

Р. И. Мустафин¹, Т. В. Кабанова¹, Е. Р. Жданова¹, А. В. Буховец¹,
В. Р. Гарипова¹, Ш. Ф. Насибуллин¹, В. А. Кеменова²

ПОЛУЧЕНИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВОГО НОСИТЕЛЯ НА ОСНОВЕ ИНТЕРПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНОГО КОМПЛЕКСА, ОБРАЗОВАННОГО EUDRAGIT® EPO И CARBOMER 940

¹ Медицинский университет, Казань, Россия;

² ГНУ ВИЛАР, Москва, Россия

С позиции исследования в качестве носителя в пероральных системах доставки с контролируемым высвобождением был синтезирован новый интерполиэлектролитный комплекс (ИПЭК) с Eudragit® EPO (EPO) и Carbomer 940 (C940). Структурные особенности, изученные методами ИК-спектроскопии и ДСК-МТ, свидетельствуют о том, что комплекс действительно представляет собой ИПЭК, стабилизированный кооперативной системой ионных связей. Согласно методам капиллярной вискозиметрии и элементного анализа полученный при значении pH 4,0 поликомплекс имеет характеристический состав при мольном соотношении компонентов C940:EPO — 1,75:1.

Ключевые слова: интерполиэлектролитный комплекс, Eudragit® EPO и Carbomer 940, состав, физико-химические свойства.

В последнее время значительный интерес ученых во всем мире вызывают исследования матричных пероральных систем доставки интерполимерных комплексов, одного из наиболее перспективных классов носителей лекарственных веществ, в том числе и наноразмерных [1 – 4]. Интерполиэлектролитные комплексы (ИПЭК) представляют собой продукты взаимодействия химически комплементарных противоположно заряженных макромолекул. В этой связи изучение возможности образования поликомплексов с известными и широко применяемыми в фармацевтической технологии (со)полимерами (мет)акриловой кислоты представляет несомненный интерес. Особое место среди них занимают сополимеры, выпускаемые немецким концерном “Evonik Röhm GmbH” под общим названием эудрагиты (Eudragit®) [5]. Перспективность использования ИПЭК с участием различных типов противоположно заряженных марок Eudragit® в качестве полимерных носителей лекарственных соединений к настоящему времени уже доказана [6 – 9]. Однако проведение интерполиэлектролитного сочетания катионных типов Eudragit® с редкосшитыми акриловыми сополимерами, также занимающими весомое место среди широко используемых при изготовлении различных ЛФ вспомогательных веществ, кажется нам весьма интересным. Наиболее известной маркой, представленной на мировом рынке фарминдустрии, являются карбомеры (Carbomer), включенные во многие Фармакопеи мира. Особенностью данных полимеров является потеря растворимости при наличии небольшого числа ковалентных мостичных связей между макромолекулами и способность очень сильно набухать в среде растворителя [10]. Учитывая, что структурным мономерным фрагментом является акриловая кислота, данные полимеры характеризуются наличием в своем составе карбоксильных групп, обуславливающих проявление свойств полианиона при определенной реакции среды.

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей получения, строения и состава ИПЭК с участием редкосшитой полиакриловой кислоты, выпускаемой под маркой Carbomer 940 и линейного поликатионного сополимера Eudragit® типа E, в основном предназначенного для получения желудочнорастворимых покрытий. ИПЭК на основе исследуемых сополимеров к настоящему времени не были изучены.

Экспериментальная часть

В исследовании использовали Eudragit® марки EPO (EPO) “Evonik Röhm GmbH” (Германия) со средней молекулярной массой 150000 и Carbomer 940 (C940) “Federa” (Бельгия) со средней молекулярной массой 1500000. При приготовлении растворов и дисперсий полиэлектролитов (ПЭ) исходили из молекулярной массы звена (со)полимера.

Для измерения вязкости надосадочной жидкости готовили образцы сшитого полимера набуханием ПЭ в течение 24 ч в среде ацетатного буфера при значении pH 4,0 в концентрации (0,075 – 0,0083 М), затем к образцам набухшего геля с различными концентрациями полианиона приливали одинаковое количество раствора EPO (0,025 М), приготовленного в среде ацетатного буфера при том же значении pH. Вязкость определяли на капиллярном вискозиметре Убеллоде с диаметром капилляра 0,56 при температуре 20 ± 0,1 °С, с использованием водяного термостата прибора ЛОРТС (Россия).

Состав ИПЭК определяли по данным элементного анализа по содержанию C:N на приборе “CHN-3 анализатор” (Россия).

ИК-спектры образцов снимали в таблетках KBr на приборе “Bruker” FT-IR Vector 22 (Германия).

Образцы анализировали с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой (ДСК-МТ) на приборе модели 2930 “TA Instruments” (Англия), интервал температур составлял от

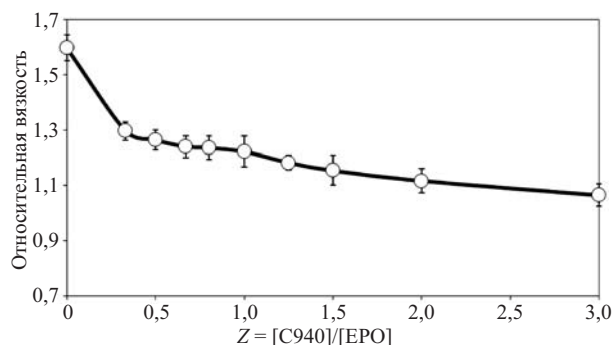


Рис. 1. Зависимость относительной вязкости от состава реакционной смеси $Z = [C940]/[ЕРО]$. По оси абсцисс — состав ИПЭК (Z), где $Z = 3$ соответствует трехкратному избытку C940, $Z = 0,33$ его трехкратному недостатку при постоянной концентрации ЕРО в смеси (0,025 М), $Z = 0$ вязкость исходного 0,025 М раствора ЕРО.

– 20 до 160 °С при скорости нагрева 2 °С/мин. Для калибровки прибора использовали индий.

Синтез ИПЭК. К гелю C940 (0,05 М, рН 4,0) приливали при постоянном перемешивании раствор ЕРО (0,05 М, рН 4,0) при постоянной температуре. Полученную таким способом систему оставляли на 7 сут, а затем сливали надосадочную жидкость и промывали осадок, который затем высушивали до постоянной массы под вакуумом в течение 2 дней при 40 °С.

Результаты и их обсуждение

Для оценки влияния различных факторов на состав полученных комплексов использовано сочетание целого комплекса методов, таких как вискозиметрия, элементный анализ, ИК-спектроскопия, а также ДСК-МТ, что позволило нам четко ответить на вопрос, как влияют соотношение компонентов в реакционной смеси, значения рН среды и степень ионизации полимеров на конечный состав образующихся поликомплексов.

Как показал анализ данных капиллярной вискозиметрии (рис. 1), в случае наличия избыточного количества C940 в смеси (правая часть кривой), происходит монотонное незначительное понижение относительной вязкости, обусловленное связыванием присутствующего в недостатке количества ЕРО. В тех образцах, где концентрация ЕРО соответствует 1,5 – 3-кратному его избытку по отношению к сетчатому полимеру (левая часть кривой), включение дополнительного количества линейного полиэлектролита с увеличением концентрации его в реакционной смеси практически не наблюдается (участок “плато” в интервале $0,33 < Z < 1$). С использованием метода элементного анализа нами установлено, что соотношение компонентов в реакционной смеси не оказывает значимого влияния на состав образующихся поликомплексов (рис. 2). При получении ИПЭК при одном значении рН, но различном соотношении реагирующих компонентов в смеси, в состав образующегося поликомплекса включается достаточно небольшое количество линейного сополимера. Даже пятикратный избыток ЕРО в смеси не приводит к существенному возрастанию его доли в ИПЭК,

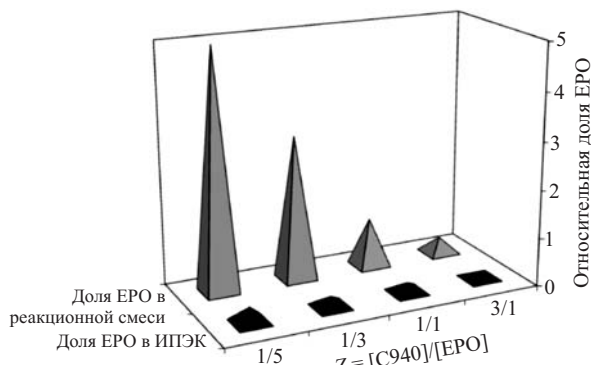


Рис. 2. Сравнение доли Eudragit® ЕРО в реакционной смеси с долей Eudragit® ЕРО в составе ИПЭК (по данным элементного анализа).

что согласуется с данными капиллярной вискозиметрии. В тоже время образующийся ИПЭК характеристического состава соответствует мольному соотношению компонентов C940/ЕРО – 1,75:1.

Для подтверждения факта образования поликомплекса был использован метод ИК-спектроскопии. На приведенном рисунке (рис. 3) видно, что у образца поликомплекса, по сравнению с индивидуальными (со)полимерами, уменьшается интенсивность полосы поглощения при 1728 см^{-1} , что служит свидетельством количественного снижения протонированных карбоксильных групп у редкоштитой поликислоты.

В поликомплексе, в отличие от исходных полимеров, появляется новая полоса при 1560 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям ионизированных карбоксилатных групп полианиона, что доказывает стабилизацию полученного ИПЭК кооперативной системой ионных связей.

На ИК-спектре выделенного нами ИПЭК отсутствуют характеристические полосы при 2820 и 2770 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям неионизированной алифатической диметиламиногруппы, но при этом появляются две новые: средней интенсивности при 2720 см^{-1} и одна слабая полосы при 2510 см^{-1} , что по данным литературы соответствует поглощению солей, образованных третичными аминогруппами, характеристические полосы которых сдвинуты в низкочастотную область и проявляются в диапазоне $2750 - 2250 \text{ см}^{-1}$. Полученные результаты полностью согласуются с данными, описанными в литературе в отношении поликомплексов, образованных противоположно заряженными марками Eudragit® E/L [6 – 9].

Поликомплекс, в соответствии с приведенной ДСК-термограммой характеризуется наличием всего одной температуры стеклования (рис. 4, кривая 2). Индивидуальные (со)полимеры, согласно нашим собственным исследованиям и литературным данным, обладают различными и весьма отличающимися температурами стеклования: ЕРО — 54,06 °С, C940 – 130 °С [9, 11]. Синтезированный же поликомплекс не только не содержит включений микродоменов свободного линейного сополимера, но и имеет более высокую температуру стеклования, отличную от исходных компо-

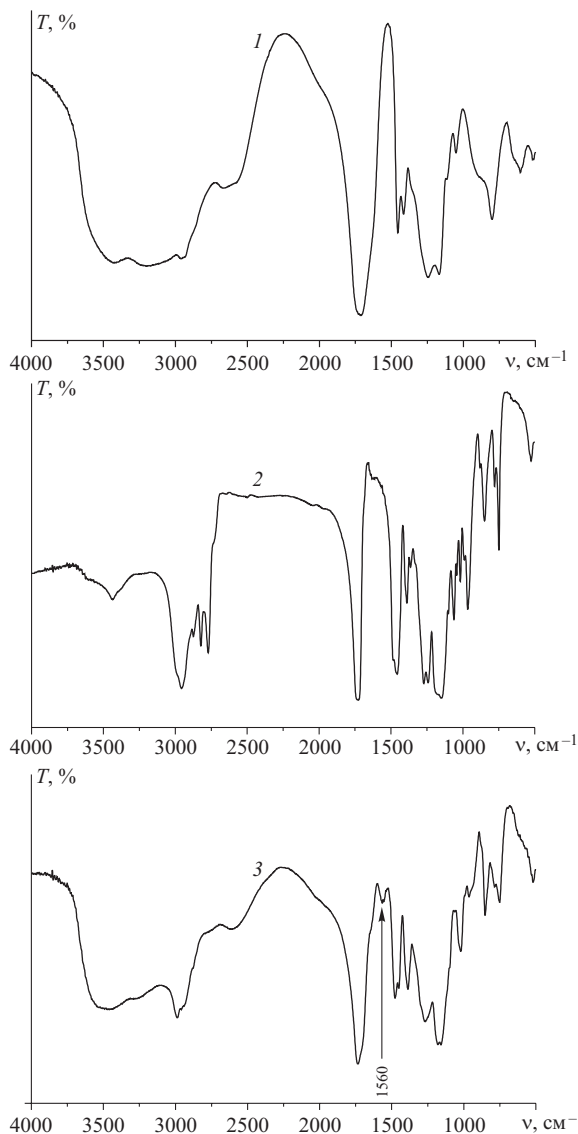


Рис. 3. ИК-спектры Carbomer 940 (1), Eudragit® EPO (2) и ИПЭК, $Z = 1,75$ (3).

ментов (T_c , $154,81 \pm 0,2$ °C). Последнее указывает на ощутимый вклад кооперативной системы ионных связей в стабилизацию и прочностные характеристики полученного ИПЭК.

Таким образом, полученный нами ИПЭК C940/EPO, согласно приведенным данным, представляет собой индивидуальное химическое соединение – поликомплекс, стабилизированный кооперативной системой ионных связей, возникающих между редкостной поликислотой (C940) и линейным полиамином

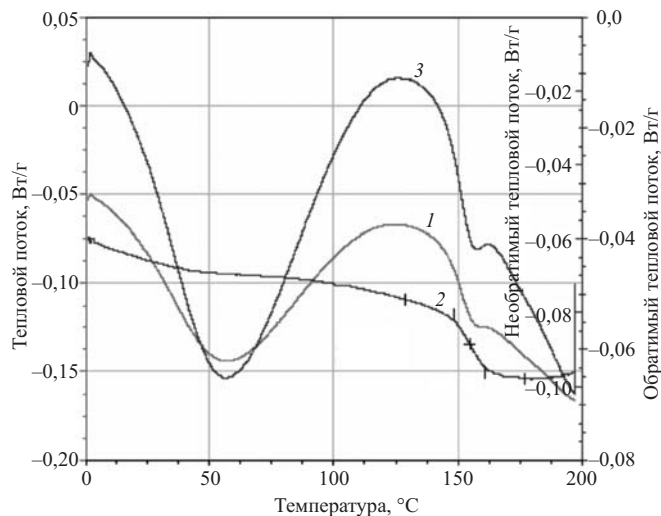


Рис. 4. ДСК-МТ термограмма ИПЭК Carbomer 940/Eudragit® EPO ($Z = 1,75$); по оси абсцисс — температура, °C; по оси ординат — тепловой поток (1), обратимый тепловой поток (2), необратимый тепловой поток (3), Вт/г.

(EPO). Принимая во внимание изученные структурные и композиционные особенности синтезированного поликомплекса, с целью выявления возможности использования его в качестве потенциального носителя ЛВ необходимо проведение комплекса физико-химических и биофармацевтических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. А. Кеменова, Р. И. Мустафин, К. В. Алексеев и др., *Фармация*, **60**(1), 67 – 71 (1991).
2. V. V. Khutoryanskiy, *Int. J. Pharm.*, **334**, 15 – 26 (2007).
3. M. S. Hartig, R. R. Green, J. DasGupta, et al., *Pharm. Res.*, **24**(12), 2353 – 2369 (2007).
4. M. Pavli, F. Vrecer, S. Baumgartner, *Farm. Vestn.*, **59**, 121 – 127 (2008).
5. D. Gallardo, B. Skalsky, P. Kleinebudde, *Pharm. Dev. Technol.*, **13**, 413 – 423 (2008).
6. Р. И. Мустафин, Т. В. Кабанова, *Хим.-фарм. журн.*, **38**(11) 39 – 41 (2004).
7. Р. И. Мустафин, Т. В. Кабанова, *Хим.-фарм. журн.*, **39**(2) 34 – 38 (2005).
8. R. I. Moustafine, T. V. Kabanova, V. A. Kemenova, G. Van den Mooter, *J. Control. Rel.*, **103**, 191 – 198 (2005).
9. R. I. Moustafine, I. M. Zaharov, V. A. Kemenova, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **63**, 26 – 36 (2006).
10. К. В. Алексеев, В. Н. Ли, В. Н. Демишев, О. Л. Бондаренко, *Фармация*, **56**(5), 15 – 18 (1987).
11. A. Gómez-Carracedo, C. Alvarez-Lorenzo, J. L. Gómez-Amoza, A. Concheiro, *Int. J. Pharm.*, **274**, 233 – 243 (2004).

Поступила 05.11.09

SYNTHESIS AND PHYSICOCHEMICAL EVALUATION OF NEW CARRIER BASED ON INTERPOLYELECTROLYTE COMPLEX FORMED BY EUDRAGITR-EPO AND CARBOMER 940

R. I. Mustafin¹, T. V. Kabanova¹, E. R. Zhdanova¹, A. V. Bukhovets¹, V. R. Garipova¹, Sh. F. Nasibullin¹, and V. A. Kemenova²

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Tatarstan, 420008, Russia;

² Scientific Center for Biomedical Technologies, State Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), Moscow, Russia

With a view to the use in peroral controlled drug delivery systems, the formation of interpolyelectrolyte complexes (IPEC) between EudragitR EPO (EPO) и Carbomer 940 (C940) was investigated. The structure of the synthesized products was investigated using FTIR spectroscopy and MT – DSC method, which indicated that the synthesized product can be considered as IPEC. Based on the results of capillary viscometry and elemental analysis, a characteristic composition of the obtained IPEC corresponds to a molar ratio of components C940 : EPO approximately 1.75 : 1 at pH 4.0.

Key words: Interpolyelectrolyte complexes, Eudragit R-EPO, Carbomer 940, composition, physicochemical properties