

Hydrogel membranes with antithrombogenic properties

Jourij Melnyk, Nazar Gil, Iryna Dzyaman

Department of Chemical Technology of Plastics
Processing, Lviv Polytechnic National University,
UKRAINE, Lviv, 12 Bandera Str.,
E-mail: jourij_melnyk@polynet.lviv.ua

Immobilization of heparin by hydrogels on the basis of polyvinylpyrrolidone copolymers has been investigated and possibility of creation of high-hydrophilic tromboresistive dialysis membranes on their basis has been confirmed.

Hydrogel membranes were obtained by graft polymerization of 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) over PVP in aqueous medium, what allowed to combine the synthesis stage and membrane swelling. The permeability of the synthesized hydrogel membranes in the dialysis process for the aqueous solutions of sodium chloride was determined at the special dialyzer with peristaltic pump. The saturation of membranes with heparin was realized in glycerin buffer solution (1M glycerin solution, pH=2,7), which contained 250000 units of heparin in 1 l. The amount of sorbed and desorbed heparin was determined by photocolorimetry.

Synthesized hydrogel membranes with PVP links have advanced immobilization ability relative to heparin. Increased content of heparin on membranes with PVP is assigned, to our opinion, by the formation of ionic connections between heparin and PVP macromolecules. Also it should be taken into account that PVP link may exist as ketoform or in the form that contains nitrogen cationic atom.

In spite of the fact that part of cationic form is insignificant, mentioned links connect heparin anions efficiently. As a result, PVP-heparin complex is so strong, that heparin does not precipitated for 24 hours at membranes keeping in solutions with different pH. Here the selective-transport characteristics of membranes are changed insignificantly.

We have established that the presence of -OH and N-C=O hydrophilic groups in the composition of membrane copolymers increases their sorption ability which is characterized with water content. The increase of PVP content multiplies dialysis permeability of hydrogel membranes based on HEMA-PVP, but their strength falls down. Hence, changing hydrogel chemical structure it is possible to change permeability of membranes on the basis of HEMA-PVP copolymers.

High-hydrophilic membranes synthesized on the basis of HEMA-PVP copolymers sorb plenty of water and form polymeric hydrogels, possessing high elasticity. All these factors also create additional preconditions of successful coexistence with biological tissues similar to the physical state. At the same time they have low strength sharply limiting their application.

It has been established that strength of hydrogels can be increased by introduction of additional polyfunctional monomers to the initial composition, but in such a case their permeability and elasticity diminish substantially. Moreover, there is another strange fact. The introduction of monomers in some cases decreases mechanical strength of hydrogels.

Previous medical researches confirmed the high thromboresistance of the synthesized high-hydrophilic PVP-containing membranes at their contact with blood.

Гідрогелеві мембрани з антитромбогенними властивостями

Юрій Мельник, Назар Гіль, Ірина Дзяман

Кафедра хімічної технології переробки пластмас,
Національний університет "Львівська політехніка",
УКРАЇНА, м. Львів, вул. С. Бандери, 12,
E-mail: jourij_melnyk@polynet.lviv.ua

Досліджено іммобілізацію гепарину гідрогелями на основі кополімерів полівінілпіролідону і підтверджена можливість створення на їхній основі високогідрофільних тромборезистентних діалітичних мембран.

Ключові слова – гідрогелеві мембрани, полівінілпіролідон, гепарин, гемодіаліз, тромборезистентність.

I. Вступ

Розроблення гемодіалітичних мембран, серцевоудинних імплантатів і інших штучних органів висунула проблему створення тромборезистентних матеріалів. Одним з ефективних шляхів підвищення тромборезистентності полімерів є іммобілізація на їх поверхні природного антикоагулянта крові гепарину. Основною проблемою іммобілізації гепарину, зокрема на поверхні полімерних плівок, є постійна, причому зведена до мінімуму десорбція його при контакті з кров'ю. Найбільш перспективними у цьому напрямку вбачаються полімерні гідрогелі, які є рідкозшитими полімерами, одержаними полімеризацією гідрофільних мономерів у присутності зшиваючих агентів. Такі полімери здатні обмежено набрякати у воді і фізрозчинах і містити в набряклому стані до 90% води, вони мають високу проникність для різноманітних низькомолекулярних субстратів і високу затримуючу здатність відносно високомолекулярних сполук. У той же час, гідрогелі, які використовуються на практиці, хоча й відзначаються в загальному випадку нижчою адгезією і агрегацією тромбоцитів крові порівняно з гідрофобними полімерами, усе ж характеризуються недостатньою антитромбогенністю. Можливим вирішенням цієї проблеми може стати йонна іммобілізація гепарину на гідрогелях полівінілпіролідону.

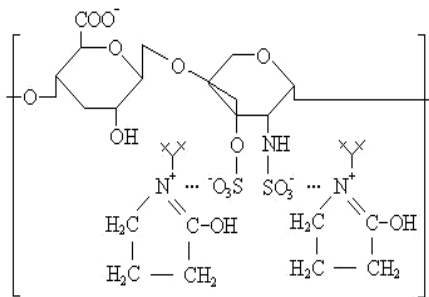
II. Результати та обговорення

Гідрогелеві мембрани одержували прищепленою полімеризацією 2-гідроксіетилметакрилату (ГЕМА) до полівінілпіролідону (м.м. $10\text{--}28 \cdot 10^3$) в водному середовищі, що дозволило сумістити стадію синтезу і набрякання мембрани [1]. Перед дослідженнями мембрани промивали в дистильованій воді протягом 48 год для видалення залишків непрореагованих продуктів. Визначення проникності синтезованих гідрогелевих мембран в процесі діалізу для водних розчинів хлориду натрію проводили на спеціально сконструйованому діалізаторі з використанням перистальтичної помпи. Насичення мембран гепарином проводили в гліциновому буферному розчині (1M розчин гліцину, pH=2,7), який

містив 250000 одиниць гепарину в 1 л. Кількість сорбованого і десорбованого гепарину визначали методом фотоколориметрії, який ґрунтується на кількісному визначенні комплексу гепарину з метиленовим голубим.

Дослідженнями встановлено, що синтезовані гідрогелеві мембрани, які містять ланки полівінілпіролідону, відзначаються підвищеною іммобілізаційною здатністю щодо гепарину.

Підвищений вміст гепарину на мембранах з полівінілпіролідону, на нашу думку, визначається утворенням іонних зв'язків між макромолекулами гепарину і полівінілпіролідону. При поясненні механізму зв'язування слід враховувати, що ланка полівінілпіролідон може існувати або у вигляді кетоформи, або у формі, що містить катіонний атом нітрогену [2]:



І хоча, згідно літературних даних [2], частка катіонної форми незначна, однак ці ланки дозволяють ефективно зв'язувати аніони гепарину. Утворений в результаті комплекс полівінілпіролідон-гепарин настільки міцний, що при витримуванні мембран в розчинах з різним рН (гліциновому буферному (рН=2,7), фізрозчині (рН=7) і розчині натрію тетраборнокислого (рН=9,1)) протягом 24 год гепарин практично не виділявся. При цьому селективно-транспортні характеристики мембран змінюються незначно. Щодо мембран на основі поліГЕМА і модифікованої целюлози, то в кислому і нейтральному середовищі спостерігається незначне виділення антикоагулянта, тоді як в лужному воно зростає до 80...95%.

Встановлено, що наявність у складі кополімерів мембран двох типів гідрофільних груп (-ОН і N-C=O)

є причиною підвищення їх сорбційної здатності, яка характеризується водовмістом. Також виявлено, що збільшення вмісту полівінілпіролідону приводить до збільшення діалізної проникності (K_{NaCl}) гідрогелевих мембран на основі ГЕМА-полівінілпіролідон, але їхня міцність при цьому знижується. Отже, змінюючи хімічну будову гідрогелів можна направлено змінювати проникність мембран на основі кополімерів ГЕМА-полівінілпіролідон.

Синтезовані гідрогелеві мембрани на основі кополімерів ГЕМА-полівінілпіролідон, сорбуючи велику кількість води, утворюють полімерні гідрогелі, які відзначаються в основному підвищеною еластичністю, що також створює додаткові передумови успішного співіснування з біологічними тканинами за спрідненістю фізичного стану

Попередні медичні дослідження підтвердили високу тромборезистентність синтезованих гідрогелевих полівінілпіролідон-вмісних мембран при контакті з кров'ю.

Висновок

Виконаними дослідженнями виявлена можливість формування високогідрофільних діалізних мембран на основі кополімерів ГЕМА з полівінілпіролідон, здатних іммобілізувати на поверхні гепарин, з широким спектром селективно-дифузійних і міцнісних характеристик. Встановлено, що адсорбований поверхнею мембран гепарин стійкий до дії фізрозчинів протягом тривалого часу, що передбачає стабільні антитромбогенні властивості, що разом з високою проникністю і розділювальною здатністю передбачає їхнє ефективне використання в процесах гемодіалізу.

Література

- [1] Мельник Ю.Я., Галишин О.З., Скорохода В.Й., Суберляк О.В. Гідрогелі мембрани на основі кополімерів полівінілпіролідону. Особливості технології формування // Хімічна промисловість України. – 2009. – № 4 (93). – С. 26-31.
- [2] Marutamutu M., Reddy J. Binding of Fluoride onto poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) // J. Polym. Sci. – 1984.- 22, № 10. – P. 569-573.