

**ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**
**CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF MEDICINAL COMPOUNDS
AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-33-38>



УДК 616.1

О возможности применения водных растворов поливинилметилового эфира для эмболизации кровеносных сосудов

П.Е. Игнатьева^{1,®}, Е.С. Жаворонок¹, О.А. Легонькова², С.А. Кедик¹

¹МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), Москва 119571, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва 117997, Россия

® Автор для переписки, e-mail: ignateva.polly@mail.ru

Статья посвящена исследованию водных растворов поливинилметилового эфира с целью определения возможности их использования в качестве основы эмболизирующего состава для преднамеренной закупорки кровеносных сосудов при терапии сосудистых аномалий, опухолей и предоперационной подготовке пациентов. На основании экспериментальных данных, полученных с помощью метода точек помутнения, построена правая ветвь бинарной кривой бинарной системы поливинилметилового эфира – вода и определено значение нижней критической температуры смешения (35.5 °С). Определена концентрация поливинилметилового эфира в водном растворе, при которой фазовый переход происходит при температуре 35.5 °С – она составляет 30% мас. Вязкостно-скоростные кривые 30%-го водного раствора поливинилметилового эфира, полученные с помощью метода реовизиометрии в широком диапазоне температур 5–36 °С, свидетельствуют, что исследуемые растворы низковязки и проявляют ньютоновское поведение при течении. Однако уже при 35 °С и выше в области фазового перехода наблюдается значительное отклонение от ньютоновского поведения вследствие выпадения поливинилметилового эфира из раствора в виде белой твердой массы. В рамках уравнения Аррениуса–Френкеля–Эйринга оценена энергия активации вязкого течения водных растворов поливинилметилового эфира, которая составляет 31 кДж/моль. С помощью рефрактометрии было показано, что фазовый переход в исследуемых растворах имеет обратимый характер, что, в частности, облегчает очистку оборудования для введения эмболизирующего состава в организм пациента. В результате работы определены некоторые параметры, при которых формирование эмбола в кровеносном сосуде *in situ* происходит из 30%-го водного раствора поливинилметилового эфира при температуре 35.5 °С.

Ключевые слова: эмболизация, эмболизирующий агент, вязкость, поливинилметиловый эфир, водный раствор.

On the use of aqueous solutions of polyvinyl methyl ether for the embolization of blood vessels

Polina E. Ignatieva^{1,*}, Elena S. Zhavoronok¹, Olga A. Legonkova², Stanislav A. Kedik¹

¹MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow 119571, Russia

²A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow 117997, Russia

*Corresponding author, e-mail: ignateva.polly@mail.ru

Aqueous solutions of polyvinyl methyl ether were investigated in order to test whether it is possible to utilize them as bases for embolic agents used to deliberately block blood vessels. This may be necessary in the course of treatment of vascular abnormalities, tumors, as well as during the preparation of patients for surgery. The right branch of the binodal curve for the binary system “polyvinyl methyl ether–water” was drawn using the cloud point method and the lower critical mixing temperature (35.5 °C) was calculated. Furthermore, the exact concentration of polyvinyl methyl ether in aqueous solutions at which phase transition occurs (given the temperature of 35.5 °C) was found to be 30 wt %. The viscosity–velocity curves for the 30% solution of polyvinyl methyl ether, obtained by rheoviscometry in the temperature range of 5 to 36 °C, indicate that this aqueous solution has a low viscosity and behaves like a Newtonian fluid. However, at the temperature of 35 °C and higher, close to the phase transition, a significant deviation from its Newtonian behavior is observed due to precipitation of polyvinyl methyl ether as it forms a solid white mass. Through the use of the Arrhenius–Frenkel–Eyring equation, the activation energy of the viscous flow for polyvinyl methyl ether solutions was found to be 31 kJ/mol. Based on refractometry data, it was demonstrated that phase transition in aqueous solutions of polyvinyl methyl ether is reversible. This feature can facilitate medical equipment cleaning before introducing the embolic agent into a patient’s bloodstream. Finally, the investigation determined some parameters, in which the formation of embolic agents from a 30% polyvinyl methyl ether aqueous solution occurs (in situ in a blood vessel at a temperature of 35.5 °C).

Keywords: embolization, embolic agent, viscosity, polyvinyl methyl ether, aqueous solution.

Введение

В настоящее время при лечении серьезных заболеваний кровеносных сосудов большую популярность приобрела процедура эмболизации – метода малоинвазивного лечения, представляющего собой намеренную закупорку (окклюзию) одного или нескольких кровеносных сосудов [1–4]. Эмболизация актуальна при терапии многих патологий, среди которых аневризмы и ангиодисплазии (врожденные сосудистые аномалии), миома матки, рак различного характера, травмы с сильным кровотечением, а также предоперационная подготовка пациента с целью снижения кровопотери [1]. При проведении эмболизации с помощью катетера в кровеносный сосуд вводят различные по природе, составу и структуре твердые или жидкие вещества, которые образуют плотный тромб, мешая свободному течению крови.

Одними из первых материалов, которые служили для закупорки сосудов, были фрагменты мышечной ткани, жировой ткани или мозговой оболочки, а также гемостатические губки и гранулы из нержавеющей

стали [5, 6]. В настоящее время в сосудистой хирургии применяют эмболы на основе желатиновой губки и синтетических полимеров, а также микросферы различного состава, баллоны, окклюдеры и эмболизирующие спирали. Однако в связи с повышением требований к лечению различных патологий расширяется ассортимент эмболизирующих материалов на основе растворов полимеров и сополимеров [5, 6]. Отметим, что жидкие эмболизирующие агенты, формирующие твердый эмбол в кровеносном сосуде *in situ*, имеют ряд преимуществ перед твердыми механическими агентами [7]. Например, жидкости легче вводить в сосуд и локализовать в определенном его месте, кроме того, снижается риск повреждения сосудов. Большинство используемых жидких эмболизирующих агентов содержит токсичные растворители, которые могут влиять на организм человека и вызвать нежелательные побочные эффекты [8]. Однако этот недостаток можно устранить, используя жидкие эмболизирующие агенты на водной основе [9], разработка которых является актуальной задачей. Одним из перспективных вариантов такого

рода материалов могут быть водные растворы поливинилметилового эфира (ПВМЭ) [10]. Поливинилметиловый эфир представляет собой синтетический полимер, хорошо растворимый в холодной воде, но выпадающий из раствора при температуре выше 35 °С. Композиции на его основе обладают высокой адгезией к различным поверхностям, особенно к пластикам и металлам, поэтому их применяют для изготовления клеев и лаков, типографских красок, чернил и герметиков [11]. Целью данной работы было исследование принципиальной возможности применения водных растворов поливинилметилового эфира для создания эмболизирующих составов.

Экспериментальная часть

Основными объектами исследования были водные растворы поливинилметилового эфира (ПВМЭ) (Sigma-Aldrich, США) с различными концентрациями – от 5 до 50% мас.

Температуру помутнения растворов ПВМЭ определяли на лабораторной установке, представляющей собой термостатируемый термометр с закрепленным около ртутного шарика образцом, зажатым между двумя покровными стеклами. Эксперимент проводили при ступенчатом повышении и понижении температуры со скоростью 1 °С/мин, фиксируя в первом случае температуру начала помутнения, а во втором – температуру, при которой образец становился снова прозрачным. Исследованию подвергали растворы с концентрацией ПВМЭ 5, 10, 20, 30, 35, 40, 45 и 50% мас.

Динамическую вязкость водных растворов ПВМЭ определяли на ротационном реовискзиметре Brookfield DV2TLV (рабочий узел SC4-16) при температурах 5, 10, 15, 20, 25, 30, 33, 34, 35, 36 °С в диапазоне скоростей сдвига 25–50 с⁻¹. Обработку результатов проводили с помощью специальной программы Rheocalc.

Показатель преломления 30%-ных и 50%-ных водных растворов ПВМЭ измеряли на рефрактометре УРЛ-1 в диапазоне температур 25–40 °С при ступенчатом повышении и понижении температуры с шагом 3 °С.

Результаты и их обсуждение

Фазовый переход в водных растворах ПВМЭ влечет за собой превращение исходно жидкого и жидкого раствора в твердое вещество, потенциально способное выступать в качестве эмбола. Температура такого перехода в значительной степени зависит от концентрации полимера в воде; таким образом, для оптимизации основы эмболизирующего состава необходимо построить фазовую диаграмму для исследуемой системы ПВМЭ – вода и определить содержание полимера, при котором температура фазового

перехода составляет не менее 35 °С (температура тела пациента). По экспериментальным результатам, полученным с помощью метода точек помутнения, была построена бинадальная кривая фазовой диаграммы ПВМЭ – вода (рис. 1).

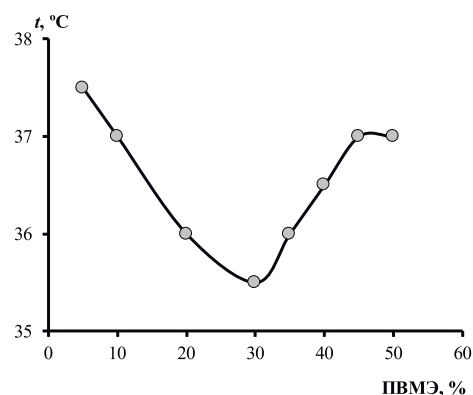


Рис. 1. Фазовая диаграмма (бинадаль) бинарной системы ПВМЭ – вода.

Из рисунка видно, что водные растворы ПВМЭ действительно обладают НКТС (нижняя критическая температура смешения), которая составляет 35.5 °С. Ниже приведенной бинадали система представляет собой прозрачную текучую жидкость (рис. 2а), а выше – твердое белое вещество (рис. 2б), способное закупоривать кровеносный сосуд.

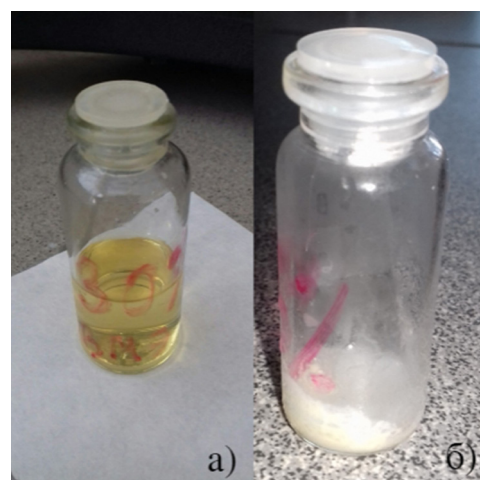


Рис. 2. Типичный вид системы ПВМЭ – вода: ниже (а) и выше (б) бинадали.

Для обеспечения минимально возможной температуры фазового перехода, согласно бинадали (см. рис. 1), необходимо использовать раствор с концентрацией ПВМЭ 30% мас. При введении такого раствора в кровеносное русло гарантированно произойдет фазовое разделение, так как температура тела человека составляет 36.5–37.0 °С.

Одним из важнейших параметров эмболизирующего агента является вязкость раствора, которая определяет особенности технологии эмболизации –

в частности, диаметр катетера и способ введения в кровь. Поэтому вторым этапом нашей работы было исследование реовискозиметрических параметров 30%-го водного раствора ПВМЭ. Были исследованы вязкостные свойства этого раствора в широком диапазоне температур (от 5 до 36 °С). Экспериментально полученные вязкостно-скоростные кривые (рис. 3) свидетельствуют о достаточно низкой вязкости и практически ньютоновском поведении исследуемых растворов. Однако при 35 и 36 °С наблюдается сильный разброс экспериментальных точек, что указывает на отклонение раствора от ньютоновского поведения в области фазового перехода.

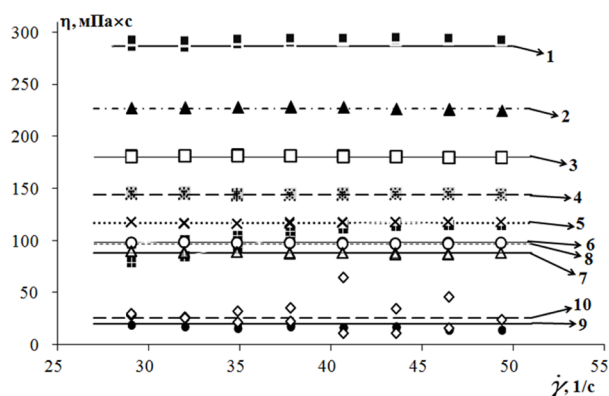


Рис. 3. Вязкостно-скоростные кривые 30%-го водного раствора ПВМЭ при температуре, °С:
1 – 5; 2 – 10; 3 – 15; 4 – 20; 5 – 25;
6 – 30; 7 – 33; 8 – 34; 9 – 35; 10 – 36.

Анализ результатов, полученных при разных температурах, позволяет в первом приближении оценить энергию активации вязкого течения исследованных растворов по уравнению Аррениуса–Френкеля–Эйринга:

$$\ln \eta = \ln A - \frac{E_{акт}}{RT}, \quad (1)$$

где η – коэффициент динамической вязкости, A – предэкспоненциальный множитель, $E_{акт}$ – энергия активации вязкого течения, R – универсальная газовая постоянная, T – температура.

Анаморфоза температурной зависимости коэффициента динамической вязкости 30%-го раствора ПВМЭ приведена на рис. 4.

На графике (рис. 4) видно, что при температуре 35–36 °С происходит резкое отклонение от уравнения (1), очевидно связанное с разделением фаз. Полимер при этом образует белый плотный осадок (см. рис. 2б). Однако данные, полученные при температурах ниже температуры фазового разделения, позволяют вычислить энергию активации вязкого течения водного раствора ПВМЭ, которая составля-

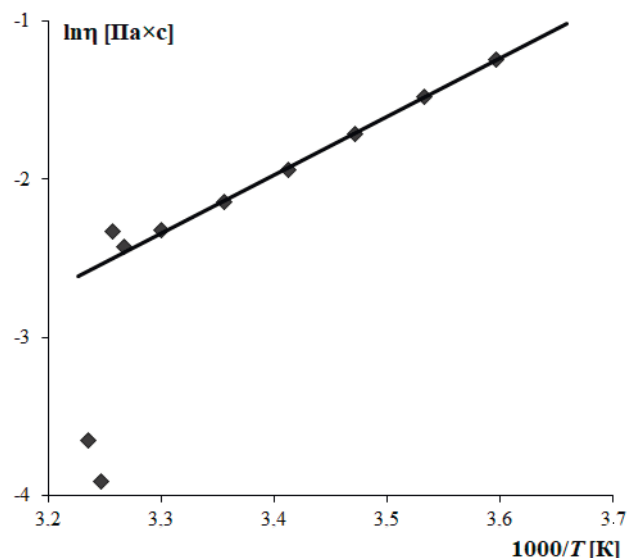


Рис. 4. Температурная зависимость вязкости 30%-ного водного раствора ПВМЭ в координатах уравнения (1).

ет 31 кДж/моль, а также значение предэкспоненциального множителя: $\ln A = -2.71$. Зная эти параметры, можно прогнозировать вязкость ПВМЭ в широком диапазоне температур: от температуры хранения вплоть до температуры фазового разделения.

Важной особенностью эмболизирующих составов на основе водных растворов ПВМЭ является обратимый характер фазового разделения. Температурные зависимости показателя преломления (рис. 5) показывают, что растворение ПВМЭ в воде обратимо. Это значительно облегчает очищение оборудования для введения эмбола в кровеносный сосуд. В то же время для пациента это не опасно, так как температура тела живого человека не бывает ниже 35 °С.

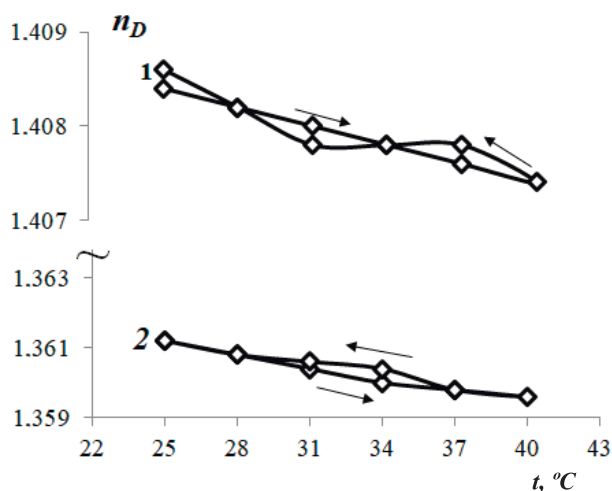


Рис. 5. Зависимость показателя преломления от температуры водных растворов ПВМЭ двух концентраций: 1 – 50%; 2 – 30%.

Выводы

Методами реовискозиметрии и рефрактометрии исследованы водные растворы поливинилметилового эфира. Показана перспективность использования этих растворов, претерпевающих фазовый переход при 35–36 °С, в качестве основы эмболизирующих составов. Методом точек помутнения построена

правая ветвь бинодали фазовой диаграммы ПВМЭ – вода и по ней определена оптимальная концентрация раствора ПВМЭ в воде – 30% мас., которая обеспечивает фазовый переход и отвердевание эмбола при 35 °С. Показан обратимый характер процесса фазовое разделение – растворение в этой системе.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Kiron Varghese, Srilakshmi Adhyapak. Therapeutic Embolization. Bangalore, 2017. 133 p.
2. Chabrot P., Boyer L. Embolization. Springer, 2013. 472 p.
3. Дан В.Н., Сапелкин С.В. Ангиодисплазии (врожденные пороки развития сосудов). М.: Вердана, 2008. 200 с.
4. Дан В.Н., Сапелкин С.В., Легонькова О.А., Цыганков В.Н., Варава А.Б., Кедик С.А., Жаворонок Е.С., Панов А.В. Материалы и методы эндоваскулярного лечения артериовенозных мальформаций: возможности и проблемы // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. Медицинская химия. 2016. № 7. С. 49–51.
5. Кедик С.А., Суслов В.В., Малкова А.П., Шняк Е.А., Домнина Ю.М. Гелеобразующие полимеры для создания жидких эмболизаторов // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 4 (21). С. 38–45.
6. Игнатьева П.Е., Жаворонок Е.С., Легонькова О.А., Кедик С.А. Композиции на основе водных растворов хитозана глутарового альдегида для эмболизации кровеносных сосудов // Тонкие химические технологии. 2019. Т. 19. № 1. С. 14–20. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-1-25-31>
7. Lu X.-Y., Zhang X. Onyx embolization for an angiographically progressive traumatic pseudoaneurysm of the middle meningeal artery: A case report and literature review // Exp. Ther. Med. 2019. V. 17. № 5. P. 4144–4148. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7403>.
8. Vaidya S., Tozer K.R., Chen J. An overview of embolic agents // Semin. Intervent. Radiol. 2008. № 25. P. 204–215. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1085930>
9. Jones J.P., Sima M., O'Hara R.G., Stewart R.J. Water-borne endovascular embolics inspired by the undersea adhesive of marine sandcastle worms // Adv. Healthc. Mater. 2018. V. 5. № 7. P. 795–801. <https://doi.org/10.1002/adhm.201500825>
10. Casalini R., Roland C.M. Dynamic properties of polyvinylmethylether near the glass transition // J. Chem. Phys. 2003. V. 119. № 7. P. 4052–4059.
11. PVME poly(vinyl methyl ether) / In: Wypych G. Handbook of Polymers. Chem Tec Publishing, 2016. P. 646–648. <https://doi.org/10.1016/C2015-0-01462-9>

Об авторах:

Игнатьева Полина Евгеньевна, студент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Жаворонок Елена Сергеевна, кандидат химических наук, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). Scopus Author ID 7801409746, ResearcherID H-9420-2013, <https://orcid.org/0002-7235-3361>

References:

1. Kiron Varghese, Srilakshmi Adhyapak. Therapeutic Embolization. Bangalore, 2017. 133 p.
2. Chabrot P., Boyer L. Embolization. Springer, 2013. 472 p.
3. Dan V.N., Sapelkin S.V. Angiodysplasia (congenital vascular malformations). Moscow: Verdun Publ., 2008. 200 p.
4. Dan V.N., Sapelkin S.V., Legonkova O.A., Tsygankov V.N., Varava A.B., Kedik S.A., Lark E.S., Panov A.V. Materials and methods of endovascular treatment of arteriovenous malformations: Opportunities and Challenges. *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii. Meditsinskaya khimiya* [Issues of Biological, Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. Medicinal Chemistry]. 2016;(7):49-51 (in Russ.).
5. Kedik S.A., Suslov V.V., Malkov A.P., Shnyak E.A., Domnina Yu.M. Gelling polymers to create a liquid embolic agents. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* [Development and Registration of Medicines]. 2017;4(21):38-45 (in Russ.).
6. Ignatieva P.E., Zhavoronok E.S., Legonkova O.A., Kedik S.A. Compositions based on aqueous solutions of chitosan and glutaraldehyde for embolization of blood vessels. *Tonkie khimicheskie tekhnologii* = Fine Chemical Technologies. 2019;14(1):14-20 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-1-25-31>
7. Lu X.-Y., Zhang X. Onyx embolization for an angiographically progressive traumatic pseudoaneurysm of the middle meningeal artery: A case report and literature review. *Exp. Ther. Med.* 2019;17(5):4144-4148. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7403>
8. Vaidya S., Tozer K.R., Chen J. An overview of embolic agents. *Semin. Intervent. Radiol.* 2008;(25):204-215. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1085930>
9. Jones J.P., Sima M., O'Hara R.G., Stewart R.J. Water-borne endovascular embolics inspired by the undersea adhesive of marine sandcastle worms. *Adv. Healthc. Mater.* 2018;5(7):795-801. <https://doi.org/10.1002/adhm.201500825>
10. Casalini R., Roland C.M. Dynamic properties of polyvinylmethylether near the glass transition. *J. Chem. Phys.* 2003;119(7):4052-4059.
11. PVME poly(vinyl methyl ether). In: Wypych G. Handbook of Polymers. Chem Tec Publishing, 2016. P. 646–648. <https://doi.org/10.1016/C2015-0-01462-9>

Легонькова Ольга Александровна, доктор технических наук, руководитель отдела перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27). Scopus Author ID 18437207900

Кедик Станислав Анатольевич, доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). Scopus Author ID 7801632547, <https://orcid.org/0003-2610-8493>.

About the authors:

Polina E. Ignatieva, Student of the Chair of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia).

Elena S. Zhavoronok, Cand. of Sci. (Chemistry), Associate Professor, Chair of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). Scopus Author ID 7801409746, ResearcherID H-9420-2013, <https://orcid.org/0002-7235-3361>

Olga A. Legonkova, Dr. of Sci. (Engineering), Head of the Department of Dressings, Suture and Polymeric Materials in Surgery, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation (27, Bolshaya Serpukhovskaya ul., Moscow 117997, Russia). Scopus Author ID 18437207900

Stanislav A. Kedik, Dr. of Sci. (Engineering), Professor, Head of the Chair of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). <https://orcid.org/0003-2610-8493>

Для цитирования: Игнатьева П.Е., Жаворонок Е.С., Легонькова О.А., Кедик С.А. О возможности применения водных растворов поливинилметилового эфира для эмболизации кровеносных сосудов // Тонкие химические технологии. 2019. Т. 14. № 4. С. 33–38. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-33-38>

For citation: Ignatieva P.E., Zhavoronok E.S., Legonkova O.A., Kedik S.A. On the use of aqueous solutions of polyvinylmethyl ether for the embolization of blood vessels *Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies*. 2019;14(4):33-38 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-33-38>