

Структурно-морфологические и функциональные свойства пленок полимераналогов (ко)поливинилсукцинатов

Structural, morphological and functional properties of films polymer analogues of (co)polyvinylsuccinates

Л.И. ШАЛЬНОВА, Н.А. ЛАВРОВ

L.I. SHAL'NOVA, N.A. LAVROV

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), г. Санкт-Петербург, Россия
St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, Russia
Ina@lti-gti.ru

Представлены результаты исследования особенностей структуры и связанных с ними физико-химических характеристик пленок на основе сополимеров *n*-бутилакрилата с N-винилсукцинаминовой кислотой (натриевой солью), в том числе содержащих биоактивные субстанции (БАС), и влияния их на длительность выделения БАС в зависимости от химического строения и состава сополимера, условий формирования пленок, природы введенного БАС, среды контакта и высвобождения БАС.

Ключевые слова: сополимеры *n*-бутилакрилата, N-винилсукцинаминовой кислоты, пленки, структура, физико-химические характеристики, биоактивные субстанции, длительность выделения

The results of a study of the structural features and associated physicochemical characteristics of films based on copolymers of *n*-butyl acrylate with N-vinylsuccinic acid (sodium salt), including those containing bioactive substances (BAS), and their influence on the duration of BAS release depending on chemical structure and composition of the copolymer, film formation conditions, the nature of the introduced BAS, contact medium and release of BAS are presented.

Keywords: copolymers of *n*-butyl acrylate, N-vinylsuccinic acid, films, structure, physicochemical characteristics, bioactive substances, release duration

DOI: 10.35164/0554-2901-2024-03-11-14

Пленочные материалы применяют в различных областях. Гидрофильные и гелеобразующие композиции на основе пленкообразующих полимеров используются в фармацевтике в качестве изолирующих и лечебных перевязочных средств, для обеспечения пролонгированного высвобождения и введения биологически активных субстанций (БАС) – лекарственных веществ – трансдермальным, сублингвальным и другим способом [1–7]. Наиболее часто в качестве пленкообразующей основы фармацевтических средств выбирают (ко)полимеры поливинилового спирта и полиакрилаты различного состава [3–7].

На функциональные свойства трансдермальных полимерных систем влияет не только химическая природа полимера и введенных биоактивных соединений, но и морфологические особенности структуры пленочной формы в зависимости от условий процесса пленкообразования [7–11].

В настоящей работе представлены результаты исследования особенностей структуры и связанных с ней физико-химических характеристик пленок на основе сополимеров *n*-бутилакрилата и N-винилсукцинаминовой кислоты – натриевой соли (БА-ВСАК (Na)), содержащих биологически активные субстанции, а также влияния структурных характеристик пленок на длительность выделения БАС в зависимости от химического строения и состава сополимера, условий формирования пленок, природы введенного БАС, среды контакта пленок и выведения БАС.

Экспериментальная часть

Для получения пленок использовали полимераналоги сополимера *n*-бутилакрилата с N-винилсукцинимидом – сополимеры *n*-бутилакрилата с N-винилсукцинаминовой кислотой в виде соли натрия (БА-ВСАК(На)), синтезированные по разработанному методу [12]. Пленки изготавливали методом полива из растворов.

Сополимеры БА-ВСАК(На) растворяли при (25±2)°C в бинарных растворителях вода-этанол и вода-ацетон при различных соотношениях объемов сорастворителей в зависимости от состава сополимера, аналогично соотношению мольного содержания

звеньев БА и ВСАК(На). Для сополимеров с содержанием звеньев ВСАК(На) 30% мол. использовали растворы с объемным соотношением вода:сорастворитель 3:7. Для сополимеров с содержанием ВСАК(На) 38 и 45% мол. соотношение компонентов бинарных растворителей составляло 2:3. Концентрация сополимера в водно-спиртовых растворах составляла 1% масс., в водно-ацетоновых – 1,5% масс. Вода является избирательным растворителем ионогенных звеньев ВСАК(На), ацетон и этанол являются солюбилизаторами для звеньев *n*-бутилакрилата.

Пленки, содержащие БАС, получали из совместных водно-спиртовых растворов БАС и сополимеров. Содержание тримекайна гидрохлорида и анестезина в растворах и пленках соответствовало соотношению 0,1 г анестетика на 1 г сополимера, а для диоксицина – 0,01 г БАС на 1 г сополимера. Предварительно готовили раствор БАС с определенной концентрацией, а затем растворяли в нем сополимер. Перед отливкой пленок раствор фильтровали через безворсовый фильтр.

Пленки формировали при температуре (25±2)°C, влажности воздуха 45% и досушивали при (25±2)°C / 665 Па до постоянной массы. Толщина исследованных пленок составляла (100±5) мкм, площадь – (1,5±0,2) см². Каждую экспериментальную пленку взвешивали. При отливке пленок в качестве подложки использовали лавсановую пленку.

Микрофотографии структуры пленок получали со стороны подложки с применением сканирующего электронного микроскопа РЭМП-6 при увеличении 2000. Анализ структуры пленок, содержащих БАС, проводили при одинаковом соотношении масс сополимера и БАС в образцах: 0,01 г БАС на 1 г сополимера.

Влагопоглощение пленок определяли объемным методом с использованием прибора Догадкина [13].

Длительность высвобождения БАС из пленок определяли в дистиллированной воде или в 0,9% растворе NaCl (физиологический раствор). Количество выделившегося в водную среду БАС находили с использованием УФ-спектрометра SHIMADZU

UV-1800 (Япония). В воде определяли тримекаин гидрохлорид при длине волны $\lambda = 240$ нм, анетезин – при $\lambda = 280$ нм, диоксидин – при $\lambda = 230$ нм. В физрастворе контроль проводили для тримекаина гидрохлорида при $\lambda = 245$ нм, анетезина – при $\lambda = 294$ нм, диоксилина – при $\lambda = 230$ нм.

В работе использовали: спирт этиловый, ГОСТ 5962-2013, ацетон, ГОСТ 2603-79, вода дистиллированная, ГОСТ Р 58114-2018, хлорид натрия (NaCl), ГОСТ 4233-77. В качестве БАС – местные анестетики тримекаин гидрохлорид, анетезин и антисептик диоксидин – фармацевтические субстанции [14].

Результаты и обсуждение

Характер, размер и степень упорядочивания надмолекулярных структур в полимерных пленках зависят от природы растворителя в растворе, в котором они формируются, что обусловлено неодинаковой растворимостью полимера в различных растворителях и разной скоростью формирования пленок вследствие разной скорости испарения растворителя. Эти факторы влияют на ориентацию структурных элементов цепи полимера в растворе и в формируемой пленке. В зависимости от природы полимера, растворителя и концентрации полимера в растворе могут возникать ассоциаты макромолекул, влияющие на характер структурообразования и свойства пленок [9, 11].

Структура пленок, полученных из растворов с использованием бинарных растворителей, зависит от селективной сольватации функциональных групп полимера, взаимодействия составляющих бинарного растворителя и скорости их испарения из бинарной смеси. Существенное влияние на формирование структуры пленок оказывают и вещества, введенные в раствор пленкообразующего полимера, которые могут специфически взаимодействовать с полимером с образованием физико-химических связей (водородная, ионная) [10].

Нами было проведено исследование структуры и свойств пленок, полученных из водно-спиртовых и водно-ацетоновых растворов сополимеров БА-ВСАК(Na) с содержанием звеньев ВСАК(Na) 30, 38, 45 % мол. На рис. 1 и 2 представлены микрофотографии пленок.



Рис. 1 Микрофотографии пленок, сформированных из водно-спиртовых растворов сополимеров с содержанием звеньев ВСАК(Na), мол.%: а – 30; б – 38; в – 45.



Рис. 2 Микрофотографии пленок, сформированных из водно-ацетоновых растворов сополимеров с содержанием звеньев ВСАК(Na), мол.%: г – 30; д – 38; е – 45.

Анализ полученных микрофотографий показывает, что с увеличением содержания ионогенных звеньев ВСАК(Na) в сополимере в пленках, полученных как из водно-спиртовых, так и из водно-ацетоновых растворов, наблюдается образование более сложных надмолекулярных структур, характеризующих изменения в плотности упаковки макромолекулярных цепей. При содержании в сополимере звеньев ВСАК(Na) 30% мол. морфологическая картина структуры пленки характеризуется наличием глобулярных образований. При увеличении содержания звеньев ВСАК(Na) до 38% мол. наблюдается появление образований, представляющих собой ассоциаты произвольной формы, усложняется морфология пленки. При содержании в сополимере ВСАК(Na) 45% мол. морфологическая картина еще усложняется. По-видимому, в этом случае в результате сильного межмолекулярного взаимодействия сильнополярных ионогенных групп увеличивается степень упо-

рядочивания, структурирования полимера, что способствует повышению плотности упаковки макромолекул на отдельных участках и отражается на усложнении морфологии пленки. Для пленок, полученных из водно-спиртовых и водно-ацетоновых растворов сополимеров, тенденция зависимости структурных отличий от состава сополимера сохраняется.

С целью исследования влияния на микроструктуру пленок введенных в них низкомолекулярных биоактивных соединений были получены микрофотографии пленок сополимеров с содержанием звеньев ВСАК(Na) 38% мол., сформованных из водно-спиртовых растворов и имеющих в своем составе анестетики – тримекаин гидрохлорид, анетезин, антисептик диоксидин. При анализе микрофотографий пленок, содержащих БАС, наблюдаются области с более плотными структурными образованиями по сравнению с морфологическими особенностями пленок, не содержащих указанные низкомолекулярные соединения (рис. 3).

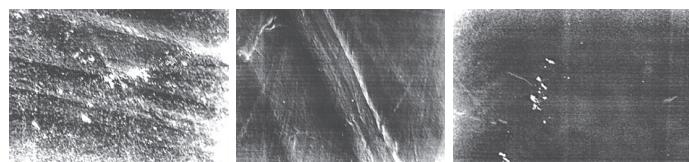


Рис. 3. Микрофотографии пленок, сформированных из водно-спиртовых растворов сополимеров, с содержанием звеньев ВСАК(Na) 38% мол. в присутствии тримекаина гидрохлорида (ж), анетезина (з), диоксилина (к).

Наблюдаемые отличия в структуре пленок с введенными БАС являются отражением особенностей взаимодействия БАС как активных наполнителей с амфи菲尔ной структурой ионогенного сополимера. Следовательно, для исследованных пленкообразующих систем введение БАС, ионогенного тримекаина гидрохлорида и неионогенных анетезина и диоксилина влияет на формирование структуры пленок.

При применении полимерных пленок в качестве основы терапевтических систем, образующих гидрогели при контакте с жидкостями организма, содержащих и постепенно выделяющих БАС в зону контакта, важной характеристикой является абсорбирующая способность пленок, возможность поглощать и удерживать жидкости при набухании. От скорости и степени набухания полимерного пленочного материала зависят условия диффузии и срок выведения БАС, содержащегося в пленке [7].

В работе была исследована способность к набуханию пленок из сополимеров БА-ВСАК(Na) в зависимости от состава сополимера, вида среды набухания и природы введенного БАС. Определено, что предельная степень набухания пленок сополимеров различного состава заметно отличается. При переходе от содержания звеньев ВСАК(Na) в сополимере 30% мол. к содержанию 38 и 45% мол. способность к набуханию возрастает, что обусловлено значительной возможностью гидратации ионогенных групп звеньев ВСАК(Na). Такая тенденция сохраняется для пленок, полученных из растворов сополимеров в водно-спиртовой и в водно-ацетоновой среде (табл. 1).

Способность пленок БА-ВСАК(Na) к набуханию зависит от состава растворителя, использованного для растворения пленкообразующего сополимера. Пленки, полученные из водно-ацетоновых растворов сополимеров, обладают меньшей абсорбирующей способностью, чем полученные из водно-спиртовых. Такие отличия могут быть обусловлены структурно-морфологическими особенностями пленок, сформированных из различных растворителей, по-разному взаимодействующими с амфи菲尔ными полимерами и таким образом влияющими на конформацию макромолекулярных цепей в растворе и, в итоге, на формирование пленки. Различия в величинах предельной степени набухания (α) и константы скорости набухания (K) пленок, сформированных из разных растворителей, наблюдаются наиболее резко у сополимеров с содержанием звеньев ВСАК(Na) 45% мол. (табл. 1).

Установлено, что введение в пленки исследуемых БАС снижает способность полимерной матрицы к набуханию. При этом с увеличением содержания ионогенных звеньев в сополимере уменьшается влияние введенных БАС на величину набухания

полимерной пленки, что определяется высокой ассоциирующей способностью карбоксилатных групп BCAK(Na). Тенденция снижения способности к водопоглощению у пленок, содержащих тримекаин гидрохлорид, меньше, чем в случае менее гидрофильных анестезина и диоксидина. Ионогенные молекулы тримекаина гидрохлорида являются дополнительными центрами, ассоциирующими воду, взаимодействуют по ионообменному механизму с карбоксилатными группами BCAK(Na) с образованием групп BCAK(Tр), сохраняют ионогенную природу полимера, хотя и при понижении ассоциирующей способности по сравнению с BCAK(Na) (табл. 1).

Снижение способности к набуханию пленок, содержащих анестезин и диоксидин, может быть обусловлено блокирующими взаимным экранированием полярных групп сopolимера и неионогенных низкомолекулярных соединений, что приводит к гидрофобизации полимера и, соответственно, к ухудшению его сорбционных возможностей. Такой процесс экранирования влияет на изменения в структуре пленки, что наиболее выражено для пленок с диоксидином (рис. 3 к).

Скорость и степень набухания полимерных пленок являются важными факторами, влияющими на длительность выделения БАС из пленок и определяющими условия диффузии БАС. Влияние состава пленкообразующего сopolимера и структуры его пленок на длительность выделения введенных в них БАС было исследовано на примере анестезина, малорастворимого в воде, легкорастворимого тримекаина гидрохлорида и трудно растворимого диоксидина при выделении в модельные десорбирующие среды – дистиллированную воду и физиологический раствор (0,9% NaCl).

С целью приближения модельных условий эксперимента к условиям функционирования пленочных терапевтических систем определение количества БАС, выделившегося из пленок, проводили через конкретные промежутки времени при многократной смене порций десорбирующей среды, в которую был помещен исследуемый образец пленки.

Длительность выделения тримекаина из пленок в воду, несмотря на его хорошую растворимость в воде, значительно превосходит сроки выделения плохо растворимого анестезина из пленок сopolимеров соответствующих составов, что определяется затруднением диффузии гидратированных в набухшем геле

полимера частиц гидрохлорида тримекаина, его взаимодействием с ионогенными группами полимера и возможностью протекания ионного обмена с ионами натрия. При погружении пленок в физиологический раствор наблюдается обратная зависимость. Выделение анестезина происходит менее интенсивно и дольше, чем выделение тримекаина из пленок сopolимеров аналогичных составов (табл. 2). Пленки сopolимеров меньше набухают в водном растворе NaCl, и выделение анестезина из гидрогеля набухшей пленки замедляется. Ионогенный тримекаин в виде гидрохлорида выделяется в растворе NaCl быстрее вследствие подавления диссоциации ионогенных групп компонентов раствора и снижения препятствий свободной диффузии БАС.

Выделение диоксидина в обоих десорбирующих средах происходит медленнее, чем для тримекаина и анестезина, даже при значительно меньшем его содержании в пленках. Это, вероятно, определяется малой растворимостью диоксидина в воде и значительным взаимодействием и связью с полимером, последнее согласуется с видимой уплотненной структурой пленок, содержащих диоксидин (рис. 3 к).

Тестирование исследуемых полимерных систем на биологических моделях показало пролонгирование срока действия местных анестетиков в 2–3 раза и продленное antimикробное действие диоксидина.

Заключение

Результаты исследований показали, что структурные и функциональные свойства полимерных пленок на основе гелеобразующих ионогенных сopolимеров BA-BCAK(Na), в том числе содержащих биоактивные низкомолекулярные соединения (БАС), зависят от качественного и количественного состава пленкообразующего сopolимера, химического строения и физико-химических свойств введенных активных соединений, среди формирования пленок.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (госзадание FSEN-2023-0002).

Литература

- Каштанов А.Д., Васильев Ю.Л., Байрашевская А.В. Обзор современных материалов, применяемых для покрытия раневых поверхностей // Оперативная хирургия и клиническая анатомия. 2020. N 4(2). С. 49–56.

Таблица 1. Характеристика набухания пленок сopolимеров BA-BCAK(Na) в воде.

Среда формирования пленки	Состав сopolимера, % мол.		Константа набухания (K , мин ⁻¹) и предельная степень набухания (α , г/г) пленок, не содержащих и содержащих БАС							
	BA	BCAK(Na)	В отсутствии БАС		Содержит тримекаин гидрохлорид		Содержит анестезин		Содержит диоксидин	
			K	α	K	α	K	α	K	α
Вода–этанол	70	30	0,387	72,0	0,366	43,5	0,269	17,6	0,329	34,0
	62	38	0,461	180,0	0,384	138,0	0,343	125,0	0,363	132,0
	55	45	0,530	282,0	0,524	276,0	0,419	234,0	0,494	250,0
Вода–ацетон	70	30	0,256	61,0						
	62	38	0,346	130,0						
	55	45	0,415	182,0						

Таблица 2. Длительность выделения БАС из пленок сopolимеров BA-BCAK(Na) в десорбирующую среду.

БАС	Состав сopolимера, % мол.		Содержание БАС в пленках (%) после их выдержки в десорбирующей среде в течение указанного срока (ч)					
	BA	BCAK(Na)	Десорбирующая среда			Раствор NaCl, 0,9%, в воде, %/ч		
Тримекаин гидрохлорид			Вода, %/ч			Раствор NaCl, 0,9%, в воде, %/ч		
70	30	50/24	48/48	45/72	38/1	28/2	15/4	
62	38	38/24	36/48	32/72	25/1	18/2	10/4	
Анестезин	55	45	10/24	8/48	5/72	15/1	8/2	2/4
	70	30	25/1	18/2	15/5	65/1	45/4	35/7
	62	38	20/1	10/2	5/5	38/1	20/4	15/7
Диоксидин	55	45	10/0,5			15/1	8/2	5/3
	70	30	75/24	70/72	65/120			
	62	38	25/24	15/72	5/120			
	55	45	8/24	5/72				

2. Олтаржевская Н.Д., Кириченко И.М., Харькова Н.А., Фролов С.В. Использование гидрогелевых лечебных композиций для направленной доставки лекарств в рино- и отохирургии. // Вестник оториноларингологии. 2018. №83 (5). С. 68–70.
3. Урьяш В.Ф., Чупрова С.В., Кокурина Н.Ю. Пластификация сополимера бутилметакрилата с метакриловой кислотой диметилфталатом для конструирования трансдермальных терапевтических систем. // Высокомолекул. соед. 2022. Сер. А. Т. 64, №4. С. 260–266.
4. Осадченко С.В., Стенькина М.В., Межуев Я.О., Штильман М.И. Новый биосовместимый антиадгезионный материал на основе разветвленного поливинилового спирта. // Все материалы. Энциклопедический справочник. 2022. №1. С. 34–39.
5. Дмитриев И.Ю., Иванов В.П., Боброва Н.В., Зоолющев З.Ф., Курындина И.Е., Ельяшевич Г.К. Гибридные гидрогели на основе смешанной полиакриловой кислоты и поливинилового спирта как электроуправляемые искусственные мускулы // Журн. прикл. химии. 2016. Т. 89, №11. С. 1472–1480.
6. Хрипунов А.К., Смыслов Р.Ю., Афанасьев А.В., Панарин Е.Ф. Композиционные гидрогели на основе полиакриламида и целлюлозы: синтез и функциональные свойства // Журн. прикл. химии. 2016. Т. 89, №5. С. 639–646.
7. Бадыкова Л.А., Мударисова Р.Х., Колесов С.В. Транспортные характеристики пленочных композиций на основе пектина и поливинилового спирта с моксифлоксацином // Журн. прикл. химии. 2022. Т. 95, № 6. С. 716–723.
8. Гуль В.Е. Физико-химические основы производства полимерных пленок. – М.: Высшая школа. 1978. 279 с.
9. Тимофеева Г.Н., Аверьянова В.М. Влияние растворителя на процессы структурообразования в растворах ацетатов целлюлозы. // Высокомолекул. соед. 1982. Сер. А. Т. 24, №11. С. 2268–2273.
10. Афанасьева М.А., Шуршина А.Е., Кулиш Е.И. Влияние лекарственных веществ электролитной природы на конформационно-надмолекулярное состояние макромолекул пектина в растворе. // Высокомолекул. соед. 2023. Сер. Б. Т. 65, №1. С. 43–51.
11. Зубов П.И., Сухарева Л.А. Структура и свойства полимерных покрытий. – М.: Химия. 1982. 256 с.
12. Шальнова Л.И., Лавров Н.А. Биоактивные композиции на основе N-винилсукицинимида, поливинилового спирта и их полимераналогов. // Пластические массы. 2023. №5–6. С. 44–47.
13. Практикум по коллоидной химии и электронной микроскопии. Под. Ред. С.С. Вороцкого и Р.М. Панич. М.: Химия, 1974. 224 с.
14. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2021. 1216 с.