

С. А. Фазилова, Н. Д. Бурханова, С. М. Югай, Х. П. Пулатова,
Г. В. Никонович, С. Ш. Рашидова

К ПРОБЛЕМЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА МОЛЕКУЛЯРНОМ И НАДМОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ В СИСТЕМАХ НА ОСНОВЕ МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ И ТРИХЛОРФЕНА

Институт химии и физики полимеров АН РУз, Ташкент

Показана возможность взаимодействия компонентов за счет образования межмолекулярных, в первую очередь водородных, и даже ковалентных связей, в зависимости от интенсивности воздействия на компоненты, способа смешения и т.д. Однако эти взаимодействия носят топохимический характер, т.е. различные гипотезы о возможности образования в ощутимых количествах новых химических соединений в системе микрокристаллическая целлюлоза-трихлорфен (МКЦ-ТХФ), обладающей собственной молекулярной и кристаллической структурой и соответствующим комплексом физических и химических свойств, совершенно не реальны, о чем свидетельствуют данные ИК-спектроскопии, рентгенографии и электронной микроскопии. Такие соединения могут не обладать биологической активностью. Только образование небольшого количества химических связей между МКЦ и ТХФ дает возможность сохранить химическую индивидуальность ТХФ, одновременно увеличивая время высвобождения лекарства из препарата.

Создание новых лекарственных форм препаратов и принципиальное улучшение качественных показателей уже существующих является одной из наиболее актуальных и важнейших задач. Работы в этом направлении интенсивно проводятся в последние годы специалистами самых различных областей науки и технологии — химиками, фармакологами, медиками, биологами и многими другими [1 – 3].

Цель настоящей работы заключается в изучении проблемы взаимодействия на молекулярном и надмолекулярном уровне в системах, включающих природный полисахарид – целлюлозу в виде тонкодисперсного порошка и биологически активного вещества (БАВ), такого как трихлорфен (ТХФ – лекарственный препарат антигельминтного действия) в процессе таблетирования и микронизации, что в принципе может дать возможность получать композиции с заданными свойствами и с улучшенными эксплуатационными характеристиками.

Порошковая целлюлоза (ПЦ) представляет собой продукт на основе микрокристаллической целлюлозы (МКЦ), обладающий комплексом уникальных свойств: регулируемой степенью кристалличности (от высококристаллических препаратов до почти аморфных), довольно широким диапазоном размеров, специфическими сорбционными свойствами, абсолютной физиологической инертностью, отсутствием вкуса, запаха и окраски, большим насыпным весом, высокой реакционной способностью и высокой устойчивостью к действию большинства растворителей. Все это определяет самые разнообразные области применения МКЦ в промышленности и народном хозяйстве. Кроме того, открывается возможность наиболее эффективного использования огромных ресурсов местного сырья Узбекистана, и прежде всего целлюлозы.

В научной и патентной литературе имеется ряд работ, посвященных решению проблемы создания лекарственных препаратов, которые обеспечивают постепенное высвобождение вещества в организм в течение длительного времени [4 – 6].

Механохимическая обработка ЛВ с полимерами – один из наиболее эффективных способов создания пролонгированной формы лекарственных препаратов [7 – 9].

Благодаря процессам механохимии готовые формы ЛВ приобретают воспроизводимые физико-химические и

технологические параметры, определяющие их терапевтический эффект.

Проведены структурные и физико-химические исследования систем на основе МКЦ с ТХФ с помощью комплекса физических и физико-химических методов.

При рассмотрении возможности гетерогенных реакций между двумя компонентами в твердой фазе следует учитывать то обстоятельство, что микрокристаллическая целлюлоза обладает высокоразвитой поверхностью, содержащей очень большое число активных ОН-групп, особенно на поверхности частиц и составляющих их кристаллитов.

Для лекарственных препаратов наблюдается довольно значительное количество рефлексов на рентгеновских дифрактограммах, что свидетельствует о сложной кристаллической структуре. Для трихлорфена наблюдается 11 рефлексов. Наиболее характерны для него максимумы при $2\theta = 24,6^\circ, 23,4^\circ, 12,2^\circ$ (рис. 1).

Для МКЦ на рентгеновской дифрактограмме наблюдаются пики при $2\theta = 22,6^\circ$, а также при $14,7^\circ, 16,8^\circ$ и $34,4^\circ$.

Анализ дифрактограмм моделей показывает, что для системы ТХФ – МКЦ появления новых дифракционных максимумов не наблюдается. Таким образом, можно предполагать, что не происходит образования какого-либо нового кристаллического вещества, обладающего специфической структурой в заметных количествах. Это обстоятельство следует расценивать положительно, ибо интенсивное химическое взаимодействие БАВ – МКЦ могло бы привести к непредсказуемым последствиям. Однако определенные структурные изменения при прессовании МКЦ с БАВ все же имеют место. Прежде всего МКЦ, находясь в системе, несколько снижает кристалличность любого препарата. Об этом свидетельствует некоторое расширение многих рефлексов (связано с уменьшением размеров кристаллических участков) и снижение их интенсивностей, которое особенно заметно в области более высоких значений углов (от 25° до 45°). Последнее, вероятно, уже обусловлено нарушением трехмерного порядка и в кристаллических областях лекарственного препарата.

Для систем МКЦ – трихлорфен можно отметить, что происходит заметное снижение интенсивности целлюлозного максимума при $2\theta = 22,6^\circ$. Пики три- хлорфена

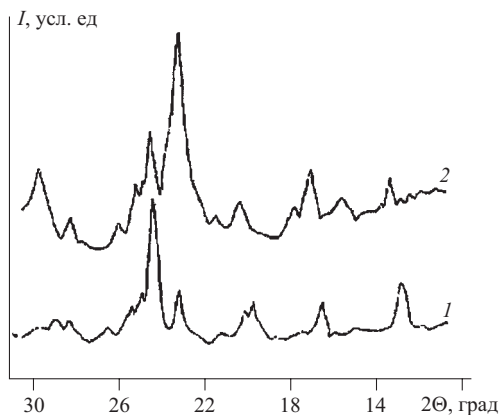


Рис. 1. Рентгеновские дифрактограммы: 1 — ТХФ, 2 — МКЦ – ТХФ

при $23,4^\circ$ и $24,6^\circ$ также не выявляются, но наиболее интенсивные максимумы трихлорфена при $24,6^\circ$ и $12,2^\circ$ остаются достаточно интенсивными и каких-либо сдвигов их не происходит. Снижается интенсивность максимума трихлорфена при $35,2^\circ$. В области $14 - 17^\circ$ также происходит исчезновение пика при $14,6^\circ$ и уменьшение интенсивности пика $16,6^\circ$. В то же время проявляется целлюлозный максимум $14,7^\circ$, хотя и достаточно размытый.

Полученные данные подтверждают предположение об отсутствии химических взаимодействий МКЦ с ТХФ с образованием новых кристаллических фаз, хотя не исключают возможности взаимодействий физико-химического характера, особенно в аморфных областях и на поверхностях кристаллических фаз.

ИК-спектры целлюлозы, в том числе МКЦ, детально рассмотрены в литературе [10].

У трихлорфена, по-видимому, все ОН-группы включены в водородную связь, о чем свидетельствует интенсивная полоса в области $3000 - 3400 \text{ см}^{-1}$ с максимумом при 3165 см^{-1} . В области деформационных колебаний наиболее четко выражено три полосы в интервале $1400 - 1500 \text{ см}^{-1}$ (деформационные -СН и ОН), 1260 см^{-1} (С-О фенильной группы), 1178 см^{-1} (валентные колебания кольца). Ряд полос в интервале $600 - 860 \text{ см}^{-1}$ связан с различными типами колебаний С-С1, СН цикла и ОН, а $880 - 1110 \text{ см}^{-1}$ — с деформационными колебаниями СН (рис. 2).

Для смесей, состоящих из МКЦ и трихлорфена, также ясно выражены изменения в области $2800 - 3600 \text{ см}^{-1}$. Трихлорфен, как уже указывалось, имеет довольно широкую полосу с максимумом при 3165 см^{-1} (у целлюлозы 3350 см^{-1}). В смеси эта полоса находится при 3160 см^{-1} и сильно асимметрична, что указывает на усиление различных типов Н-связей. Появляется полоса валентных колебаний СН-групп (2980 см^{-1}), отсутствующая у трихлорфена.

Практически не меняется положение и интенсивность полосы С-С1, что свидетельствует об отсутствии взаимодействия ТХФ с МКЦ через атом хлора, хотя на полосу СС1 накладывается поглощение целлюлозы в интервале $500 - 720 \text{ см}^{-1}$. Снижается интенсивность максимума 808 см^{-1} (деформационные колебания кольца), но положение его не изменяется. Наиболее заметные изменения происходят в области $980 - 1200 \text{ см}^{-1}$ и $1400 - 1500 \text{ см}^{-1}$ из-за наложения полос поглощения МКЦ и ТХФ, т.е. в

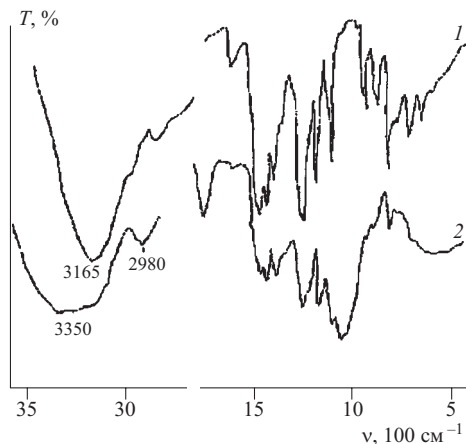


Рис. 2. ИК-спектры: 1 — ТХФ, 2 — МКЦ – ТХФ

области деформационных колебаний СН-, ОН-, СН и валентных колебаний кольца.

На основании полученных результатов можно сделать заключение, что явного появления новых полос поглощения в ИК-спектрах смесей целлюлозы с БАВ не наблюдается. Основные изменения происходят в области валентных колебаний ОН- и NH-, включенных в водородные связи, а также СН-групп, тогда как в других областях спектров в ряде случаев происходит перераспределение интенсивностей или ослабление полос поглощения.

Наиболее вероятное взаимодействие МКЦ с БАВ происходит при их простом смешении, очевидно, благодаря образованию межмолекулярных водородных связей различной интенсивности. Для системы МКЦ – ТХФ однозначно взаимодействие происходит между гидроксилами МКЦ и фенольными гидроксилами БАВ.

Микроскопические исследования (рис. 3) показывают, что модельная система МКЦ с ТХФ представляет собой механическую смесь извитых анизодиаметричных частиц МКЦ с ТХФ, имеющих разные размеры и квадратную форму. И те, и другие частицы в поляризованном свете ярко светятся, что указывает на их кристаллическую природу и согласуется с данными рентгенографических исследований.

На растровых электронно-микроскопических снимках наблюдаются пластиноподобные элементы для ТХФ. Можно предположить, что в процессе приготовления БАВ для использования их в лекарственных средствах размеры и форма несколько нивелируются. Однако более мелкие кристаллы, форма которых соответствует данному БАВ, выявляются не только в порошке, но и в таблетированных средствах. При введении МКЦ происходит дальнейшее уменьшение размеров кристаллов БАВ. Для исходных таблетированных средств характерна в основном гранулярная структура с углублениями разных размеров, с кристаллами разной формы и мелкими округлыми частицами как на поверхности, так и особенно на торце (рис. 4). После введения МКЦ наблюдается зернистая структура таблеток с удлиненными элементами МКЦ, покрытыми глобулярными элементами и мелкими кристаллами нечеткой формы. Как поверхность, так и торцы препаратов имеют более сглаженную структуру, нет явных углублений, что указывает на лучшую способность прессоваться. Кроме того, растровые электронно-микроскопические исследования свидетельствуют о достаточном однородном распределении МКЦ в таблетированных

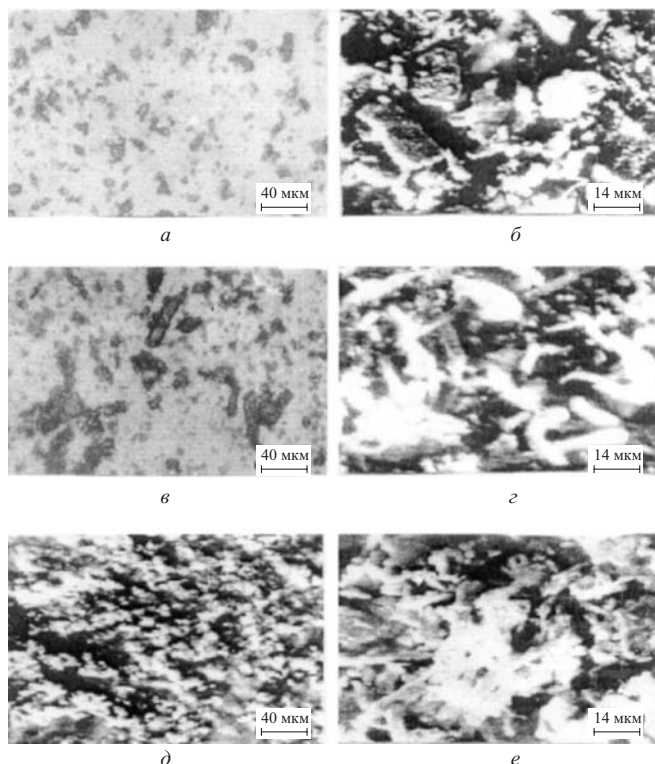


Рис. 3. Оптические (*а, в*) и РЭМ (*б, з, д, е*) снимки ТХФ и его смеси с МКЦ до и после микронизации: *а, б* — ТХФ, исх.; *в, з* — МКЦ – ТХФ, механическая смесь; *д* — ТХФ, 60 г, 10 мин; *е* — МКЦ – ТХФ, 60 г, 10 мин

средствах по всему объему. При большем увеличении в диспергированных препаратах наряду с округлыми элементами ЛВ наблюдаются удлиненные кристаллиты (размеры до 0,3 мкм), указывающие на наличие МКЦ.

Реплики с поверхности таблетированных средств обнаруживают отпечатки кристаллов БАВ, имеющих гладкую или ступенчатую структуру. При введении МКЦ появляются либо удлиненные слои фибриллярного характера, соответствующие по структуре целлюлозе, в которые внедрены более мелкие кристаллы БАВ, либо более крупные кристаллы БАВ, которые покрыты прилипшими кристаллитами МКЦ, что предполагает наличие определенного сродства между ними и объясняет повышенную прочность и пролонгированные свойства таблеток при введении МКЦ.

Интересно отметить, что в модельной системе МКЦ – БАВ после таблетирования наблюдается, в основном, второй тип структуры, т.е. оставшиеся фибриллярные элементы МКЦ распадаются на кристаллиты в результате дополнительного измельчения и прессования при таблетировании только двух компонентов, очевидно, за счет их жесткости. Это обеспечивает повышенное взаимодействие МКЦ с БАВ, что обуславливает изменение структурных и физико-химических свойств и коррелирует с рентгенографическими и ИК-спектроскопическими исследованиями.

Проведены ИК-спектроскопические исследования, чтобы определить возможности более интенсивных взаимодействий в системе МКЦ – БАВ после достаточно жесткой механоактивации (рис. 5).

Микронизация ТХФ (60 г 10 мин) приводит к заметно расширению полосы Н-связи с максимумом 3170 см^{-1} . Слабый максимум 2865 см^{-1} (СН) практиче-

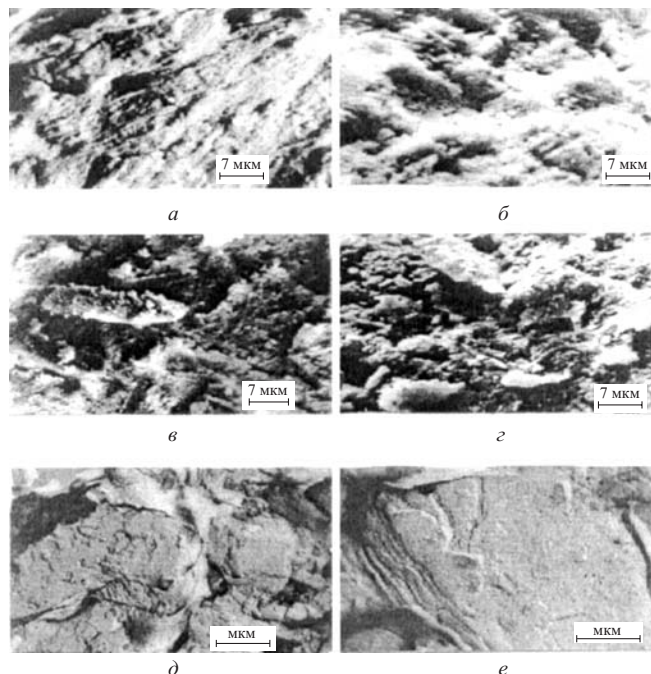


Рис. 4. РЭМ (*а, б, в, з*) и ПЭМ (*д, е*) снимки таблеток ТХФ и системы МКЦ – ТХФ: *а* — ТХФ, поверхность; *б* — то же, торец; *в* — МКЦ – ТХФ, поверхность; *з* — то же, торец; *д* — ТХФ, реплики с поверхности; *е* — МКЦ – ТХФ, реплики с поверхности

ски исчезает. Весьма удивительным является появление достаточно интенсивной полосы 1755 см^{-1} (валентные колебания С=О), т.е. следует допустить возможности частичного окисления ТХФ при микронизации. Несколько снижается интенсивность триплета в интервале $1400 - 1500\text{ см}^{-1}$, тогда как полоса С–О 1255 см^{-1} (фенольный С–О) заметно ослабевает, что, возможно связано с изменением характера Н-связей в ТХФ и частичным окислением гидроксидов. Сильные полосы 1573 см^{-1} и 1108 см^{-1} становятся менее интенсивными, но выражены вполне четко. Наиболее заметны изменения в интервале $600 - 950\text{ см}^{-1}$ — существенное уменьшение интенсивности большинства полос, особенно 801 см^{-1} , перераспределение интенсивностей после 657 и 705 см^{-1} . В целом, сравнивая изменения ИК-спектра ТХФ после механодеструкции со спектрами ряда других БАВ, можно сделать вполне очевидный вывод, что в случае ТХФ эти изменения гораздо глубже. В спектре МКЦ – ТХФ (60 г 10 мин) полоса ОН-групп, включенных в Н-связи, имеет максимум (несколько размытый) при 3370 см^{-1} .

Сохраняется полоса 1775 см^{-1} , существенно падает интенсивность полосы 705 см^{-1} (не исключено образование водородной связи –ОН–СI). Не выявляются полосы поглощения 830 и 927 см^{-1} . Очень заметно снижение интенсивности полосы с наложением полос компонентов в интервале $900 - 1200\text{ см}^{-1}$, трудно оценить изменения в этой области, но в целом преобладает поглощение МКЦ (различные типы деформационных колебаний СН₂ и ОН, а также валентные С–О–С). Интересно сопоставить ИК-спектры смесей МКЦ – ТХФ до и после микронизации и спектры компонентов, также до и после обработки. Это сопоставление четко показывает, что описанные изменения в спектрах обусловлены не микронизацией компонентов, а именно их совместной обработкой, что подтверждает заключение о возможном взаимодействии МКЦ с БАВ.

После микронизации изменяются не только размеры и формы частиц МКЦ и БАВ, но и их структура. При этом выявляются округлые сглаженные частицы. Особенно поразительна картина изменения структуры частиц МКЦ, которые из удлиненных волокнистых элементов превращаются в округлые частицы в процессе микронизации.

При совместном измельчении МКЦ с ТХФ (рис. 3) при 60 г 10 мин происходят такие структурные изменения, в результате которых появляется смесь агломератов разнообразных частиц: мелких довольно однородных между собой по размеру и форме, пластинчатых с мелкими частицами и удлиненных расплюснутых МКЦ, слипшихся между собой за счет мелких частиц, БАВ, что предполагает определенное сродство между компонентами.

Таким образом, можно сделать вывод, что в результате процессов микронизации МКЦ и БАВ, как в отдельном виде, так и в смеси происходят существенные изменения размеров, формы, структуры образцов, частичная рекристаллизация БАВ, появление агрегатов и агломератов МКЦ с БАВ в различном виде, обладающих определенной степенью взаимодействия, которое усиливается с ростом энергии напряженности и времени, и зависит от многих факторов (тип наполнителя, БАВ, способ измельчения, смещения и т.д.).

Экспериментальная часть

В качестве основного объекта исследования взята МКЦ из хлопковой целлюлозы, полученная кислотным гидролизом ХЦ в 5 % азотной кислоте в течение 3 ч с дальнейшей отмывкой до нейтральной реакции и измельчением.

В качестве второго компонента использовали ЛВ трихлорфен – фармацевтический противогельминтный препарат широкого спектра действия. В качестве образцов изучались как исходные порошки, так и таблетки до и после замены крахмала на МКЦ, и специально приготовленные модельные системы МКЦ:ЛВ в соотношении 1:1.

Рентгенографические исследования проводили на дифрактометре ДРОН-3М.

ИК-спектроскопические исследования проводили на ИК-спектрометре “Specord 75IR” в области волновых чисел $4000 - 400 \text{ см}^{-1}$, так как в этом спектральном диапазоне лежат полосы поглощения почти всех функциональных групп органических молекул. В нашей работе мы готовили пробы методом прессования навески образца с KBr.

Микроскопические исследования образцов проводили с помощью оптического микроскопа МБИ-6, растрового

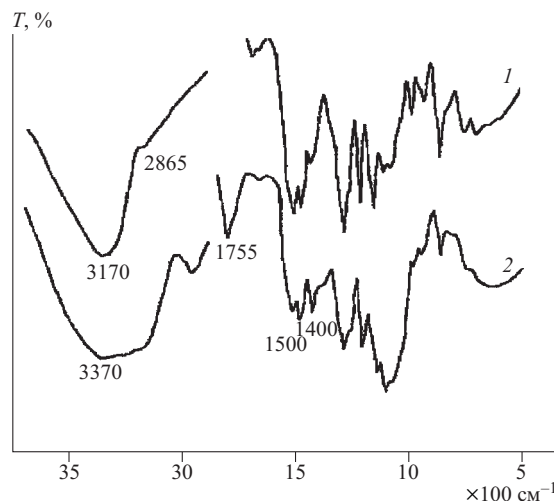


Рис. 5. ИК-спектры микронизированных образцов: 1 — ТХФ; 2 — ТХФ – МКЦ при 60 г 10 мин

электронного микроскопа (РЭМ-200) и просвечивающего электронного микроскопа (ПЭМ-100).

Микронизация образцов проводилась в планетарно-центриробежном измельчителе АГО-7 фирмы “Гефест” (Санкт-Петербург) с водяным охлаждением. Он работает по принципу гравитационного измельчения, который реализуется за счет взаимодействия двух центробежных полей. Ускорение меняли от 20 – 60 г, а время 10 – 30 мин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pat. USA 3146168, O. Battista, Manufacture of pharmaceutical preparations containing cellulose crystallite aggregates.
2. Pat. USA 522520 (1993).
3. G. M. Enezian, *Produits et Problems pharmaceutiques*, **23**(4), 185 (1968).
4. K. M. Picker, *Biopharmacy, Biopharm.*, **48**(1), 27 – 36 (1999).
5. S. Said and H. Shora, *Int. J. Pharm.*, **6**(1), 1 (1980).
6. Pat. USA 4973470.
7. А. М. Дубинская, *Хим.-фарм. журн.*, **23**(6), 755 – 764 (1989).
8. С. С. Халиков, Х. Н. Арипов, *Научные труды международного симпозиума по механохимии*, 21 – 24 ноябрь (1995), сс. 9 – 10.
9. А. Ю. Ягодин, В. В. Болдырев, *Хим.-фарм. журн.*, **23**(8), 992 – 994 (1989).
10. Р. Г. Жбанков, *Инфракрасные спектры и структура углеводов*, Наука и техника, Минск (1972), с. 476.

Поступила 01.04.03.

MOLECULAR AND SUPRAMOLECULAR INTERACTIONS IN SYSTEMS BASED ON MICROCRYSTALLINE CELLULOSE AND TRICHLOROPHENE

S. A. Fazilova, N. D. Burkhanova, S. M. Yugai, Kh. P. Pulatova, G. V. Nikonovich, and S. Sh. Rashidova

Institute of Polymer Chemistry and Physics, Academy of Sciences of Uzbekistan Republic, Tashkent, Uzbekistan

It is shown that the interaction between components of the microcrystalline cellulose – trichlorophene (MCC – TCP) system can proceed via the formation of intermolecular (hydrogen) bonds and even covalent bonds, depending on the intensity of treatment and the method of mixing. These interactions have predominantly a topochemical character. For this reason, various hypotheses concerning the possible formation of new chemical substances possessing certain molecular and chemical structure and definite physicochemical properties are not valid. This conclusion is confirmed by the data of IR spectroscopy. Therefore, MCC – TCP reaction products may possess no specific biological activity different from that of the system components. Only the formation of a relatively small number of bonds between MCC and TCP retains the activity of TCP at a significantly increased drug release time.