

Р. И. Мустафин¹, Г. Ван ден Моотер², В. А. Кеменова³**МОДИФИЦИРОВАНИЕ ЭУДРАГИТА Е ВКЛЮЧЕНИЕМ ЕГО В ИНТЕРПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ КОМПЛЕКС**¹ Медицинский университет, Казань;² Левенский католический университет, Бельгия;³ НИЦ БМТ ВИЛАР, Москва

С позиции возможности применения в качестве полимерного носителя в пероральных системах образования интерполиэлектролитного комплекса (ИПЭК) между эудрагитом E100 (E100) и альгинатом натрия (АЛ- Na) было изучено методами турбидиметрии, вискозиметрии, ИК-спектроскопии, ДСК и элементного анализа. Состав образующегося ИПЭК АЛ-Na/ E100 зависит от значения рН и составляет от 1,5:1 к 1:1,25 ($0,66 < Z < 1,25$) при увеличении рН от 2,5 до 6,0. Данные ИК-спектроскопии, ДСК и элементного анализа подтверждают результаты турбидиметрии и вискозиметрии, что позволяет рассматривать полученные соединения как ИПЭК.

На протяжении многих десятилетий немецкая фирма “Rohm Pharma” продолжает оставаться одним из основных лидеров в области полимеров, используемых в качестве вспомогательных веществ, преимущественно в пероральных лекарственных формах. Предлагаемый фирмой ассортимент сополимеров на основе метакриловой кислоты и метил(этил)метакрилата перекрывает все области их практического использования, начиная от пленкообразователей, формирующих оболочки, различные по функциональному назначению (желудочно- и кишечнорастворимые, защитные и т.д.), и заканчивая не зависящими от рН слабонабухающими и нерастворимыми сополимерами, специально предназначенными для применения их в системах с контролируемым высвобождением [1].

Получившее развитие в последнее время направление, связанное с модификацией известных полимерных вспомогательных веществ путем включения их в интерполиэлектролитные комплексы (ИПЭК), обратило наше внимание на ряд сополимеров фирмы “Rohm Pharma”, выпускаемых под коммерческим названием Eudragit (эудрагит). Как известно, простота модификации структуры полимера подбором противоположно заряженного полиэлектролита (ПЭ) приводит к получению совершенно нового продукта — ИПЭК с комплексом свойств, отличных от свойств составляющих его компонентов [2, 3].

Целью работы явилось исследование условий образования, состава и структуры ИПЭК на основе эудрагита Е (желудочнорастворимый поликатион) и альгината натрия (полисахарид анионного типа).

Экспериментальная часть

В работе использовали эудрагит E100 (E100), Rohm Pharma (Германия), предварительно измельченный на шаровой мельнице до частиц размером 0,25 мм. Альгинат натрия (АЛ-Na), Federa, Smans Chemica N. V. (Бельгия), сушили в течение 2 сут под вакуумом при температуре 40 °С. Средние молекулярные массы ПЭ, определенные по методу вискозиметрии, составили соответственно 150000 (E100) и 365000 (АЛ-Na). При приготовлении растворов ПЭ исходили из молекулярной массы мономерного звена. Все растворы готовили с использованием деминерализованной воды, полученной на установке Elgastat Maxima (Англия).

При проведении турбидиметрического титрования растворов ПЭ в концентрациях 0,001 – 0,0001 М готовили

с использованием буферов со значениями рН от 2,5 до 6,0. Мутность полученных растворов после двухчасового перемешивания определяли спектрофотометрически при длине волны 600 нм в кюветах с толщиной слоя 1 см на приборе Kontron Instruments UVIKON 810P (Бельгия). Во всех образцах проводился контроль значений рН после смешения растворов ПЭ. Определение мутности каждого образца проводили три раза.

Вязкость определяли на капиллярном вискозиметре Уббелодде Schott (Германия) типа 50103, при температуре $25 \pm 0,1$ °С на водяном термостате Van der heyden (Бельгия). Измерение вязкости проводили не менее трёх раз. Растворы ПЭ в концентрации 0,005 М готовили на буферных растворах со значениями рН 2,5, 4,0 и 5,5. После смешения растворов на вибросмесителе Hellma CUV-MIX 342 (Германия) отделение надосадочных жидкостей проводили центрифугированием образцов при 5000 об/мин в течение 1 ч с охлаждением ротора до 5 °С на центрифуге MLW K23D (Германия).

Полученный путём смешения 0,01 М растворов ПЭ при соответствующем значении рН осадок ИПЭК после отделения и промывки водой сушили под вакуумом до постоянной массы. Состав ИПЭК определяли по данным элементного анализа по соотношению С:N на приборе Perkin Elmer 240 В (США).

ИК-спектры образцов снимали в таблетках КВг на приборе Perkin Elmer FT-IR 2000 (США).

Для снятия термограмм использовалась дифференциальная сканирующая калориметрия с модулируемой

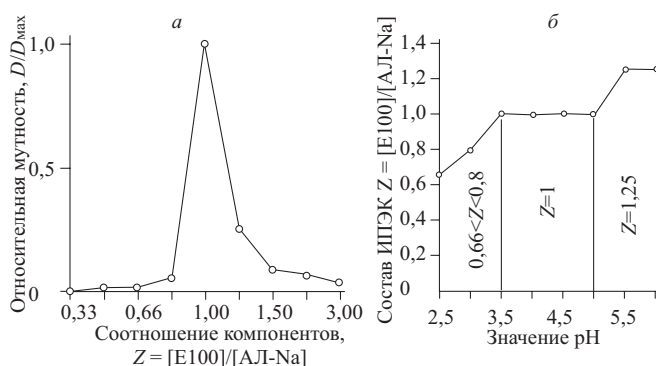


Рис. 1. а – Зависимость относительной мутности от состава ИПЭК при рН 4,0; б – Зависимость состава образующегося ИПЭК от значения рН среды по данным турбидиметрического титрования

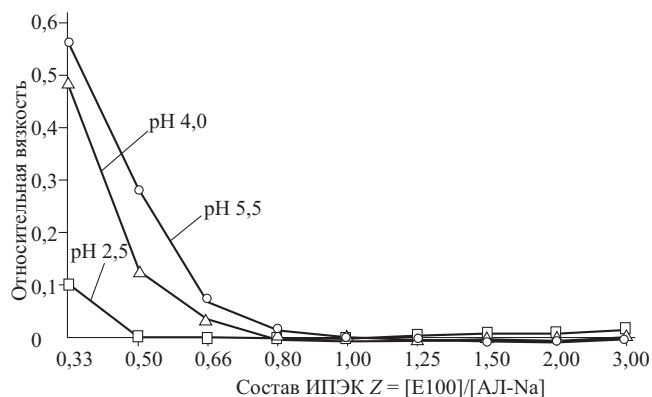


Рис. 2. Зависимость относительной вязкости надосадочных жидкостей при различных значениях pH от состава образующихся ИПЭК

температурой (ДСКМТ). Образцы в количестве 10 – 15 мг в открытой алюминиевой капсуле помещали в термоячейку прибора TA Instruments MTDSC 2920 (Великобритания), предварительно откалиброванного по стандартным образцам (бензойная кислота, октадекан и индий металлический) и сканировали в интервале температур от – 20 до 160 °С со скоростью 2 °С/мин.

Результаты и их обсуждение

Согласно спецификациям фирмы Rohm Pharma, E100 (сополимер диметиламиноэтилметакрилата и нейтральных эфиров метакриловой кислоты) растворим в кислых средах до значения pH 6,0, что обусловлено гидратацией протонированных диметиламиногрупп. АЛ-Na представляет собой карбоксилатсодержащий полисахарид, нерастворимый в сильнокислых средах (pH < 2) из-за протонирования карбоксилат-ионов полианиона и растворяющийся при более высоких значениях pH (pH > 2,5), вследствие ионизации карбоксильных групп.

Исследование взаимодействия этой пары полиэлектролитов проводилось в интервале $2,5 \leq \text{pH} \leq 6,0$, т.е. в области pH, где оба полимера растворимы.

На рис. 1, а представлена типичная кривая турбидиметрического титрования раствора АЛ-Na раствором E100 при pH 4,0. Видно, что при прибавлении поликатиона к раствору полианиона мутность раствора растет, достигая максимума при мольном соотношении компонентов 1:1. При добавлении избытка E100 мутность падает, что связано с сегрегацией образующегося ИПЭК и выпадением осадка. Соотношение, при котором достигается максимум мутности, соответствует стехиометрии получаемого продукта.

На рис. 1, б приведена зависимость состава ИПЭК от значений pH реакционной смеси. Из рисунка видно, что исследованный интервал pH может быть поделен на три области. В сильнокислых средах (pH 2,5 – 3,0) максимум мутности наблюдается при соотношении компонентов $Z = 0,66 - 0,8$, т.е. образующийся продукт в большей или меньшей степени обогащен АЛ-Na. При повышении pH возрастает ионизация карбоксильных групп АЛ-Na, что приводит к увеличению плотности заряда на цепочке полианиона и, как следствие, обогащению образующегося продукта полисахаридом. Так, в области pH от 3,5 до 5,0 Z мало меняется, оставаясь близким к 1. И, наконец, при pH 5,5 – 6,0 вследствие уменьшения количества протонированных диметиламиногрупп получают продукты, содержащие избыток поликатиона ($Z = 1,25$).

Учитывая результаты, изложенные выше, для вискозиметрического изучения надосадочных жидкостей мы ограничились тремя значениями pH. Как видно из рис. 2, характер смещения минимумов на кривых вязкости полностью соответствуют данным, полученным при турбидиметрическом титровании. Низкие значения pH при избытке поликатиона в смесях с различным pH обусловлены невысокой вязкостью растворов E100, по сравнению с растворами АЛ-Na, имеющих большую молекулярную массу, а также селективным связыванием жесткоцепных макромолекул полисахарида в нерастворимый характеристического состава ИПЭК.

Схожие результаты, описывающие получение комплексов разного состава в зависимости от pH среды, были описаны в литературе на примере взаимодействия хито-

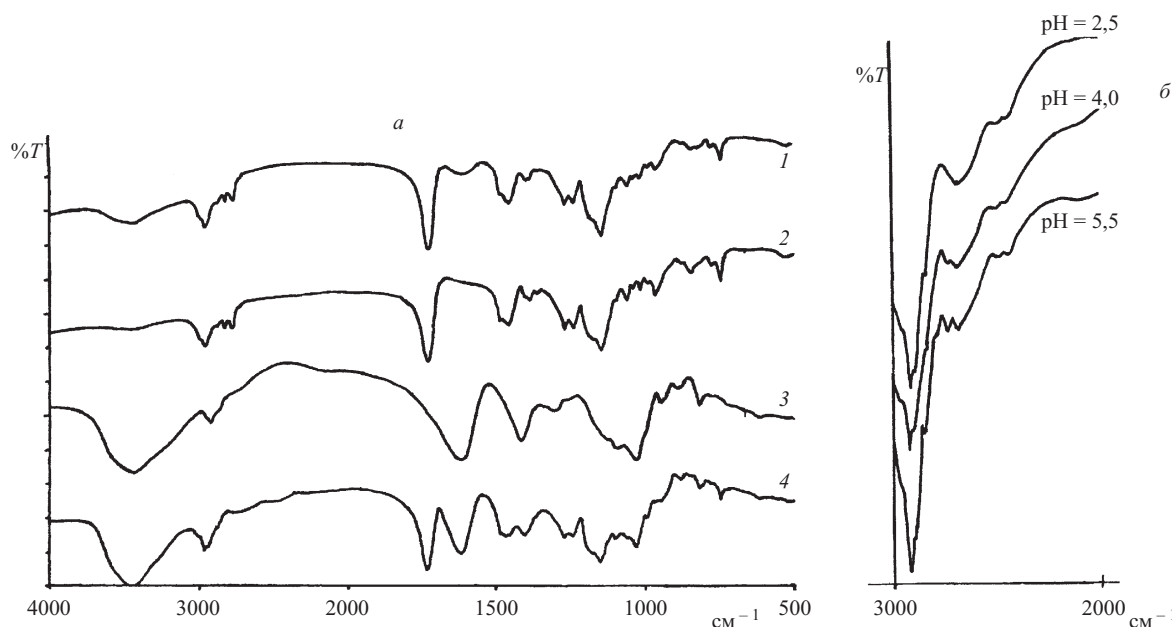


Рис. 3. ИК-спектры: (а) физические смеси E100 и АЛ-Na в соотношении 1:1,5 (1), E100 (2), АЛ-Na (3) и ИПЭК, $Z = 0,66$ (4); (б) ИПЭК, полученных при различных значениях pH

зана с полиакрилатом натрия, гиалуронатом натрия и АЛ-На [4–6].

Подтверждение составов образующихся ИПЭК проводилось методом элементного анализа. Результаты полностью совпали с данными, полученными с использованием предыдущих двух методов.

Вывод о том, что синтезированные образцы являются ИПЭК, а не смесью ПЭ, делался на основании сравнения их ИК-спектров. На рис. 3, а представлены ИК-спектры ИПЭК Е100/АЛ-На (рН 2,5; $Z = 0,66$) в сравнении с физической смесью того же состава и индивидуальными полимерами. У образца Е100 обнаруживаются характерные полосы при 2820 и 2770 см^{-1} , соответствующие поглощению неионизированных диметиламиногрупп сополимера, что согласуется с материалами, изложенными в спецификации фирмы “Rohm Pharma”. Для АЛ-На характерными являются две полосы: сильная асимметричная при 1615 см^{-1} и более слабая симметричная при 1410 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям карбоксилат-аниона в полисахариде. При анализе физической смеси проявляются полосы как АЛ-На, так и Е100, в отличие от полученного нами ИПЭК, ИК-спектр которого характеризуется рядом отличительных особенностей. У данного поликомплекса отсутствуют полосы, соответствующие поглощению неионизированных диметиламиногрупп, но при этом появляются новые: одна средней интенсивности, при 2720 см^{-1} и две слабые полосы при 2510 и 2480 см^{-1} , что соответствует поглощению солей, образованных третичными аминогруппами, характеристические полосы которых сдвинуты в низкочастотную область и проявляются в диапазоне $2750 - 2250$ см^{-1} [7].

На рис. 3, б представлены ИК-спектры поликомплексов, полученных при различных значениях рН. Несмотря на очевидные различия между ИК-спектрами, для всех характерно присутствие полосы при 2720 см^{-1} , что говорит о том, что в структуре всех полученных ИПЭК имеются определённые структурные образования — межмолекулярные ионные связи. Однако составы $1 < Z < 1,25$ характеризуются появлением двух полос при 2770 см^{-1} и слабой 2820 см^{-1} (только для $Z = 1,25$), свидетельствующих о наличии в структуре поликомплексов неионизированных диметиламиногрупп.

Для доказательства того, что обнаруженное появление неионизированных диметиламиногрупп в ИПЭК не является следствием присутствия микродоменов свободного поликатиона в их структуре, мы использовали метод ДСКМТ, характеризующийся, согласно данным литературы, большей чувствительностью и меньшей погрешностью в анализе [8].

Термограмма образца Е100 (рис. 4) характеризуется четко выраженным переходом, соответствующим температуре его стеклования (T_c), наблюдаемой при $53,68$ $^{\circ}\text{C}$,

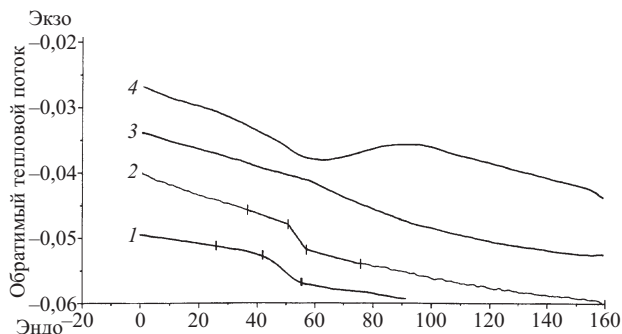


Рис. 4. ДСКМТ-термограммы: Е100 (1), физические смеси Е100 и АЛ-На в соотношении 1,25:1 (2), АЛ-На (3) и ИПЭК, $Z = 1,25$ (4)

что согласуется с данными литературы и спецификацией фирмы. В случае физической смеси, величина T_c практически не изменяется ($T_c = 55,19$ $^{\circ}\text{C}$), что подтверждает присутствие Е100 в свободном состоянии. Анализ образцов ИПЭК показал, что полученные продукты, независимо от своего состава, представляют собой упорядоченные структурные образования. Обнаруженные же по ИК-спектрам неионизированные диметиламиногруппы присутствуют в так называемых “дефектных”, разобщенных областях ИПЭК, не участвующих в образовании межмолекулярных ионных связей, что соответствует общепринятому представлению о структуре стехиометричных ИПЭК [2, 3].

Рассмотрение полученных ИПЭК с позиции возможности их использования в качестве новых полимерных носителей позволит расширить ассортимент вспомогательных веществ, применяемых при создании пероральных лекарственных форм с контролируемым высвобождением.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Тенцова, М. Т. Алюшин, *Полимеры в фармации*, Медицина, Москва (1985), сс. 64 – 81.
2. А. Б. Зезин, В. Б. Рогачева, *Успехи химии и физики полимеров*, Химия, Москва (1973), сс. 3 – 30.
3. В. А. Кеменова, Р. И. Мустафин, К. В. Алексеев и др., *Фармация*, № 1, 67 – 72 (1991).
4. Т. Takahashi, К. Takayama, Y. Machida, and T. Nagai, *Int. J. Pharm.*, **61**, 35 – 41(1990).
5. К. Takayama, М. Hirata, Y. Machida, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**(7), 1993 – 1997 (1990).
6. Majeti N. V. Ravi Kumar, *J. Pharm. Sci.*, **3**(2), 234 – 258 (2000).
7. R. M. Silverstein, G. C. Bassler, T. C. Morrill, *Spectrometric identification of organic compounds*, John Wiley and Sons, Inc., N. Y. (1974), pp. 100 – 109.
8. N. J. Coleman and Duncan Q. M. Craig, *Int. J. Pharm.*, **135**, 13 – 29 (1996).

Поступила 10.02.04

MODIFICATION OF EUDRAGIT E BY INVOLVING IT TO INTERPOLYELECTROLYTE COMPLEX

R. I. Moustafine¹, G. Van den Mooter², V. A. Kemenova³

¹ Medical University, Kazan, Russia

² Leuven Catholic University, Belgium

³ Scientific Research Center of Biomedical Technologies of Russian Institute of Medical and Aromatic Herbs, Moscow, Russia

The possibility to form interpolyelectrolyte complexes (IPEC) of Eudragit E 100 (E100) with sodium alginate (AL-Na) was investigated by turbidimetry, viscosity measurements, FTIR, MTDSC and elementary analysis. The interaction or binding ratio of a unit molecule of AL with EE was largely affected by the pH value of the media, showing a change from 1.5:1 to 1:1.25 ($0.66 < Z < 1.25$) with increase in pH value from 2.5 to 6.0. The interaction ratio of each component in the solid complexes was very close to that observed in turbidity and viscosity measurements thus proving that the synthesized products actually can be considered as IPEC.