawed poly (vinyl alcohol) hydrogels: applications to protein controlled release from multilaminate devices // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2000. V. 49, № 2. P. 161–165.
3. Bodugoz-Senturk H. et al. Poly (vinyl alcohol)–acrylamide hydrogels as load-bearing cartilage substitute // Biomaterials. 2009. V. 30, № 4. P. 589–596.
4. Zheng Y. et al. Studies of poly (vinyl alcohol)/hydroxylapatite hydrogels compounds for cartilage implantation // Journal of Biomedical Engineering. 2003. V. 20, № 3. P. 401–403.
5. Martinsen A. et al. Alginate as immobilization material: I. Correlation between chemical and physical properties of alginate gel beads // Biotechnology and Bioengineering. 1989. V. 33, № 1. P. 79–89.
6. Grant G.T. et al. Biological interactions between polysaccharides and divalent cations: the egg-box model // FEBS Letters. 1973. V. 32, № 1. P. 195–198.
7. George M., Abraham T.E. pH sensitive alginate–guar gum hydrogel for the controlled delivery of protein drugs // International journal of pharmaceutics. 2007. V. 335, № 1-2. P. 123–129.

Информация об авторах:

Черкасов Александр Алексеевич, студент Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: alekscherkasov96@gmail.com

Чернышев Артем Алексеевич, лаборант Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: artem10_20@mail.ru

Лыткина Дарья Николаевна, инженер Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: darya-lytkina@yandex.ru

Курзина Ирина Александровна, д-р физ.-мат. наук, доцент, профессор кафедры физической и коллоидной химии Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: kurzina99@mail.ru

Tomsk State University Journal of Chemistry, 2020, 19, 6–13. DOI: 10.17223/24135542/19/1

A.A. Cherkasov, A.A. Chernyshev, D.N. Lytkina, I.A. Kurzina

National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia)

Obtaining and studying the properties of a polyvinyl alcohol/sodium alginate hydrogels

Sodium alginate (SA), due to its properties, including its ability to form pH-sensitive hydrogels, is a promising material as a potential platform for gut targeted

delivery systems. However, pure sodium alginate systems have serious drawbacks. Firstly, this is the leakage of substances during the formation of the gel due to the long immersion time, which reduces the efficiency of encapsulation and secondly, the drug is released from the matrix too quickly. The development of drug delivery systems based on mixtures of sodium alginate and polyvinyl alcohol (PVA) can help solve these problems. Hydrogels based on a mixture of polyvinyl alcohol and sodium alginate can have great potential for use as functional biomaterials, therefore, studying the effect of the preparation method and mixture composition on the properties of the obtained materials is an urgent task. In this paper, hydrogels were obtained from a PVA/SA mixture with different SA content. The samples were obtained in two stages: first, a mixture of aqueous solutions of PVA/SA was subjected to several freeze-thaw cycles to physically crosslink the PVA chains to form a cryogel, and then in the matrix of the obtained PVA cryogel, the SA chains were crosslinked with calcium ions to form interpenetrating networks of PVA and SA. We investigated the swelling properties of the obtained PVA/SA hydrogels by measuring the swelling coefficient of pre-dried hydrogel samples at different times of immersion in distilled water at 37°C. All samples had a similar tendency to swelling, and an increase in the content of polyvinyl alcohol in the mixture led to an increase in the equilibrium swelling constant of the mixture.

In paper, the properties of the obtained PVA / AN hydrogels were investigated by measuring the swelling parameters of the tested hydrogel samples at different times of immersion in distilled water at 37 ° C. The process of release of a model compound (chloramphenicol) from PVA / AN polymer matrices was also studied. All samples had a similar tendency to swelling; an increase in the amount of polyvinyl alcohol in the mixture led to an increase in the equilibrium swelling constant of the mixture. The release of chloramphenicol in the pH 7.4 buffer solution was much higher than in the pH 1.2 solution, and with an increase in the PVA content in the mixture, the drug release rate decreased.

Keywords: *drug delivery system, hydrogels, swelling, sodium alginate.*

References

1. Rosiak J.M., Yoshii F. Hydrogels and their medical applications // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. 1999. V. 151, № 1-4. P. 56–64.
2. Hassan C.M., Stewart J.E., Peppas N.A. Diffusional characteristics of freeze/thawed poly (vinyl alcohol) hydrogels: applications to protein controlled release from multilaminate devices // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2000. V. 49, № 2. P. 161–165.
3. Bodugoz-Senturk H. et al. Poly (vinyl alcohol)–acrylamide hydrogels as load-bearing cartilage substitute // Biomaterials. 2009. V. 30, № 4. P. 589–596.
4. Zheng Y. et al. Studies of poly (vinyl alcohol)/hydroxylapatite hydrogels compounds for cartilage implantation // Journal of Biomedical Engineering. 2003. V. 20, № 3. P. 401–403.
5. Martinsen A. et al. Alginate as immobilization material: I. Correlation between chemical and physical properties of alginate gel beads // Biotechnology and Bioengineering. 1989. V. 33, № 1. P. 79–89.
6. Grant G.T. et al. Biological interactions between polysaccharides and divalent cations: the egg-box model // FEBS Letters. 1973. V. 32, № 1. P. 195–198.
7. George M., Abraham T.E. pH sensitive alginate–guar gum hydrogel for the controlled delivery of protein drugs // International journal of pharmaceutics. 2007. V. 335, № 1-2. P. 123–129.

Information about the authors:

Cherkasov Alexander Alekseevich, student, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: alekscherkasov96@gmail.com

Chernyshev Artem Alekseevich, laboratory assistant, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: artem10_20@mail.ru

Lytkina Daria Nikolaevna, engineer, National Research Tomsk State University, (Tomsk, Russia). E-mail: darya-lytkina@yandex.ru

Kurzina Irina Aleksandrovna, Dr. of Physics and Mathematics, Professor, Department of Physical and Colloidal Chemistry, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: kurzina99@mail.ru