

УДК 678.746.523.744-13:405.8

В.Й. Скорохода, Н.Б. Семенюк, Г.Д. Дудок

ГІДРОГЕЛЕВІ ГРАНУЛЬНІ СИСТЕМИ КОНТРОЛЬОВАНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ НА ОСНОВІ (КО)ПОЛІМЕРІВ 2-ГІДРОКСІЕТИЛМЕТАКРИЛАТУ З ПОЛІВІНІЛПІРОЛІДОНОМ (ОГЛЯД)

Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів, Україна

Розроблення полімерних носіїв для систем пролонгованого і контрольованого вивільнення речовин, зокрема, ліків у середовище дії є актуальним завданням хімії і технології полімерів, яке повинно вирішити проблему зменшення ефективної дози лікарського препарату, яка вводиться в організм людини чи тварини. У роботі проаналізовано і узагальнено останні досягнення у галузі створення таких носіїв у вигляді сферичних частинок на основі (ко)полімерів 2-гідроксіетилметакрилату і полівінілпіролідону. Описано принцип дії та переваги таких систем. Проаналізовано дослідження закономірностей синтезу, структури, властивостей та перспектив застосування гранульних гідрогелів на основі 2-гідроксіетилметакрилату та його кополімерів з полівінілпіролідонем. Обґрунтовано вибір суміші деканолу та циклогексанолу як розчинника для мономерної фази. На підставі аналізу кінетичних досліджень вибрано оптимальні технологічні параметри суспензійної полімеризації 2-гідроксіетилметакрилату з полівінілпіролідонем і підтверджено можливість регулювання дисперсних характеристик кополімерів зміною технологічних режимів синтезу. Описано результати досліджень сорбційно-десорбційних властивостей кополімерів щодо модельних речовин і ліків. Підтверджено можливість направленої регулювання сорбційної здатності та швидкості вивільнення ліків зміною складу кополімеру. Запропоновано методи збільшення сорбційної ємності гідрогелів щодо ліків.

Ключові слова: контрольоване вивільнення, гідрогелі, гранули, 2-гідроксіетилметакрилат, суспензійна полімеризація, полівінілпіролідон.

DOI: 10.32434/0321-4095-2024-156-5-54-70

Вступ

Одним з важливих напрямів створення полімерних матеріалів зі спеціальними функціональними властивостями є розроблення полімерних систем і пристроїв контрольованого вивільнення речовин в середовище дії. Стимулом для створення таких систем слугувала потреба різноманітних галузей життєдіяльності людини в засобах дозування хімічно або біологічно активних речовин в дуже малих кількостях протягом тривалого часу [1,2]. Це стосується, зокрема, і таких галузей як медицина та фармація, особливо у тих випадках, коли мова йде про тривале безперервне

введення з постійною швидкістю малих доз ліків в організм людини або тварини.

Відомо, що лікарські форми, які використовуються (таблетки, капсули, мазі, розчини для ін'єкцій), здебільшого не є оптимальними з погляду функцій, які вони виконують [3,4]. Вони не забезпечують тривалого і постійного надходження ліків у кровообіг і практично не сприяють їх направленому транспортуванню до хворого органу. В організмі ця речовина розподіляється відповідно до її фізико-хімічних властивостей, дуже часто швидко метаболізується і до хворого органу потрапляє лише незначна її

© В.Й. Скорохода, Н.Б. Семенюк, Г.Д. Дудок, 2024



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

V.Y. Skorokhoda, N.B. Semenyuk, G.D. Dudok

частка. Зазвичай вона не перевищує 10...15% від введеної кількості. Решта ж кількість ліків у кращому випадку не приносить користі, а в переважній більшості шкідлива, оскільки проявляє непотрібну фізіологічну активність і викликає токсичні ефекти в інших органах. Швидке виведення ліків з організму зумовлює потребу їх повторного багаторазового введення для підтримання терапевтичної дії, що ще більше посилює їх шкідливу побічну дію.

Капсулювання ліків полімерами, які розчиняються в організмі людини чи тварини, дає змогу підвищити ефективність ліків і зменшити негативний їх вплив [5,6]. Однак водорозчинні полімери, які використовуються для цих цілей, усе ж таки є малоефективними. Після їх розчинення процес вивільнення речовини стає неконтрольованим, виникають проблеми з виведенням полімеру або продуктів його метаболізму з організму.

Можливим вирішенням цієї проблеми є використання для систем пролонгованого вивільнення ліків полімерних гідрогелів на основі рідко структурованих полімерів [7]. Ці полімери здатні обмежено набрякати у воді та фізіологічному розчині і містять у набряклому стані до 90% води. Хімічно зшита структура в цьому методі формується за допомогою використання в реакційній масі біфункціонального мономеру [8]. Зшивальними агентами, які використовують для полімеризації монофункціональних мономерів, є біс(мет)акрилати гліколів, бісалилові естери, триаллілціанурат, діальдегіди, поліетиленглікольдиметакрилати та інші. Кількість зшивального агента впливає на ступінь зшивання полімерної матриці та молекулярну масу міжвузлових фрагментів.

Перевага гідрогелів полягає в тому, що вони м'які, мають високу проникність для води та водорозчинних речовин, а їх транспортні характеристики визначаються структурними параметрами сітки, які можна направлено регулювати під час синтезу.

Такі матеріали відзначаються біосумісністю, поєднуючи жорсткі та гнучкі характеристики ланцюгів для легкого регулювання фізичних властивостей (серед іншого, пористості), а також механічної міцності та специфічної чутливості до дії зовнішніх факторів, таких як рН, температура, біологічні компоненти та певні хімічні речовини [9].

Гідрогелі є однією з найперспективніших технологічних платформ для терапевтичного втручання під час різноманітних захворювань. Вони широко досліджувалися в тканинній інженерії та

регенеративній медицині [10–19], фармацевтиці, харчових додатках, діагностиці, біосенсорах, розділенні біоматеріалів тощо [20–24].

Гідрогелі, які використовуються як системи контрольованого вивільнення ліків, можна класифікувати за походженням, способом одержання, фізичними властивостями, іонними зарядами, швидкістю набрякання, природою зшивання, джерелами та швидкістю біодеградації [25].

Протягом останніх трьох десятиліть розвиток гідрогелевих матеріалів як розумних інструментів для вивільнення ліків з потрібною кінетикою, зокрема у сферах пероральної, ін'єкційної та трансдермальної доставки ліків відбувався зазвичай у двох напрямках.

Перший напрям – покриття твердих частинок полімерною гідрогелевою оболонкою (капсулювання). У цьому випадку полімерне покриття у сухому стані виконує захисну функцію, а після набрякання набуває властивостей мембрани і здатне транспортувати через структурну сітку воду і розчинені компоненти. Другий напрям – створення гранульних форм полімерів, які працюють за принципом сорбція лікарського засобу – вивільнення його в організмі.

У цьому огляді ми обговоримо різні гідрогелі у вигляді сферичних частинок (наночастинок) для застосувань як пролонгатори ліків [26].

Гранульні полімерні системи вивільнення ліків дають змогу [27–30]:

- реалізувати контрольоване вивільнення відповідно до конкретних терапевтичних потреб;
- запобігти структурній деградації ліків у шлунково-кишковому тракті та збільшити контакт зі слизовою оболонкою і, таким чином, підвищити біодоступність;
- забезпечити можливість вибору компонентів структури гранульного носія для досягнення контрольованого вивільнення лікарського засобу;
- забезпечити захист від дії навколишнього середовища та фізіологічних факторів;
- змінювати профілі фармакокінетики та біорозподілення;
- модифікувати властивості мікрочастинок, такі як розмір частинок, характеристики поверхні та пористості, гідрофільність для отримання бажаного ефекту вивільнення;
- обрати оптимальні шляхи введення;
- зменшити або усунути побічні ефекти.

Було описано та обговорено методи синтезу різних типів гідрогелів різної форми [31]. Серед методів полімеризації, що використовуються для одержання сферичних мікрочастинок, одним з

найпростіших та універсальних є суспензійна полімеризація, для якої використовується невелика кількість реагентів і просте реакційне обладнання, очищення отриманих продуктів відбувається простими методами, а вартість одержання продуктів низька [32].

Як полімерна матриця для синтезу пористих мікрочастинок можуть бути використані як природні [33–35], так і синтетичні полімери [36–38].

Природні гідрогелі, такі як білки, пептиди, природні камеді, колаген, полісахариди (альгінати [39], целюлоза [40], целюлозні матеріали, склеро- та ксилоглюкани [41] і гіалуронова кислота), широко використовуються для доставки ліків. З іншого боку, синтетичні гідрогелі включають поліакрилову кислоту, полігідроксіетилметакрилат, полівініловий спирт, полівінілпіролідон тощо.

Важливим етапом у розвитку гідрогелевих носіїв ліків стало використання для цих цілей нанота мікрочастинок полі(2-гідроксіетилметакрилату) (поліГЕМА). ГЕМА є водорозчинним мономером, який можна легко полімеризувати в нерозчинний у воді полімер [42–44]. Зазвичай поліГЕМА гідрогелі мають вміст води приблизно 40%, який можна певною мірою змінювати щільністю зшивання [45,46]. ПоліГЕМА є біологічно інертним, стійким до деградації, має високу хімічну стабільність і не ушкоджується високою температурою або тиском [47,48]. Існує багато потенційних застосувань для поліГЕМА через його схожу щільність і вміст води в порівнянні з живою тканиною [49–52]. Було задокументовано контрольоване вивільнення декількох ліків, у тому числі гідрофільних протипухлинних препаратів, із наночастинок поліГЕМА [53–55]. Наночастинки на основі ГЕМА також були модифіковані за допомогою адсорбенту для очищення людського сироваткового альбуміну, антитіл і ДНК [56–58]. У багатьох випадках частинки поліГЕМА поєднуються з іншими матеріалами для реагування на зміну рН або температури [59,60].

Полімеризацією у водній суспензії було одержано три серії пористих мікрочастинок на основі ГЕМА, гліцидилметакрилату та одного з таких зшивальних агентів: моно-, ді- або триетиленглікольдиметакрилату [61]. Реакцією прищеплення гіалуронату натрію до наявних епоксидних груп на поверхні мікрочастинок були отримані гібридні пористі мікрочастинки, які мають більшу питому поверхню, кращу здатність до набрякання, а також вищу адсорбційну здатність щодо протимікробних препаратів (метронідазолу). Вивчено взаємодію між метронідазолом і гібридними мікрочастинками і визначено про-

дуктивність полімерних систем з метою вибору системи полімер–ліки з високою ефективністю. Кінетика вивільнення свідчить про те, що механізм вивільнення метронідазолу у випадку гібридних мікрочастинок є складним і характерним для аномальної дифузії.

За допомогою техніки інверсної суспензійної полімеризації синтезовано мікрогелі полі(акрилова кислота-ко-ГЕМА-ко-2-акриламід-2-метил-1-пропансульфонова кислота) [62]. Наявність пропансульфонової кислоти у складі мікрогелів сприяла значному збільшенню поглинання води. Синтезовані мікрогелі мали середній діаметр частинок 10 мкм. Як модельні препарати для дослідження поведінки вивільнення ліків мікрогелями використовували лідокаїн і метиленовий синій. Виявлено специфічні та неспецифічні взаємодії між мікрогелем і структурою препарату та рН середовища розчинення. Ці гідрогелі можуть бути потенційними кандидатами для рН-чутливих застосувань.

Синтезовано та охарактеризовано новий полімерний наноматеріал на основі полі(ГЕМА-метакрилоїламідифеніланіну) методом мініемulsійної полімеризації діаметром близько 113 нм, а також продемонстровано його потенційну придатність для лікування гіпертонії [30]. Досліджено зв'язування лікарського засобу амлодипіну (АМЛ) зміною умов реакції та швидкості його вивільнення в змодельованій шлунково-кишковій системі за різних значень рН. Наноматеріали АМЛ–полі(ГЕМА-метакрилоїламідифеніланіну) можуть сприяти рідшому прийому ліків, мати кращу біодоступність і забезпечувати тривале вивільнення з мінімальними побічними ефектами.

Новий рН-чутливий гідрогелевий носій з контрольованим вивільненням для доставки лікарських засобів, специфічних для кишківника, був виготовлений на основі етиленглікольдиметакрилату (ДМЕГ) і олеату гуарової камеді [63]. Досліджено вивільнення лікарського засобу в буферних розчинах різного рН. Підтверджено, що одержаний гідрогель може бути потенційним рН-чутливим носієм для доставки ліків у товсту кишку.

Нові зшиті пористі цвѣтеріонні мікрочастинки на основі кополімерів з бетаїновими групами мають здатність вивільняти ліки уповільненим або контрольованим способом [64]. Мікрочастинки були одержані за два етапи. Перший етап включає синтез пористих мікрочастинок на основі гліцидилметакрилату, N-вінілімідазолу та триетиленглікольдиметакрилату з використанням методики суспензійної полімеризації, другий етап полягає в синтезі цвѣтеріонних пористих мікро-

стинок полімер-аналогічною реакцією в присутності монохлорацетату натрію. Досліджено сорбцію тетрацикліну в зшиті та цвітеріонні мікрочастинки та механізм вивільнення лікарського засобу. Виявлено антибактеріальну активність мікрочастинок проти двох еталонних штамів: *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus*.

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті останнім часом у розробленні технологій синтезу гранульних полімерів ГЕМА, вони мають однотипні функційно активні групи ($=C=O$ та $-OH$) і обмежені можливості регулювання складу та структурних параметрів сітки. Введення в композицію до ГЕМА полівінілпіролідону (ПВП) передбачає значне розширення властивостей полімера-носія завдяки додатковим високополярним, здатним до гідратації та йонізації карбаматним групам, які сприяють покращенню селективних сорбційно-десорбційних властивостей кополімерів і підвищенню їх пористості. Тому дослідженню особливостей одержання гранульних кополімерів на основі композиції ГЕМА з ПВП дисперсійною полімеризацією, а також встановленню їх практичної придатності для створення полімерних носіїв контрольованого вивільнення речовин приділяється велика увага.

Мета роботи – аналіз досліджень синтезу, властивостей та перспектив застосування гранульних гідрогелів на основі (ко)полімерів гідроакрилатів, переважно ГЕМА з ПВП як систем контрольованого вивільнення речовин, зокрема, ліків.

Носії ліків на основі кополімерів метакрилатів естерів з полівінілпіролідон

Особливості та закономірності суспензійної полімеризації метакрилатів у присутності ПВП

Під час суспензійної (ко)полімеризації досліджуваних водорозчинних полімер-мономерних систем ГЕМА-ПВП використання води як дисперсійного середовища ускладнюється можливим розчиненням у ньому мономера та ПВП. Тому основною проблемою для успішного здійснення синтезу гранульних полімерів був вибір розчинника, який, з одного боку, розчиняв би водорозчинні компоненти (ГЕМА і ПВП), а з іншого, не змішувався або обмежено розчинявся б у воді і запобігав дифузії компонентів мономер-полімерної композиції у водну фазу. У цьому зв'язку були виконані дослідження з вибору відповідного інертного розчинника, що додається в диспергувальну фазу, для якого коефіцієнт розподілення мономера був би набагато більший, ніж для води [65].

Як розчинники були використані вищі

спирти, зокрема, циклогексанол (ЦГ), нонанол, деканол (ДК) та їх суміші. Дослідженнями кінетики дифузії мономерів через межу фаз [66] виявлено незначний перехід їх у водну фазу, причому через 1–1,5 год після обмеженого розчинення дифузія практично припиняється (рис. 1).

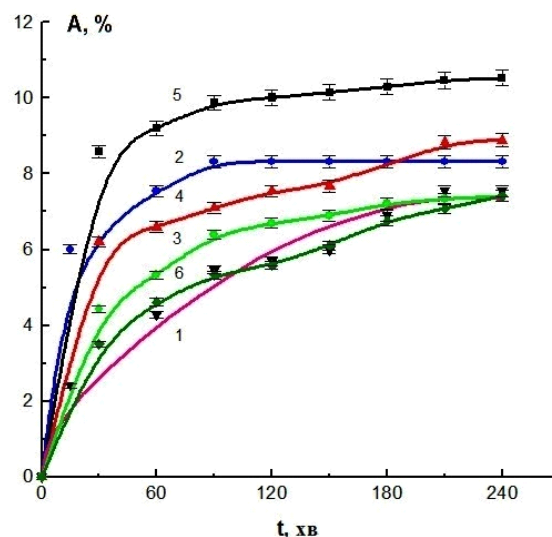


Рис. 1. Кінетика дифузії ГЕМА з органічної фази у водну. Органічна фаза, мас.ч.: 1 – ЦГ; 2 – ДК; 3 – ЦГ:ДК=1:1; 4, 5, 6 – 8% розчин ПВП у: 4 – ЦГ; 5 – ДК; 6 – ЦГ:ДК=1:1 мас.ч.

Введення в систему ПВП зменшує швидкість дифузії мономера з органічної фази у водну. Найбільше розчинення мономера у воді та водному розчині ПВП спостерігається під час використання як органічної фази деканолу, найменше – суміші ЦГ–ДК.

На підставі результатів досліджень дифузії, міжфазного натягу, коефіцієнтів розподілення мономера між органічною та водною фазами і розрахованого параметра розчинності для здійснення суспензійної полімеризації композицій ГЕМА–ПВП як інертний розчинник для дисперсної фази була вибрана суміш ДК–ЦГ [65]. Для композицій з іншим метакриловим естером (гліцидилметакрилатом ГМА) мономер є гідрофобним, а ПВП – гідрофільним компонентом, які утворюють гомогенну композицію лише у разі добре висушеного у вакуумі ПВП. Для таких композицій найефективнішою виявилась суміш розчинників ДК з толуеном [65,67].

Структура і властивості полімерних матеріалів визначаються значною мірою умовами синтезу. У цьому зв'язку важливо знати кінетику полімеризації, яка, зрештою, дає змогу науково обґрунтувати режими синтезу і направлено регу-

лювати властивості полімерів.

Суспензійну кополімеризацію здійснювали в органічному розчиннику полімер-мономерної фази, яка містить мономер різної гідрофільності та до 10% ДМЕГ як зшивального агента (для ГЕМА), ініціатора полімеризації та ПВП, розчинених в органічному розчиннику. Температура синтезу 348 ± 3 К, швидкість перемішування підтримували в межах 270 ± 5 об./хв. Як стабілізатори суспензії використовували свіжоприготовані тонкодисперсні колоїди магнію гідроксиду та барію сульфату, натрію триполіфосфат, гідроксипропілцелюлозу (ГПЦ) із ММ $1 \cdot 10^5$, полівініловий спирт (ПВС) з ММ $1,2 \cdot 10^5$ і залишком ацетатних груп 12%, поліетиленгліколь (ПЕГ) з ММ $1,5 \cdot 10^3$ та ПВП із ММ $3,6 \cdot 10^5$. Ініціатор (пероксиди бензоїлу (ПБ) та лаурилу (ПЛ), динітрил азо-*bis*-ізомаєляної кислоти (ДАК)) використовували в кількості 0,5–2,5 мас.% від мономер-полімерної суміші [65].

З метою визначення впливу ПВП на полімеризацію метакрилових мономерів, а також обґрунтування температурних режимів синтезу досліджено кінетику суспензійної полімеризації за різного співвідношення мономер:ПВП [68,69]. Вплив ПВП на характер кінетичних кривих виявився аналогічний полімеризації у блоці і в розчині – із збільшенням його кількості початкова швидкість зростає, а так звана «гранична» конверсія мономера зменшується (рис. 2), при цьому автори відзначають також зменшення або практично відсутність індукційного періоду.

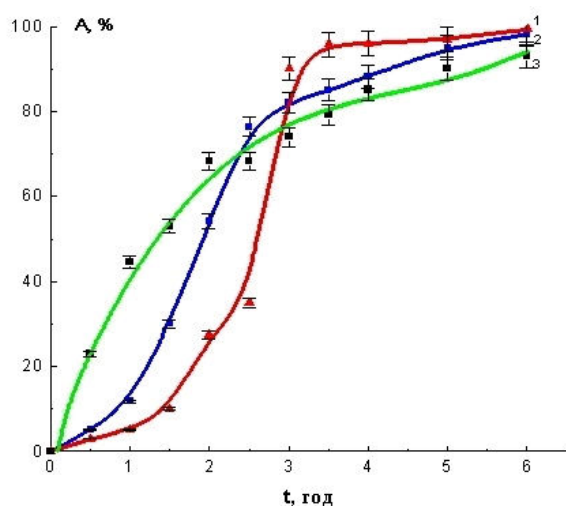


Рис. 2. Кінетичні криві суспензійної полімеризації композиції. $V_{об} = 240$ об./хв; $T = 348$ К; [ПБ]=1%; ЦГ:ДК=1:1; [розчинника]=15 мас.%; Стабілізатор – ПВП із ММ=3,6·10⁵; ГЕМА:ПВП, мас.ч.: 1 – 10:0; 2 – 8:2; 3 – 7:3

Збільшення швидкості полімеризації, як і у випадку полімеризації в блоці і в розчині, на думку дослідників, зумовлено «матричним ефектом», що супроводжується утворенням комплексу з перенесенням заряду між молекулою мономера і структурною ланкою ПВП [70]. Внаслідок утворення такого комплексу відбувається перерозподілення і зміщення електронної густини подвійного зв'язку мономера, зростає дипольний момент і понижуються активаційні параметри процесу. Сольватація мономера, окрім комплексоутворення, сприяє локальному збільшенню його концентрації, а, отже, і загальної швидкості полімеризації.

Виходячи з оптимального складу кополімерів ГЕМА з ПВП, синтезованих у блоці і в розчині [65], з погляду як технологічних властивостей вихідної композиції (в'язкість, текучість, час життєздатності тощо), так і експлуатаційних кополімерів кінетичні дослідження виконані для співвідношення компонентів ГЕМА:ПВП=8:2 мас.ч. Швидкість суспензійної полімеризації композиції такої композиції у розчині суміші ДК–ЦГ описується таким кінетичним рівнянням:

$$V = K \cdot [\text{ПБ}]^{0,7} \cdot [\text{ГЕМА}]^{2,0},$$

а сумарна ефективна енергія активації складає 51 ± 3 кДж/моль.

Вплив технологічних чинників суспензійної полімеризації на розмір полімерних частинок та їх полідисперсність

Основні фізичні властивості полімерних частинок, одержаних суспензійною полімеризацією, такі, як їх розмір, полідисперсність, площа поверхні, об'єм пор, залежать від фізико-хімічних і гідродинамічних параметрів та технологічних умов синтезу. До даної групи параметрів відносять природу і кількість мономерів, зшивального агента, ініціатора, стабілізатора, температури, співвідношення органічної фази та дисперсійного середовища, швидкості перемішування та геометрії мішалки. З технологічного погляду важливим було вивчити вплив цих чинників на форму, розмір (діаметр d_n) та полідисперсність (показник полідисперсності PDI) бісерних частинок.

Під час суспензійної полімеризації композицій ГЕМА–ПВП на початкових стадіях утворюються сферичні частинки, однак на пізніх внаслідок підвищення в'язкості відбувається злипання частинок у суцільну гелеподібну масу. Оскільки суспензія є нестабільною системою, тому необхідне підтримання балансу між розділом полімерних краплинок та їх коалесценцією, що визначає розподілення розмірів полімерних

частинок. Перемішування під час суспензійної полімеризації не є достатнім фактором, тому що за певної конверсії мономера частинки злипаються і редиспергування високов'язкої реакційної маси стає неможливим [65,71]. У зв'язку з цим під час формування стабільних частинок вирішальну роль відіграє стабілізатор. Його молекулярна адсорбція на поверхні частинок та створення стеричного бар'єру запобігає агломерації частинок. У разі водорозчинних високомолекулярних стабілізаторів стабілізація частинок визначається ступенем адсорбції стабілізатора на поверхні частинок та його ефективністю стабілізації, яка, своєю чергою, є функцією розчинності середовища і природи полімеру. Тому одним з визначальних чинників успішного здійснення суспензійної полімеризації був вибір стабілізатора та визначення оптимальної його кількості для одержання якісних сферичних частинок з малою полідисперсністю.

Встановлено, що серед досліджених стабілізаторів ГПЦ в кількості 0,5–5 мас. % від вихідної композиції виявилася непридатною для здійснення гранульної полімеризації, оскільки через певні проміжки часу порушувалась рівновага, спостерігалась коалесценція краплин і утворення набряклих в розчиннику полімерних агломератів та полімерних частинок різних розмірів і форми. Використання натрію триполіфосфату також не дало задовільних результатів.

Використовуючи як стабілізатори високомолекулярний ПВП та ПВС, а також $Mg(OH)_2$ під час суспензійної (ко)полімеризації ГЕМА із ПВП були отримані частинки сферичної форми та задовільної полідисперсності (рис. 3).

Залежність діаметра полімерних частинок від кількості стабілізатора та швидкості перемішування (рис. 4, 5) має традиційний характер. Чим більша кількість стабілізатора, тим більша кількість утворених дисперсних частинок і менший їх діаметр за однакового вмісту мономерної фази.

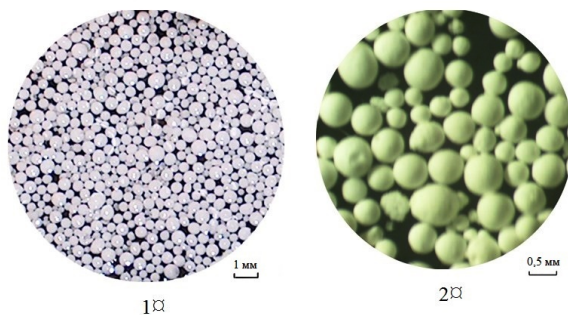


Рис. 3. Фотографії зразків кополімерів на основі ГЕМА–ПВП. Стабілізатор: 1 – ПВП; 2 – $Mg(OH)_2$

Низька концентрація стабілізатора є причиною утворення агломератів, оскільки його кількість не достатня для того, щоб повністю покрити поверхню мономерних краплин. Характеризуючи ж вплив стабілізаторів, видно, що в присутності ПВП, порівняно з $Mg(OH)_2$, формуються частинки більшого діаметра, а вплив кількості стабілізатора на середній діаметр частинок відчутніший, особливо це проявляється в інтервалі концентрацій стабілізатора 1,5–3 мас. %. Зміна концентрації стабілізатора $Mg(OH)_2$ у межах 0,5–3% практично не впливає на розмір частинок.

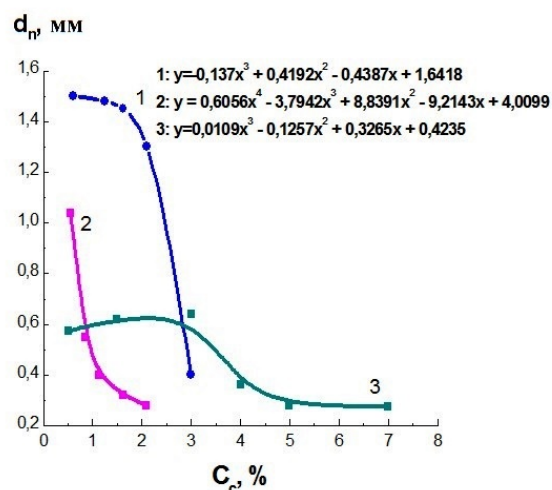


Рис. 4. Вплив концентрації стабілізатора на середній діаметр ПВП-пр-поліГЕМА частинок.

ГЕМА:ПВП=8:2 мас.ч., ЦГ:ДК=1:1 мас.ч.

Стабілізатор: 1, 2 – ПВП; 3 – $Mg(OH)_2$. $\tau_{пол}=7$ год.

$T=348$ К. [ПБ]=1 мас.%. ω (об./хв): 1 – 150; 2, 3 – 240

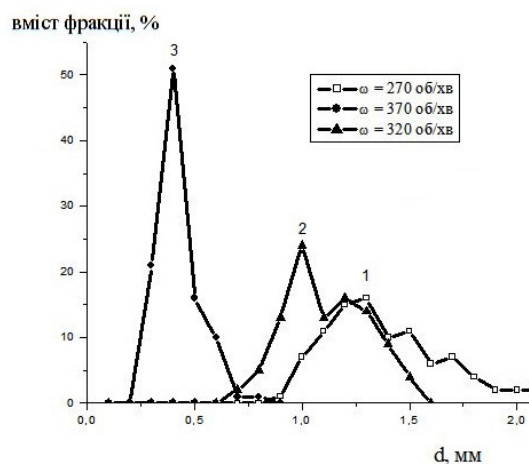


Рис. 5. Вплив швидкості перемішування на розподілення полімерних частинок за розмірами.

ГЕМА:ПВП=8:2 мас.ч. [ПБ]=1 мас.%. $T=348$ К.

ЦГ:ДК=1:1 об.ч. $C_{стаб}=1$ мас.%; ω (об./хв):

1 – 270; 2 – 320; 3 – 370

Підвищення інтенсивності перемішування супроводжується зменшенням середнього розміру частинок, хоча за вмісту стабілізатора понад 2 мас.% цей вплив практично нівелюється. Якщо швидкість обертання мішалки менша за 80 об./хв, то дисперсійну полімеризацію здійснити не вдається – спостерігається агломерація гранул. Із збільшенням швидкості обертання мішалки до 370 об./хв утворюються однорідні частинки (вміст основної фракції понад 50%) малого діаметра (меншим за 0,5 мм) (рис. 5).

Швидкість обертання мішалки є важливим і простим у здійсненні чинником регулювання розмірів і полідисперсності полімерних частинок, а самі вимоги до їх полідисперсності є різними залежно від призначення частинок. Зокрема, для наукових досліджень, серед них процесів сорбції-десорбції модельних речовин і конкретних ліків, а також створення математичних моделей масообміну, важливо одержати якомога однорідніші частинки. Водночас, в реальних терапевтичних системах важливим є досягнення постійного і тривалого вивільнення лікарських форм, що можна досягнути для кополімеру одного складу формуванням частинок з широким плато розподілення за розмірами. Тому оптимальну величину швидкості обертання мішалки потрібно вибирати з урахуванням призначення синтезованих гранульних (ко)полімерів.

Результати досліджень підтверджують можливість синтезу сферичних полімерних частинок розміром 0,25–2 мм методом суспензійної кополімеризації ГЕМА з ПВП, причому розмір та полідисперсність можна регулювати зміною технологічних параметрів, зокрема співвідношенням і природою компонентів, швидкістю перемішування та температурою.

У разі суспензійної полімеризації композицій на основі гідрофобного мономера ГМА [67] із застосуванням як стабілізатора магнію гідроксиду були одержані суспензії значно більших розмірів, ширшої полідисперсності з гладшою поверхнею порівняно з частинками на основі поліГЕМА [68].

Після оптимізації композиційних складів і режимів синтезу найякісніші сферичні частинки (рис. 6) вдалося сформулювати за таких технологічних умов: ГЕМА:ПВП=8:2 мас.ч, [ПБ]=1 мас.%, $[Mg(OH)_2]=1$ мас.%, ЦГ:ДК=1:1 мас.ч., $T=348$ К, швидкість перемішування 150–240 об./хв.

Сорбційно-десорбційні властивості гранульних кополімерів

Зазвичай полімерні пролонгатори ліків працюють за принципом сорбція речовини–вивільнення її з певною швидкістю в потрібному місці

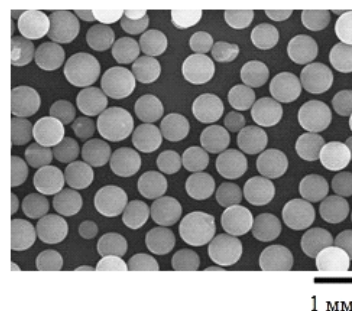


Рис. 6. Фотографія зразків кополімеру на основі ГЕМА–ПВП

протягом певного часу. Завдяки цьому можна пролонгувати термін дії ліків і зменшити їх одноразову дозу. З метою встановлення практичної придатності синтезованих (ко)полімерів, зокрема для систем контрольованого вивільнення ліків, досліджено процеси сорбування і десорбування модельної речовини – метиленового синього (МС), та різних лікарських препаратів, а саме натрію диклофенаку, *n*-аміносаліцилової кислоти, гепарину та карбамазину полімерними матеріалами на основі композицій різного складу [65].

Дослідження здійснено для кополімерів як на основі гідрофільного ГЕМА (ПВП-*np*-поліГЕМА), так і гідрофобного ГМА (ПВП-*np*-поліГМА). Як модельну сполуку для досліджень використовували метиленовий синій (МС), який використовується також як антидот при отруєннях ціанідами, оксидом вуглецю, сірководнем, нітритами, аніліном та його похідними. Встановлено, що частинки на основі ГМА мають низьку сорбційну здатність [65,72]. Швидкість сорбції і граничні рівні сорбції МС полімерами ПВП-*np*-поліГЕМА майже в 5 разів більші, ніж у разі кополімеру на основі ГМА. Автори пояснюють це наявністю у полімерах на основі ГЕМА додаткового центру сорбції – гідрофільних гідроксильних груп метакрилата, що є причиною сильнішої електростатичної взаємодії їх з катіоном МС ($=N^+= (CH_3)_2$). Наявність таких груп є причиною більшої гідрофільності та ступеня набрякання частинок ПВП-*np*-поліГЕМА (водовміст 41–47%) порівняно з ПВП-*np*-поліГМА (менше 10%), що додатково сприяє кращій сорбційній здатності відносно МС.

Однак, полімерні частинки на основі ГМА-ПВП, незважаючи на меншу сорбційну здатність, мають перспективу використання завдяки можливості подальшої їх модифікації за епоксидною групою, що дасть змогу розширити межі їх сорбційних властивостей.

Швидкість і величина десорбції МС (G')

полімерними частинками залежить від рН середовища. Найінтенсивніше МС вивільняється в кислому середовищі, при цьому досягається більше значення граничної десорбції. Максимальне вивільнення барвника кополімерною суспензією складає лише 38%, що, очевидно, спричинене утворенням комплексу між катіоном модельної речовини та функційними групами (OH^- , COO^-) кополімерних частинок. У кислому середовищі утворений комплекс між функціональними групами МС і кополімеру руйнується, в результаті чого спостерігається більша швидкість і максимальна величина десорбції.

Вплив умов синтезу та складу (ко)полімерів на сорбцію ліків досліджено на прикладі натрію диклофенаку, який використовується як протизапальний, анальгезуючий та жаропонижувальний засіб та карбамазину, який використовують для лікування філіаріатозів та аскаридозу [65,73].

Найменшою сорбційною здатністю відзначаються гомополімери ГЕМА. Причому ефективна сорбція спостерігається в перші 4–8 годин процесу і в подальшому практично не змінюється. Введення до складу кополімеру ланок ПВП суттєво збільшує як швидкість сорбції, так і граничну кількість сорбованого лікарського засобу. Це викликано, на думку авторів [65,73], декількома чинниками, основними з яких є введення до складу кополімеру додаткових функційних груп іншої природи, а також збільшенням пористості самих гранул, оскільки, як відомо [70], частина ПВП під час гідратації здатна вимиватись, а простір, що утворився внаслідок цього, заповнюється водою чи фізрозчином і розчиненими у них речовинами. Таким чином, введення до складу кополімеру ланок ПВП дає змогу змінювати в потрібному напрямку сорбційні властивості кополімерів.

Синтезовані кополімери десорбують до 40% сорбованого натрію диклофенаку. Решту кількість в умовах експерименту не вивільнялась, за винятком гранул на основі поліГЕМА. Автори досліджень відзначають, що кількість десорбованого натрію диклофенаку в усіх випадках знаходилась в межах терапевтичної дози, що відкриває перспективу використання синтезованих гідрогелів для створення систем контрольованого вивільнення.

Особливо актуальним постає питання зменшення ефективної лікувальної дози у випадку карбамазину, оскільки він відзначається певними токсичними властивостями. Вплив складу (ко)полімеру, наявності у його структурі ланок ПВП на сорбцію карбамазину має подібну залежність до

результатів, отриманих для натрій диклофенаку (рис. 7).

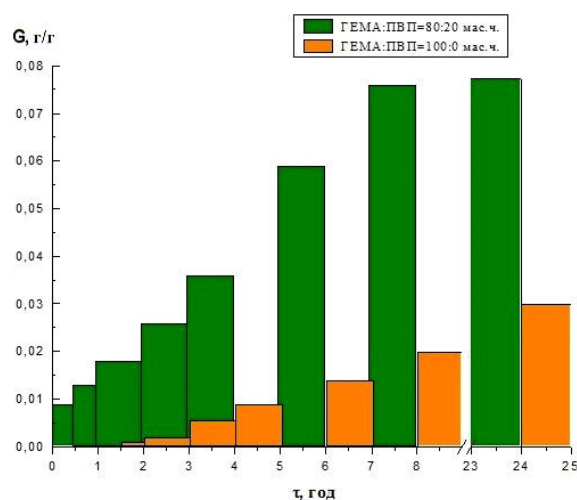


Рис. 7. Вплив кількості ПВП на сорбцію карбамазину полімерними сферичними частинками на основі прищеплених кополімері ГЕМА–ПВП

Кополімери ПВП майже в 2,5 рази перевищують за сорбційною здатністю поліГЕМА. Однак десорбція карбамазину для гомополімеру відбувається повільніше і з постійнішою швидкістю протягом майже 24 год (рис. 8, крива 2). Слід відзначити також невелику частку десорбованого лікарського препарату (до 20 мас.% від максимально сорбованої кількості).

Важливими стали дослідження впливу рН середовища на десорбційні властивості синтезованих гранульних кополімерів. Для цього авторами була вибрана композиція складу ГЕМА:ПВП=8:2 мас.ч. і рН середовища 6, 7, 8. Слабокисле середовище моделювало середовище шлунка, слабколужне – кишківника. Отримані результати надані на рис. 9.

рН середовища суттєво впливає на десорбцію карбамазину, який використовується як протиглистовий препарат. У слабкокислому середовищі він практично не виділяється з полімерних частинок, що дуже важливо, адже в даному випадку він не буде подразнювати стінок шлунка. Проте в нейтральному і слабколужному середовищі карбамазин виділяється в дозах, терапевтично достатніх для лікувальних цілей.

Отримані результати відкривають перспективу використання синтезованих гідрогелевих полімерних частинок для створення систем направленої і контрольованого вивільнення ліків. А самі параметри вивільнення можна змінювати як структурою і складом кополімерів, так і геометричними розмірами частинок.

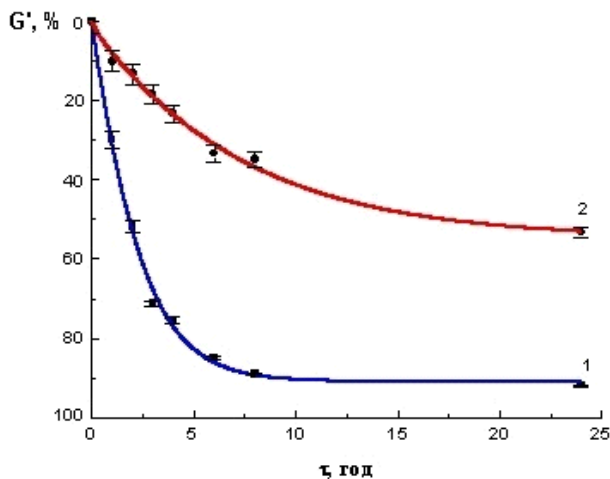


Рис. 8. Вплив кількості ПВП на кінетику десорбції карбамазину. pH 8; ГЕМА:ПВП (мас.ч.): 1 – 8:2; 2 – 10:0

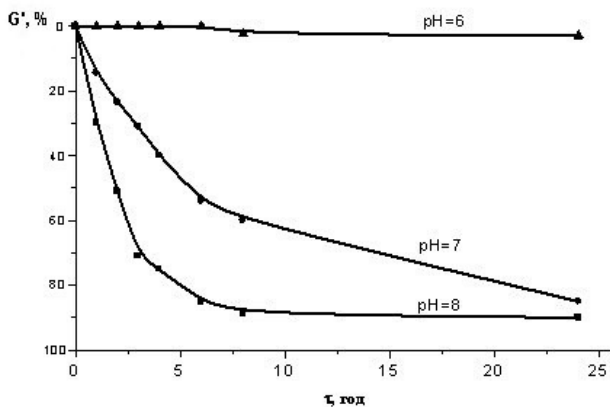


Рис. 9. Вплив pH середовища на кінетику десорбції карбамазину. ГЕМА:ПВП=8:2 мас.ч.; [ПБ]=1 мас.%; $[Mg(OH)_2]=3$ мас.%. Співвідношення розчинників [ДК]:[ЦГ]=1:1 мас.ч.

Досліджений двостадійний метод одержання гранульних пролонгаторів ліків, за яким спочатку синтезують гранули, а потім насичують їх ліками, має той суттєвий недолік, що сорбційна здатність гідрогелів обмежена і для такого класу зазвичай не перевищує 0,01 г лікарського засобу на 1 г полімеру [74]. У цьому зв'язку авторами запропоновано одностадійний спосіб, який передбачає синтез гранульних кополімерів у присутності ліків, якими були використані тіотриазолін, омепразол, ізоніазид, амлодипіну бензоат. Тривале вживання цих лікарських препаратів може змінювати формулу крові. Тому актуальним є, власне, створення пролонгованих систем таких ліків, які дозволять суттєво зменшити ефективну частку їх використання і зведуть до мінімуму негативну дію ліків на слизову оболонку стравохо-

ду та шлунку.

Виконані дослідження впливу перелічених ліків на суспензійну полімеризацію композицій ГЕМА з ПВП, а також гранулометричних склад полімерних сферичних частинок. Розчинні у мономері лікарські препарати вводили у полімер-мономерну композицію на початку синтезу у кількості 5 мас.% від кількості полімер-мономерної композиції.

У присутності ліків авторам вдалося здійснити суспензійну полімеризацію композицій ГЕМА з ПВП без зміни температурно-часових факторів і одержати сферичні полімерні частинки, розміри яких подано у табл. 1.

Таблиця 1

Вплив природи і кількості ліків на дисперсні характеристики мікросферичних частинок на основі композицій ГЕМА з ПВП. ГЕМА:ПВП= 8:2 мас.ч., вміст лікарської речовини 5 мас.%

Лікарська речовина	d_n , мм	d_w , мм	PDI
Тіотриазолін*	0,30/0,44	0,67/0,63	1,93/1,43
Омепразол	0,31	0,36	1,14
Амлодипіну бензоат	0,49	0,64	1,31
Ізоніазид	0,19	0,37	1,92
–	0,55	0,62	1,13

Примітка: * – у знаменнику – для вмісту тіотриазоліну 10 мас.%.

Додавання в полімер-мономерну композицію ліків призводить до зменшення розмірів полімерних частинок (табл. 1), найменші за розмірами частинки одержані під час дисперсійної полімеризації у присутності ізоніазиду. Зі збільшенням вмісту тіотриазоліну у вихідній композиції середній діаметр частинок дещо зростає, а показник полідисперсності зменшується, тобто формуються однорідніші частинки більшого розміру.

Результати досліджень впливу ліків на полідисперсність сферичних композитів подані у вигляді кривих розподілення, що показують частку окремих фракцій в матеріалі (рис. 10). Найоднорідніші сферичні частинки вдалося сформувати за вмісту у композиції омепразолу. Фотографії одержаних частинок зображені на рис. 11.

Одержані експериментальні зразки гранул з ліками досліджуються на предмет кінетики вивільнення зазначених лікарських засобів.

Хімічна стійкість (ко)полімерів

Практичне використання гідрогелів як біомедичних полімерів передбачає їх контакт з різноманітними середовищами в умовах підготовки і під час самого використання. Наприклад, їх об-

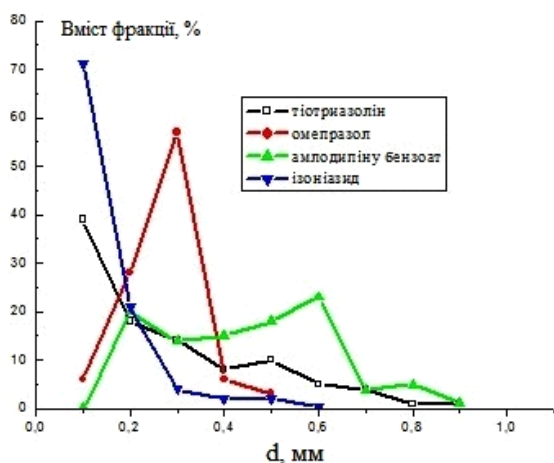


Рис.10. Вплив природи лікарської субстанції на гранулометричний склад частинок

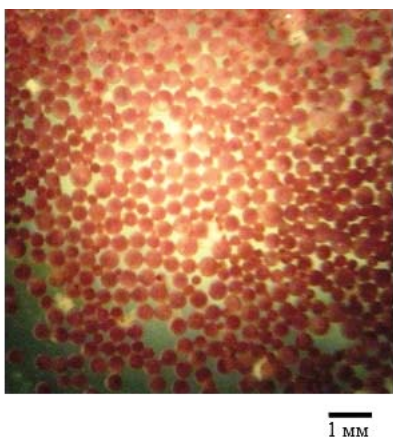


Рис. 11. Фотографії мікросферичних частинок на основі композиції ГЕМА з ПВП, синтезованих у присутності омепразолу

робляють 3% H_2O_2 , витримують у сольовому фізіологічному розчині. Під час використання сферичних гідрогелевих матеріалів як носіїв біологічно-активних сполук і пролонгаторів ліків, вони піддаються дії цих сполук, які мають різну хімічну активність. У зв'язку з цим, виникає необхідність досліджень хімічної стійкості полімерних частинок.

Хімічну стійкість визначали згідно з ISO 175 за зміною маси зразків (DM) після витримування їх у різних середовищах протягом 150 год. Як агресивні середовища були вибрані 0,05 н. розчи-

ни HCl, H_2SO_4 , NaOH, 0,9% NaCl, 3 і 33% розчини H_2O_2 . Результати досліджень зведені у табл. 2.

Маса досліджуваних зразків у гідратованому стані практично не змінюється у розчинах кислот, пероксиду гідрогену, у фізрозчині, тобто полімерні частинки, синтезовані гранульною полімеризацією, хімічно стійкі відносно цих середовищ. У лужних середовищах їх маса дещо зростає, що, очевидно, пов'язано зі зміною конформації окремих ланцюгів сітки полімеру, що спричинює збільшення ступеня його набрякання.

Після оброблення синтезованих зразків кополімерів водяною парою в автоклаві за температури 393 К протягом 2 год спостерігалась незначна зміна їх маси – вона збільшилась усього лише на 3–4% залежно від складу.

Таким чином, досліджувані полімерні частинки достатньо хімічно стійкі, витримують стерилізацію в автоклаві і можуть використовуватися у контакт з різноманітними фізіологічними середовищами.

Висновки

Розглянуто проблеми синтезу, властивостей і застосування гідрогелів у вигляді сферичних (нано)частинок на основі (ко)полімерів гідроксіетилметакрилату (ГЕМА) для застосувань як пролонгатори ліків. Відзначено основні характеристики таких матеріалів, а саме поєднання жорсткі та гнучкі ланцюгів для легкого регулювання фізичних властивостей (у т.ч. пористості), а також механічної міцності та специфічної чутливості до дії зовнішніх факторів, таких як рН, температура, біологічні компоненти та певні хімічні речовини.

Досліджено особливості одержання гідрофільних функціонально активних дрібнодисперсних (ко)полімерів (мет)акрилових естерів з ПВП суспензійною полімеризацією з можливістю направленої зміни під час синтезу їх структури, гранулометричного складу і селективної сорбційної здатності. Досліджено вплив технологічних чинників на властивості полімерних частинок. Вивчено закономірності сорбції і десорбції модельних речовин (метиленового синього) і ліків (карбамазину, натрію диклофенаку) (ко)полімерами (мет)акрилових естерів з ПВП і показано взаємозв'язок природи функційних груп кополі-

Таблиця 2

Хімічна стійкість (ко)полімерних сферичних частинок

Склад композиції, мас.ч.			Зміна маси DM (%) у середовищі					
ГЕМА	ПВП	ГМА	0,05 н. HCl	0,05 н. H_2SO_4	0,05 н. NaOH	3% H_2O_2	33% H_2O_2	0,9% NaCl
80	20	–	–1,1	–1,5	+10,9	0	0	–0,2
60	20	20	–0,5	–0,9	+0,2	0	0	–0,1

мерів, їх дисперсних характеристик із сорбційними властивостями. Кополімери ПВП проявляють підвищену іммобілізаційну здатність до аніоноактивних речовин, які надалі контролювано вивільняються з різною швидкістю залежно від рН середовища, що було використано для прогнозованого вибору складу (ко)полімерів для іммобілізації конкретного лікарського препарату.

Підтверджена можливість одержання гранульних пролонгаторів ліків одностадійним способом, який передбачає синтез гранульних кополімерів у присутності ліків, що дає змогу збільшити вміст лікарської речовини в полімерному носії до 30%. У присутності ліків (тіотриазоліну, омепразолу, ізоніазиду, амлодипіну бензоату) вдалося здійснити суспензійну полімеризацію композицій ГЕМА з ПВП без зміни температурно-часових факторів і одержати сферичні полімерні частинки розмірами 0,2–0,7 мм.

Подяка

Робота виконана за підтримки проекту ДБ/Біотерм.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Fernandes A.I.* Polymers enhancing bioavailability in drug delivery // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol.15. – P.2604-2612.
2. *Scale-up* polymeric-based nanoparticles drug delivery systems: development and challenges / *Herdiana Y., Wathoni N., Shamsuddin S., Muchtaridi M.* // *OpenNano*. – 2022. – Vol.7. – P.100048-100061.
3. *Giammona G., Craparo E.F.* Polymer-based systems for controlled release and targeting of drugs // *Polymers*. – 2019. – Vol.11. – P.2066-2069.
4. *Drug delivery systems* / *Benoit D.S.W., Overby C.T., Sims Jr.K.R., Ackun-Farmmer M.A.* // *Biomaterials science* (fourth edition). An introduction to materials in medicine. – Academic Press, 2020. – P.1237-1266.
5. *Co-encapsulation* of drugs for topical application – a review / *Ataide J.A., Coco J.C., dos Santos E.M., Beraldo-Araujo V., Silva J.R.A., de Castro K.C., et al.* // *Molecules*. – 2023. – Vol.28. – P.1449-1473.
6. *Lages M., Nicolas J.* In situ encapsulation of biologically active ingredients into polymer particles by polymerization in dispersed media // *Prog. Polym. Sci.* – 2023. – Vol.137. – Art. No. 101637.
7. *Current* understanding of hydrogel for drug release and tissue engineering / *Lei L., Bai Y., Qin X., Liu J., Huang W., Lv Q.* // *Gels*. – 2022. – Vol.8. – No. 5. – P.301-332.
8. *Suberlyak O., Skorokhoda V.* Hydrogels based on polyvinylpyrrolidone copolymers // *Hydrogels*. – London: IntechOpen, 2018. – P.136-214.
9. *Multi-stimuli-responsive* polymer particles, films, and hydrogels for drug delivery / *Fu X., Hosta-Rigau L., Chandrawati R., Cui J.* // *Chem*. – 2018. – Vol.4. – No. 9. – P.2084-2107.
10. *Drury J.L., Mooney D.J.* Hydrogels for tissue engineering: Scaffold design variables and applications // *Biomaterials*. – 2003. – Vol.24. – No. 24. – P.4337-4351.
11. *Loh X.J., Karim A.A., Owh C.* Poly(glycerol sebacate) biomaterial: synthesis and biomedical applications // *J. Mater. Chem. B*. – 2015. – Vol.3. – P.7641-7652.
12. *Hydrogels* in regenerative medicine / *Slaughter B.V., Khurshid S.S., Fisher O.Z., Khademhosseini A., Peppas N.A.* // *Adv. Mater.* – 2009. – Vol.21. – No. 32-33. – P.3307-3329.
13. *Toh W.S., Loh X.J.* Advances in hydrogel delivery systems for tissue regeneration // *Mater. Sci. Eng. C*. – 2014. – Vol.45. – P.690-697.
14. *Designing* biofunctional hydrogels for stem cell biology and regenerative medicine applications / *Thi T.T.H., Laney M., Zhang H., Martinez F., Lee Y., Jang Y.C.* // *J. Ind. Eng. Chem*. – 2024. – Vol.129. – P.69-104.
15. *Patel G., Patel R.* Chapter 11 - Thermoresponsive hydrogel: a carrier for tissue engineering and regenerative medicine // *Hydrogels for Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. – 2024. – P.213-232.
16. *Deo K.A., Lokhande G., Gaharwar A.K.* Nanostructured hydrogels for tissue engineering and regenerative medicine // *Encyclopedia of tissue engineering and regenerative medicine*. – 2019. – P.21-32.
17. *Fundamental* properties of smart hydrogels for tissue engineering applications: a review / *Khan M.U.A., Stojanovic G.M., Abdullah M.F.B., Dolatshahi-Pirouz A., Marei H.E., Ashammakhi N., Hasan A.* // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2024. – Vol.254. – No. 3. – Art. No. 127882.
18. *Hydrogel-based* scaffolds for bone and cartilage tissue engineering and regeneration / *Amiryaghoubi N., Fathi M., Barar J., Omidi Y.* // *React. Funct. Polym.* – 2022. – Vol.77. – Art. No. 105313.
19. *A sequential* physical and chemical dual crosslinked multifunctional hydrogel with enhanced mechanical and osteogenic effects for vascularized bone tissue regeneration / *He W., Chen K., Gao W., Duan R., Li Z., Li B., Xia J., Zhao Y., Liu W., Zhou H., Xiao X., Feng Q., Yang Y.* // *Mater. Des.* – 2024. – Vol.237. – P.112563-112577.
20. *Advances* in chitosan-based hydrogels for pharmaceutical and biomedical applications: a comprehensive review / *Almajidi Y.Q., Gupta J., Sheri F.S., Zabibah R.S., Faisal A., Ruzibayev A., Adil M., Saadh M.J., Jawad M.J., Alsaikhan F., Narmani A., Farhood B.* // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2023. – Vol.253. – No. 6. – Art. No. 127278.
21. *Hydrogel* machines / *Liu X., Liu J., Lin S., Zhao X.* // *Mater. Today*. – 2020. – Vol.36. – P.102-124.
22. *Hydrogels* as intelligent materials: a brief review of synthesis, properties and applications / *Mahinroosta M., Farsangi Z.J., Allahverdi A., Shakoori Z.* // *Mater. Today Chem.*

- 2018. – Vol.8. – P.42-55.
23. *Stimuli-bioresponsive* hydrogels as new generation materials for implantable, wearable, and disposable biosensors for medical diagnostics: principles, opportunities, and challenges / Barhoum A., Sadak O., Ramirez I.A., Iverson N. // *Adv. Colloid Interface Sci.* – 2023. – Vol.317. – Art. No. 102920.
24. Mehta P., Sharma M., Devi M. Hydrogels: an overview of its classifications, properties, and applications // *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* – 2023. – Vol.147. – Art. No. 106145.
25. *Hydrogels* based drug delivery synthesis, characterization and administration / Onaciu A., Munteanu R.A., Moldovan A.I., Moldovan C.S., Berindan-Neagoe I. // *Pharmaceutics.* – 2019. – Vol.11. – Art. No. 432.
26. *Fabricated* technology of biomedical micro-nano hydrogel / Yang S., Wang F., Han H., Santos H.A., Zhang Y., Zhang H., Wei J., Cai Z. // *Biomed. Technol.* – 2023. Vol.2. – P.31-48.
27. Motlekar N.A., Youan B.B.C. The quest for non-invasive delivery of bioactive macromolecules: a focus on heparins // *J. Control Release.* – 2006. Vol.113. – P.91-101.
28. Lai W.F., He Z.D. Design and fabrication of hydrogel-based nanoparticulate systems for in vivo drug delivery // *J. Control Release.* – 2016. – Vol.243. – P.269-282.
29. Akgol S., Ozturk N., Denizli A. New generation polymeric nanospheres for catalase immobilization // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2009. – Vol.114. – P.962-970.
30. *Novel* polymeric nanomaterial based on poly(hydroxyethyl methacrylate-methacryloylamidophenylalanine) for hypertension treatment: properties and drug release characteristics / Bardakci F., Kusat K., Adnan M., Badraoui R., Alam M.J., Alreshidi M.M., Siddiqui A.J., Sachidanandan M., Akgol S. // *Polymers.* – 2022. – Vol.14. – No. 22. – P.5038-5050.
31. Ali A., Ahmed S. Recent advances in edible polymer based hydrogels as a sustainable alternative to conventional polymers // *J. Agric. Food Chem.* – 2018. – Vol.66. – P.6940-6967.
32. Ma Y., Lee P. Investigation of suspension polymerization of hydrogel beads for drug delivery // *Iranian Polym. J.* – 2009 – Vol.18. – No. 4. – P.307-313.
33. *Biomedical* applications of hydrogels in drug delivery system: an update / Kesharwani P., Bisht A., Alexander A., Dave V., Sharma S. // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* – 2021. – Vol.66. – Art. No. 102914.
34. *Cross-linked* porous gelatin microparticles with tunable shape, size and porosity / Gelli R., Mugnaini G., Bolognesi T., Bonini M. // *Langmuir.* – 2021. – Vol.37. – P.12781-12789.
35. Quadrado, R.F.N., Fajardo A.R. Microparticles based on carboxymethyl starch/chitosan polyelectrolyte complex as vehicles for drug delivery systems // *Arab. J. Chem.* – 2020. – Vol.13. – P.2183-2194.
36. Goyal P. K., Khurana S., Mittal A. Hydrogel-bound cytotoxic drug delivery system for breast cancer // *Health Sci. Rev.* – 2023. – Vol.9. – P.100140-100150.
37. *Core-shell* PLA-PVA porous microparticles as carriers for bacteriocin nisin / Holcapkova P., Hrabalikova M., Stoplova P., Sedlarik V. // *J. Microencapsul.* – 2017. – Vol.34. – P.243-249.
38. *Porous* microspheres support mesenchymal progenitor cell ingrowth and stimulate angiogenesis / Peterson T.E., Gigliobianco G., Sherborne C., Green N.H., Dugan J.M., MacNeil S., Reilly G.C., Claeysens F. // *APL Bioeng.* – 2018. – Vol.2. – No. 2. – Art. No. 026103.
39. *Chapter 3* – alginate-based hydrogels for drug delivery applications / Ray P., Maity M., Barik H., Sahoo G.S., Hasnain M.S., Hoda M.N., Nayak A.K. // *Alginates in drug delivery.* – Academic Press, 2020. – P.41-70.
40. *Nanocellulose-based* hydrogels for drug delivery / Ai Y., Lin Z., Zhao W., Cui M., Qi W., Huang R., Su R. // *J. Mater. Chem. B.* – 2023. – Vol.11. – No. 30. – P.7004-7023.
41. *Preparation* and evaluation of β -glucan hydrogel prepared by the radiation technique for drug carrier applications / Park J., Lim Y., Baik J.J., Jeong J., An S., Jeong S.I., Gwon H., Khil M.S. // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2018. – Vol.118. – No. 15. – P.333-339.
42. *Free-radical* polymerization of 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) supported by a high electric field / Tu W., Maksym P., Kaminski K., Chat K., Adrjanowicz K. // *Polym. Chem.* – 2022. – Vol.13. – No. 19. – P.2850-2859.
43. Montheard J.-P., Chatzopoulos M., Chappard D. 2-Hydroxyethyl methacrylate (HEMA): chemical properties and applications in biomedical fields // *J. Macromol. Sci. C.* – 1992. – Vol.32. – No. 1. – P.1-34.
44. Garcia-Millan E., Koprivnik S., Otero-Espinar F.J. Drug loading optimization and extended drug delivery of corticoids from pHEMA based soft contact lenses hydrogels via chemical and microstructural modifications // *Int. J. Pharm.* – 2015. – Vol.487. – No. 1-2. – P.260-269.
45. Chou K., Lee S., Han C. Water transport in crosslinked 2-hydroxyethyl methacrylate // *Polym. Eng. Sci.* – 2000. – Vol.40. – P.1004-1014.
46. *pHEMA* hydrogels: devices for ocular drug delivery / Tomar N., Tomar M., Gulati N., Nagaich U. // *Int. J. Health Allied Sci.* – 2012. – Vol.1. – P.224-230.
47. Saini R.K., Bagri L.P., Bajpai A.K. Poly (2-hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA) based nanoparticles for drug delivery applications: a review // *Nano Sci. Nano Technol. Indian J.* – 2014. – Vol.8. – No. 11. – P.416-427.
48. *PHEMA* hydrogels obtained by infrared radiation for cartilage tissue engineering / Passos M.F., Carvalho N.M.S., Rodrigues A.A., Bavaresco V.P., Jardini A.L., Maciel M.R.W., Filho R.M. // *Int. J. Chem. Eng.* – 2019. – Vol.2019. – Art. No. 4249581.
49. *pHEMA*: an overview for biomedical applications / Zare M., Bigham A., Zare M., Luo H., Rezvani Ghomi E., Ramakrishna S. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol.22. – No. 12. – P.6376-6394.

50. *Novel* hydrogel membrane based on copoly(hydroxyethyl methacrylate/p-vinylbenzyl-poly(ethylene oxide)) for biomedical applications: properties and drug release characteristics / Arica M.Y., Bayramoglu G., Arica B., Yalcın E., Ito K., Yagci Y. // *Macromol. Biosci.* – 2005. – Vol.5. – P.983-992.
51. *Brigger I., Dubernet C., Couvreur P.* Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2012. – Vol.64. – P.24-36.
52. *Musgrave C., Fang F.* Contact lens materials: a materials science perspective // *Materials.* – 2019. Vol.12. – No. 2. – P.261-297.
53. *Theranostic* unimolecular micelles based on brush-shaped amphiphilic block copolymers for tumor-targeted drug delivery and positron emission tomography imaging / Guo J., Hong H., Chen G., Shi S., Nayak T.R., Theuer C.P., Barnhart T.E., Cai W., Gong S. // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* – 2014. – Vol.6. – No. 24. – P.21769-21779.
54. *Pradeepkumar P., Subbiah A., Rajan M.* Synthesis of bio-degradable poly(2-hydroxyethyl methacrylate) using natural deep eutectic solvents for sustainable cancer drug delivery // *SN Appl. Sci.* – 2019. – Vol.1. – No. 6. – P.568-581.
55. *Curcumin* loaded poly(2-hydroxyethyl methacrylate) nanoparticles from gelled ionic liquid – in vitro cytotoxicity and anti-cancer activity in SKOV-3 cells / Kumar S.S.D., Surianarayanan M., Vijayaraghavan R., Mandal A.B., MacFarlane D.R. // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2014. – Vol.51. – P.34-44.
56. *Overview* of albumin and its purification methods / Raoufinia R., Mota A., Keyhanvar N., Safari F., Shamekhi S., Abdolizadeh J. // *Adv. Pharm. Bull.* – 2016. – Vol.6. – P.495-507.
57. *Magnetic* poly(2-hydroxyethyl methacrylate) microspheres for affinity purification of monospecific anti-p46 kDa/Myo1C antibodies for early diagnosis of multiple sclerosis patients / Horak D., Hlidkova H., Kit Y., Antonyuk V., Myronovsky S., Stoika R. // *Biosci. Rep.* – 2017. – P.37-47.
58. *DNA* isolation by galactacrylate-based nanopoly(HEMA-co-Gal-OPA) nanopolymers / Kayhan C.T., Ural F.Z., Koruyucu M., Salman Y., Uygun M., Uygun D.A., Akgol S., Denizli A. // *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* – 2017. – Vol.28. – P.1469-1479.
59. *Smart* pH responsive drug delivery system based on poly(HEMA-co-DMAEMA) nanohydrogel / Roointan A., Farzanfar J., Mohammadi-Samani S., Behzad-Behbahani A., Farjadian F. // *Int. J. Pharm.* – 2018. – Vol.552. – P.301-311.
60. *Rapado M., Peniche C.* Synthesis and characterization of pH and temperature responsive poly(2-hydroxyethyl methacrylate-co-acrylamide) hydrogels // *Polimeros.* – 2015. – Vol.25. – P.547-555.
61. *Grafted* microparticles based on glycidyl methacrylate, hydroxyethyl methacrylate and sodium hyaluronate: synthesis, characterization, adsorption and release studies of metronidazole / Gugoasa A.I., Racovita S., Vasiliu S., Popa M. // *Polymers.* – 2022. – Vol.14. – No. 19. – P.4151-4180.
62. *Nart Z., Kayaman-Apohan N.* Preparation, characterization and drug release behavior of poly(acrylic acid-co-2-hydroxyethyl methacrylate-co-2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid) microgels // *J. Polym. Res.* – 2011. – Vol.18. – No. 5. – P.869-874.
63. *Seeli D.S., Prabakaran M.* Guar gum oleate-graft-poly(methacrylic acid) hydrogel as a colon-specific controlled drug delivery carrier // *Carbohydr. Polym.* – 2017. – Vol.158. – No. 20. – P.51-57.
64. *Porous* crosslinked zwitterionic microparticles based on glycidyl methacrylate and N-vinylimidazole as possible drug delivery systems / Trofin M.-A., Racovita S., Vasiliu S., Vasiliu A.-L., Mihai M. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol.23. – P.14999-15015.
65. *Матеріали* біомедичного призначення на основі (ко)полімерів полівінілпіролідону / Суберляк О.В., Скорохода В.Й., Семенюк Н.Б., Мельник Ю.Я. – Львів: Видавництво Львівської політехніки, 2015. – 244 с.
66. *Скорохода В., Семенюк Н., Суберляк О.* Технологічні аспекти одержання сферичних гранул кополімерів гідроксіетилметакрилату з полівінілпіролідом // *Питання хімії та хім. технол.* – 2004. – № 3. – С.88-91.
67. *Закономірності* гранульної полімеризації гліцидилметакрилату в присутності полівінілпіролідону / Семенюк Н., Дудок Г., Суберляк О., Скорохода В. // *Питання хімії та хім. технол.* – 2011. – № 2. – С.54-59.
68. *Вплив* технологічних параметрів на закономірності синтезу високогідрофільних гранульних кополімерів полівінілпіролідону / Скорохода В., Семенюк Н., Лукань Г., Суберляк О. // *Питання хімії та хім. технол.* – 2006. – № 3. – С.67-71.
69. *Кінетичні* особливості дисперсійної полімеризації композицій гідроксіетилметакрилату з полівінілпіролідом / Семенюк Н.Б., Дудок Г.Д., Чопик Н.В., Жура А.В., Скорохода В.Й. // *Вісн. НУ «Львівська політехніка». Хімія, технологія речовин та їх застосування.* – 2010. – № 667. – С.456-459.
70. *Суберляк О.В., Гудзера С.С., Скорохода В.Й.* Особливості полімеризації ГЕМА у полярних розчинниках у присутності ПВП // *Доп. АН УРСР.* – 1986. – № 7. – С.49-51.
71. *Вплив* природи стабілізатора на дисперсні характеристики гранульних кополімерів полівінілпіролідону / Семенюк Н.Б., Лукань Г.Д., Суберляк О.В., Скорохода В.Й. // *Вісн. НУ «Львівська політехніка». Хімія, технологія речовин та їх застосування.* – 2005. – № 536. – С.251-254.
72. *Hydrogels* penetration and sorption properties in the substances release controlled processes / Skorokhoda V., Semenyuk N., Melnyk J., Suberlyak O. // *Chem. Chem. Technol.* – 2009. – Vol.3. – No. 2. – P.117-121.

73. *Film hydrogels on the basis of polyvinylpyrrolidone copolymers with regulated sorption-desorption characteristics* / Skorokhoda V., Melnyk Y., Semenyuk N., Ortynska N., Suberlyak O. // *Chem. Chem. Technol.* – 2017. – Vol.11. – No. 2. – P.171-174.

74. *Особливості одержання сферичних гідрогелів для систем контрольованого вивільнення ліків* / Семенюк Н.Б., Когут О.О., Чернигевич І.Д., Небога Г.Б., Скорохода В.Й. // *Вісн. нац. ун-ту «Львівська політехніка». Хімія, технологія речовин та їх застосування.* – 2015. – № 812. – С.404-408.

Надійшла до редакції 13.04.2024

HYDROGEL GRANULAR SYSTEMS FOR CONTROLLED RELEASE BASED ON (CO)POLYMERS OF 2-HYDROXYETHYL METHACRYLATE WITH POLYVINYLPIRROLIDONE (A REVIEW)

V.Y. Skorokhoda *, N.B. Semenyuk, G.D. Dudok

Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine

* e-mail: vskorohoda@yahoo.com

The development of polymer carriers for systems of prolonged and controlled release of substances, particularly drugs, into the action environment is a relevant task in polymer chemistry and technology. This aims to solve the problem of reducing the effective dose of a medical drug administered into the body of a person or animal. The latest achievements in the field of creating such carriers in the form of spherical particles based on 2-hydroxyethyl methacrylate and polyvinylpyrrolidone (co)polymers are analyzed and summarized. The working principles and advantages of such systems are described. The research of the synthesis regularities, structure, properties and perspectives of application of granular hydrogels based on 2-hydroxyethyl methacrylate and its copolymers with polyvinylpyrrolidone was analyzed. The mixture of decanol and cyclohexanol as a solvent for the monomer phase is substantiated. Based on the analysis of kinetic studies, the optimal technological parameters for the suspension polymerization of 2-hydroxyethyl methacrylate with polyvinylpyrrolidone were selected, and the possibility of regulating the dispersion characteristics of copolymers via changes in the technological synthesis modes was confirmed. The results of studies on the sorption-desorption properties of copolymers concerning model substances and drugs are described. The possibility of directed regulation of sorption capacity and drug release rate through changes in copolymer composition was confirmed. Methods for increasing the sorption capacity of hydrogels for drugs are proposed.

Keywords: controlled release; hydrogels; granules; 2-hydroxyethyl methacrylate; suspension polymerization; polyvinylpyrrolidone.

REFERENCES

1. Fernandes AI. Polymers enhancing bioavailability in drug delivery. *Pharmaceutics*. 2023; 15: 2604. doi: 10.3390/pharmaceutics15112604.
2. Herdiana Y, Wathoni N, Shamsuddin S, Mughtaridi M. Scale-up polymeric-based nanoparticles drug delivery systems: development and challenges. *OpenNano*. 2022; 7: 100048. doi: 10.1016/j.onano.2022.100048.
3. Giammona G, Craparo EF. Polymer-based systems for controlled release and targeting of drugs. *Polymers*. 2019; 11: 2066. doi: 10.3390/polym11122066.
4. Benoit DSW, Overby CT, Sims Jr KR, Ackun-Farmmer MA. 2.5.12 - Drug delivery systems. In: Wagner WR, Sakiyama-Elbert SE, Zhang G, Yaszemskizemski MJ, editors. *Biomaterials Science (fourth edition). An introduction to materials in medicine*. Academic Press; 2020, p. 1237-1266. doi: 10.1016/B978-0-12-816137-1.00078-7.
5. Ataide JA, Coco JC, dos Santos EM, Beraldo-Araujo V, Silva JRA, de Castro KC, et al. Co-encapsulation of drugs for topical application – a review. *Molecules*. 2023; 28: 1449. doi: 10.3390/molecules28031449.
6. Lages M, Nicolas J. In situ encapsulation of biologically active ingredients into polymer particles by polymerization in dispersed media. *Prog Polym Sci*. 2023; 137: 101637. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2022.101637.
7. Lei L, Bai Y, Qin X, Liu J, Huang W, Lv Q. Current understanding of hydrogel for drug release and tissue engineering. *Gels*. 2022; 8(5): 301. doi: 10.3390/gels8050301.
8. Suberlyak O, Skorokhoda V. Hydrogels based on polyvinylpyrrolidone copolymers. In: Haider S, Haider A, editors. *Hydrogels*. IntechOpen; 2018. p. 136-214. doi: 10.5772/intechopen.72082.
9. Fu X, Hosta-Rigau L, Chandrawati R, Cui J. Multi-stimuli-responsive polymer particles, films, and hydrogels for drug delivery. *Chem*. 2018; 4(9): 2084-2107. doi: 10.1016/j.chempr.2018.07.002.
10. Drury JL, Mooney DJ. Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. *Biomaterials*. 2003; 24: 4337-4351. doi: 10.1016/s0142-9612(03)00340-5.
11. Loh XJ, Karim AA, Owh C. Poly(glycerol sebacate) biomaterial: synthesis and biomedical applications. *J Mater Chem B*. 2015; 3: 7641-7652. doi: 10.1039/C5TB01048A.
12. Slaughter BV, Khurshid SS, Fisher OZ, Khademhosseini A, Peppas NA. Hydrogels in regenerative medicine. *Adv Mater*. 2009; 21(32-33): 3307-3329. doi: 10.1002/adma.200802106.
13. Toh WS, Loh XJ. Advances in hydrogel delivery systems for tissue regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2014; 45: 690-697. doi: 10.1016/j.msec.2014.04.026.
14. Thi TTH, Laney M, Zhang H, Martinez F, Lee Y, Jang YC. Designing biofunctional hydrogels for stem cell biology and regenerative medicine applications. *J Ind Eng Chem*. 2024; 129: 69-104. doi: 10.1016/j.jiec.2023.08.042.
15. Patel G, Patel R. Chapter 11 - Thermoresponsive hydrogel: a carrier for tissue engineering and regenerative medicine. In: Oliveira JM, Silva-Correia J, Reis RL, editors. *Hydrogels for tissue engineering and regenerative medicine*. Academic Press; 2024, p. 213-232. doi: 10.1016/B978-0-12-823948-3.00009-9.
16. Deo KA, Lokhande G, Gaharwar AK. Nanostructured hydrogels for tissue engineering and regenerative medicine. In: Reis RL, editor. *Encyclopedia of tissue engineering and regenerative medicine*. 2019, p. 21-32. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.11114-6.

17. Khan MUA, Stojanovic GM, Abdullah MFB, Dolatshahi-Pirouz A, Marei HE, Ashammakhi N, et al. Fundamental properties of smart hydrogels for tissue engineering applications: a review. *Int J Biol Macromol*. 2024; 254: 127882. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.127882.
18. Amiryaghoubi N, Fathi M, Barar J, Omid Y. Hydrogel-based scaffolds for bone and cartilage tissue engineering and regeneration. *React Funct Polym*. 2022; 177: 105313. doi: 10.1016/j.reactfunctpolym.2022.105313.
19. He W, Chen K, Gao W, Duan R, Li Z, Li B, et al. A sequential physical and chemical dual crosslinked multifunctional hydrogel with enhanced mechanical and osteogenic effects for vascularized bone tissue regeneration. *Mater Des*. 2024; 237: 112563. doi: 10.1016/j.matdes.2023.112563.
20. Almajidi YQ, Gupta J, Sheri FS, Zabibah RS, Faisal A, Ruzibayev A, et al. Advances in chitosan-based hydrogels for pharmaceutical and biomedical applications: a comprehensive review. *Int J Biol Macromol*. 2023; 253: 127278. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.127278.
21. Liu X, Liu J, Lin S, Zhao X. Hydrogel machines. *Mater Today*. 2020; 36: 102-124. doi: 10.1016/j.mattod.2019.12.026.
22. Mahinroosta M, Farsangi ZJ, Allahverdi A, Shakoori Z. Hydrogels as intelligent materials: a brief review of synthesis, properties and applications. *Mater Today Chem*. 2018; 8: 42-55. doi: 10.1016/j.mtchem.2018.02.004.
23. Barhoum A, Sadak O, Ramirez IA, Iverson N. Stimuli-responsive hydrogels as new generation materials for implantable, wearable, and disposable biosensors for medical diagnostics: principles, opportunities, and challenges. *Adv Colloid Interface Sci*. 2023; 317: 102920. doi: 10.1016/j.cis.2023.102920.
24. Mehta P, Sharma M, Devi M. Hydrogels: an overview of its classifications, properties, and applications. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2023; 147: 106145. doi: 10.1016/j.jmbbm.2023.106145.
25. Onaciu A, Munteanu RA, Moldovan AI, Moldovan CS, Berindan-Neagoe I. Hydrogels based drug delivery synthesis, characterization and administration. *Pharmaceutics*. 2019; 11: 432. doi: 10.3390/pharmaceutics11090432.
26. Yang S, Wang F, Han H, Santos HA, Zhang Y, Zhang H, et al. Fabricated technology of biomedical micro-nano hydrogel. *Biomed Technol*. 2023; 2: 31-48. doi: 10.1016/j.bmt.2022.11.012.
27. Motlekar NA, Youan BBC. The quest for non-invasive delivery of bioactive macromolecules: a focus on heparins. *J Control Release*. 2006; 113: 91-101. doi: 10.1016/j.jconrel.2006.04.008.
28. Lai WF, He ZD. Design and fabrication of hydrogel-based nanoparticulate systems for in vivo drug delivery. *J Control Release*. 2016; 243: 269-282. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.10.013.
29. Akgol S, Ozturk N, Denizli A. New generation polymeric nanospheres for catalase immobilization. *J Appl Polym Sci*. 2009; 114: 962-970. doi: 10.1002/app.29790.
30. Bardakci F, Kusat K, Adnan M, Badraoui R, Alam MJ, Alreshidi MM, et al. Novel polymeric nanomaterial based on poly(hydroxyethyl methacrylate-methacryloylamidophenylalanine) for hypertension treatment: properties and drug release characteristics. *Polymers*. 2022; 14(22): 5038. doi: 10.3390/polym14225038.
31. Ali A, Ahmed S. Recent advances in edible polymer based hydrogels as a sustainable alternative to conventional polymers. *J Agric Food Chem*. 2018; 66: 6940-6967. doi: 10.1021/acs.jafc.8b01052.
32. Ma Y, Lee P. Investigation of suspension polymerization of hydrogel beads for drug delivery. *Iranian Polym J*. 2009; 18(4): 307-313.
33. Kesharwani P, Bisht A, Alexander A, Dave V, Sharma S. Biomedical applications of hydrogels in drug delivery system: an update. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2021; 66: 102914. doi: 10.1016/j.jddst.2021.102914.
34. Gelli R, Mugnaini G, Bolognesi T, Bonini M. Cross-linked porous gelatin microparticles with tunable shape, size and porosity. *Langmuir*. 2021; 37: 12781-12789. doi: 10.1021/acs.langmuir.1c01508.
35. Quadrado RFN, Fajardo AR. Microparticles based on carboxymethyl starch/chitosan polyelectrolyte complex as vehicles for drug delivery systems. *Arab J Chem*. 2020; 13: 2183-2194. doi: 10.1016/j.arabjc.2018.04.004.
36. Goyal PK, Khurana S, Mittal A. Hydrogel-bound cytotoxic drug delivery system for breast cancer. *Health Sci Rev*. 2023; 9: 100140. doi: 10.1016/j.hsr.2023.100140.
37. Holcapkova P, Hrabalikova M, Stoplova P, Sedlarik V. Core-shell PLA-PVA porous microparticles as carriers for bacteriocin nisin. *J Microencapsul*. 2017; 34: 243-249. doi: 10.1080/02652048.2017.1324919.
38. Peterson TE, Gigliobianco G, Sherborne C, Green NH, Dugan JM, MacNeil S, et al. Porous microspheres support mesenchymal progenitor cell ingrowth and stimulate angiogenesis. *APL Bioeng*. 2018; 2(2): 026103. doi: 10.1063/1.5008556.
39. Ray P, Maity M, Barik H, Sahoo GS, Hasnain MS, Hoda MN, et al. Chapter 3 – Alginate-based hydrogels for drug delivery applications. In: Nayak AK, Hasnain S, editors. *Alginates in drug delivery*. Academic Press; 2020. p. 41-70. doi: 10.1016/B978-0-12-817640-5.00003-0.
40. Ai Y, Lin Z, Zhao W, Cui M, Qi W, Huang R, et al. Nanocellulose-based hydrogels for drug delivery. *J Mater Chem B*. 2023; 11: 7004-7023. doi: 10.1039/D3TB00478C.
41. Park JS, Lim YM, Baik J, Jeong JO, An SJ, Jeong SI, et al. Preparation and evaluation of β -glucan hydrogel prepared by the radiation technique for drug carrier applications. *Int J Biol Macromol*. 2018; 118: 333-339. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.06.068.
42. Tu W, Maksym P, Kaminski K, Chat K, Adrjanowicz K. Free-radical polymerization of 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) supported by a high electric field. *Polym Chem*. 2022; 13: 2850-2859. doi: 10.1039/d2py00320a.
43. Montheard JP, Chatzopoulos M, Chappard D. 2-Hydroxyethyl methacrylate (HEMA): chemical properties and applications in biomedical fields. *J Macromol Sci C*. 1992; 32(1): 1-34. doi: 10.1080/15321799208018377.

44. Garcia-Millan E, Koprivnik S, Otero-Espinar FJ. Drug loading optimization and extended drug delivery of corticoids from pHEMA based soft contact lenses hydrogels via chemical and microstructural modifications. *Int J Pharm.* 2015; 487: 260-269. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.04.037.
45. Chou KF, Lee S, Han CC. Water transport in crosslinked 2-hydroxyethyl methacrylate. *Polym Eng Sci.* 2000; 40: 1004-1014. doi: 10.1002/pen.11228.
46. Tomar N, Tomar M, Gulati N, Nagaich U. pHEMA hydrogels: devices for ocular drug delivery. *Int J Health Allied Sci.* 2012; 1(4): 224-230. doi: 10.4103/2278-344X.107844.
47. Saini RK, Bagri LP, Bajpai AK. Poly (2-hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA) based nanoparticles for drug delivery applications: a review. *Nano Sci Nano Technol Indian J.* 2014; 8(11): 416-427.
48. Passos MF, Carvalho NMS, Rodrigues AA, Bavaresco VP, Jardini AL, Maciel MRW, et al. PHEMA hydrogels obtained by infrared radiation for cartilage tissue engineering. *Int J Chem Eng.* 2019; 2019: 4249581. doi: 10.1155/2019/4249581.
49. Zare M, Bigham A, Zare M, Luo H, Rezvani Ghomi E, Ramakrishna S. pHEMA: an overview for biomedical applications. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(12): 6376. doi: 10.3390/ijms22126376.
50. Arica MY, Bayramoglu G, Arica B, Yalcin E, Ito K, Yagci Y. Novel hydrogel membrane based on copoly(hydroxyethyl methacrylate/p-vinylbenzyl-poly(ethylene oxide)) for biomedical applications: properties and drug release characteristics. *Macromol Biosci.* 2005; 5: 983-992. doi: 10.1002/mabi.200500091.
51. Brigger I, Dubernet C, Couvreur P. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012; 64: 24-36. doi: 10.1016/j.addr.2012.09.006.
52. Musgrave CSA, Fang F. Contact lens materials: a materials science perspective. *Materials.* 2019; 12(2): 261. doi: 10.3390/ma12020261.
53. Guo J, Hong H, Chen G, Shi S, Nayak TR, Theuer CP, et al. Theranostic unimolecular micelles based on brush-shaped amphiphilic block copolymers for tumor-targeted drug delivery and positron emission tomography imaging. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2014; 6(24): 21769-21779. doi: 10.1021/am5002585.
54. Pradeepkumar P, Subbiah A, Rajan M. Synthesis of bio-degradable poly(2-hydroxyethyl methacrylate) using natural deep eutectic solvents for sustainable cancer drug delivery. *SN Appl Sci.* 2019; 1: 568. doi: 10.1007/s42452-019-0591-4.
55. Kumar SSD, Surianarayanan M, Vijayaraghavan R, Mandal AB, MacFarlane DR. Curcumin loaded poly(2-hydroxyethyl methacrylate) nanoparticles from gelled ionic liquid – in vitro cytotoxicity and anti-cancer activity in SKOV-3 cells. *Eur J Pharm Sci.* 2014; 51: 34-44. doi: 10.1016/j.ejps.2013.08.036.
56. Raoufinia R, Mota A, Keyhanvar N, Safari F, Shamekhi S, Abdolalizadeh J. Overview of albumin and its purification methods. *Adv Pharm Bull.* 2016; 6: 495-507. doi: 10.15171/apb.2016.063.
57. Horak D, Hlidkova H, Kit Y, Antonyuk V, Myronovsky S, Stoika R. Magnetic poly(2-hydroxyethyl methacrylate) microspheres for affinity purification of monospecific anti-p46 kDa/Myo1C antibodies for early diagnosis of multiple sclerosis patients. *Biosci Rep.* 2017; 37: BSR20160526. doi: 10.1042/BSR20160526.
58. Kayhan CT, Ural FZ, Koruyucu M, Salman YG, Uygun M, Uygun DA, et al. DNA isolation by galactoseacrylate-based nano-poly(HEMA-co-Gal-OPA) nanopolymers. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2017; 28: 1469-1479. doi: 10.1080/09205063.2017.1330587.
59. Roointan A, Farzanfar J, Mohammadi-Samani S, Behzad-Behbahani A, Farjadian F. Smart pH responsive drug delivery system based on poly(HEMA-co-DMAEMA) nanohydrogel. *Int J Pharm.* 2018; 552: 301-311. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.10.001.
60. Rapado M, Peniche C. Synthesis and characterization of pH and temperature responsive poly(2-hydroxyethyl methacrylate-co-acrylamide) hydrogels. *Polimeros.* 2015; 25: 547-555. doi: 10.1590/0104-1428.2097.
61. Gugoasa AI, Racovita S, Vasiliu S, Popa M. Grafted microparticles based on glycidyl methacrylate, hydroxyethyl methacrylate and sodium hyaluronate: synthesis, characterization, adsorption and release studies of metronidazole. *Polymers.* 2022; 14: 4151. doi: 10.3390/polym14194151.
62. Nart Z, Kayaman-Apohan N. Preparation, characterization and drug release behavior of poly(acrylic acid-co-2-hydroxyethyl methacrylate-co-2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid) microgels. *J Polym Res.* 2011; 18: 869-874. doi: 10.1007/s10965-010-9483-4.
63. Seeli DS, Prabakaran M. Guar gum oleate-graft-poly(methacrylic acid) hydrogel as a colon-specific controlled drug delivery carrier. *Carbohydr Polym.* 2017; 158: 51-57. doi: 10.1016/j.carbpol.2016.11.092.
64. Trofin MA, Racovita S, Vasiliu S, Vasiliu AL, Mihai M. Porous crosslinked zwitterionic microparticles based on glycidyl methacrylate and N-vinylimidazole as possible drug delivery systems. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 14999. doi: 10.3390/ijms232314999.
65. Suberlyak O, Skorokhoda V, Semenyuk N, Melnyk Y. *Materialy biomedichnoho pryznachennia na osnovi (ko)polimeriv polivinilpirolidonu* [Biomedical materials based on polyvinylpyrrolidone (co)polymers]. Lviv: Polytechnic Publishing House; 2015. 244 p. (in Ukrainian).
66. Skorokhoda V, Semenyuk N, Suberlyak O. Tekhnolohichni aspekty oderzhannia sferychnykh hranul kopolimeriv hidroksietylmetakrylatu z polivinilpirolidonom. [Technological aspects of obtaining spherical granules of copolymers of hydroxyethyl methacrylate with polyvinylpyrrolidone]. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii.* 2004; (3): 88-91. (in Ukrainian).

67. Semenyuk N, Dudok G, Suberlyak O, Skorokhoda V. Zakonomirnosti hranulnoi polimeryzatsii hlitsydylmetakrylatu u prysutnosti polivinilpirolidonu [The suspension polymerization regularities of glycidyl methacrylate in presence of polyvinylpyrrolidone]. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. 2011; (2): 54-59. (in Ukrainian).

68. Skorokhoda V, Semenyuk N, Lukan G, Suberlyak O. Vplyv tekhnolohichnykh parametriv na zakonomirnosti syntezy hidrofilykh hranulnykh kopolimeriv polivinilpirolidonu [The influence of technological parameters on the regularities of synthesis of polyvinylpyrrolidone hydrophilic granular copolymers]. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. 2006; (3): 67-71. (in Ukrainian).

69. Semenyuk N, Dudok G, Chopyk N, Skorokhoda V. Kinetychni osoblyvosti dyspersiinoi polimeryzatsii kompozytsii hidroksietylmetakrylatu z polivinilpirolidonom [Kinetic features of dispersion polymerization of hydroxyethyl methacrylate compositions with polyvinylpyrrolidone]. *Visn Nats Univ «Lvivska Politehnika»*. 2010; 667: 456-459. (in Ukrainian).

70. Suberlyak O, Gudzera S, Skorokhoda V. Osoblyvosti polimeryzatsii 2-HEMA u poliarnykh rozchynnykh u prysutnosti PVP [Peculiarities of HEMA polymerization in polar solvents in the presence of PVP]. *Dopovidi AN URSSR*. 1986; 7: 49-51. (in Ukrainian).

71. Semenyuk N, Lukan G, Suberlyak O, Skorokhoda V. Vplyv pryrody stabilizatora na dyspersni kharakterystyky hranulnykh kopolimeriv polivinilpirolidonu [Influence of stabilizer nature on the dispersion characteristics of polyvinylpyrrolidone granular copolymers]. *Visn Nats Univ «Lvivska Politehnika»*. 2005; 536: 251-254. (in Ukrainian).

72. Skorokhoda V, Semenyuk N, Melnyk J, Suberlyak O. Hydrogels penetration and sorption properties in the substances release controlled processes. *Chem Chem Technol*. 2009; 3(2): 117-121. doi: 10.23939/chcht03.02.117.

73. Skorokhoda V, Melnyk Y, Semenyuk N, Ortynska N, Suberlyak O. Film hydrogels on the basis of polyvinylpyrrolidone copolymers with regulated sorption-desorption characteristics. *Chem Chem Technol*. 2017; 11(2): 171-174. doi: 10.23939/chcht11.02.171.

74. Semenyuk N, Kohut O, Chernygevykh I, Neboga G, Skorokhoda V. Osoblyvosti oderzhannia sferychnykh hidroheliiv dlia system kontrolovanoho vyvilnennia likiv [The features of obtaining of spherical hydrogels for drug delivery systems]. *Visn Nats Univ «Lvivska Politehnika»*. 2015; 812: 404-408. (in Ukrainian).