

Р. И. Мустафин, И. М. Захаров

ИЗУЧЕНИЕ ДИФфуЗИОННО-ТРАНСПОРТНЫХ СВОЙСТВ ПОЛИКОМПЛЕКСНЫХ МАТРИЧНЫХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ЭУДРАГИТА Е И АЛЬГИНАТА НАТРИЯ

Медицинский университет, Казань

Большой интерес для фармацевтической технологии представляет поиск новых полимерных носителей, используемых при создании пероральных лекарственных форм (ЛФ), с контролируемым высвобождением. Широкие возможности для этого предоставляют интерполиэлектrolитные комплексы (ИПЭК), физико-химические исследования которых позволили выделить их в самостоятельный класс носителей полимерной природы. ИПЭК представляют продукты взаимодействия двух противоположно заряженных полиэлектролитов (ПЭ): поликатионов и полианионов [1]. Согласно литературным данным, используемые в качестве носителей лекарственных веществ (ЛВ) ИПЭК обладают универсальными диффузионно-транспортными характеристиками, что обусловлено их строением и простотой целенаправленного регулирования свойств путем изменения макромолекулярных параметров составляющих ИПЭК полимеров [2 – 4].

Учитывая выше изложенные преимущества ИПЭК, для решения практически любой задачи при создании пероральных ЛФ мы использовали наиболее часто применяемые полимеры немецкой фирмы “Rohm Pharma”, выпускающей целый ряд сополимеров метакриловой кислоты и метилметакрилата под коммерческой маркой Eudragit® (эудрагит). Принимая во внимание, что они являются ПЭ, нами были предприняты попытки по модифицированию их структуры путем включения в ИПЭК с противоположно заряженным полимером. В результате были синтезированы новые ИПЭК на основе желудочнорастворимого эудрагита Е (поликатион) и природного полисахарида (полианион) — альгината натрия.

Ранее нами было проведено изучение условий образования поликомплексов на основе исследуемой пары ПЭ методами турбидиметрического титрования, вискозиметрии, установление состава ИПЭК методом элементного анализа и структурных особенностей синтезированных поликомплексов методами ИК-спектроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии.

Целью настоящей работы явилось изучение диффузионно-транспортных свойств различных по составу ИПЭК Е100/АЛ-На по высвобождению модельного ЛВ — ибупрофена (ИБ) из полимерных матриц, полученных на их основе.

Экспериментальная часть

В работе использовали эудрагит Е100 (Е100), Rohm Pharma (Германия), предварительно измельченный на

шаровой мельнице до частиц размером 0,25 мм. Альгинат натрия (АЛ-На), Federa, Smans Chemica N. V. (Бельгия), сушили в течение 2 суток под вакуумом при температуре 40 °С. Средние молекулярные массы ПЭ, определенные по методу вискозиметрии, составили соответственно 150000 (Е100) и 365000 (АЛ-На). В качестве ЛВ использовали ИБ (Индия), отвечающий требованиям [5].

Таблетированные матрицы массой 0,15 г и диаметром 8 мм получали в соотношении ЛВ – полимерный носитель 1:0,5 путем прессования на ручном гидравлическом прессе марки ПГПР (Россия) при давлении 25 кгс/см².

Высвобождение ИБ из полимерных матриц проводили методом “вращающаяся корзинка” (ГФ XI) на приборе ЛОРТС-6 фирмы ГАЙОТ (Россия), моделируя условия продвижения по желудочно-кишечному тракту, т.е. 1 ч в среде 0,1 М HCl с последующим переносом в среду фосфатного буфера (рН 6,8). Учитывая очень низкую растворимость ИБ в кислой среде (концентрация насыщения составляет 0,048 г/л), пробы в количестве 3 мл отбирались только в среде буфера, соблюдая интервалы отбора: 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3 и 4 ч. С целью фиксации объема среды растворения (500 мл) взамен каждой взятой пробы добавляли 3 мл буфера. После фильтрования через мембранные фильтры Millipore (США) количество высвободившегося ИБ определяли спектрофотометрически на приборе СФ-46 (Россия) при длине волны 264 нм в кюветках с толщиной слоя 1 см. Каждая точка на кривой высвобождения является средней из трех определений.

Результаты и их обсуждение

Исследованию диффузионно-транспортных характеристик изучаемых ИПЭК предшествовало изучение высвобождения модельного ЛВ из полимерных матриц на основе индивидуальных полимеров и физических смесей. Профили высвобождения ЛВ приведены на рис. 1. В случае альгинатной матрицы процесс высвобождения ИБ на начальном этапе, вследствие перехода АЛ-На в нерастворимый гель альгиновой кислоты (за время часового пребывания в кислой среде), происходит медленно. Впоследствии, после ионизации макромолекул поликислоты и молекул ИБ, скорость высвобождения ЛВ возрастает.

Матрица на основе Е100, частичное растворение которой происходит в кислой среде, благодаря протонированию диметиламиногрупп поликатиона, ведет себя иначе. При переходе в среду буфера, постепенно от периферии к центру, происходит смена значений рН

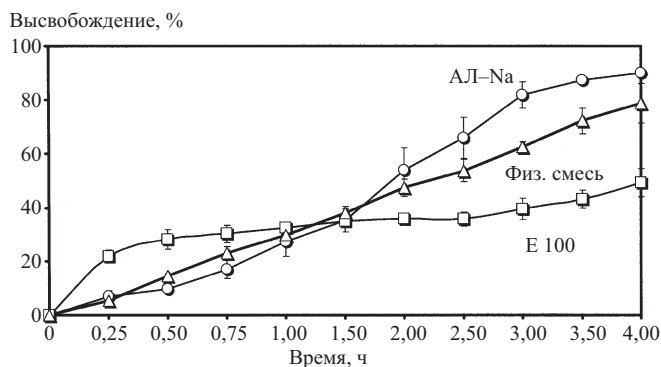


Рис. 1. Высвобождение ИБ из полимерных матриц на основе индивидуальных полимеров и физической смеси Е100 – АЛ-На, 1:1

внутри матрицы, что приводит к снижению растворимости Е100. В результате формируется нерастворимая матричная система с высвобождением ЛВ вымыванием. Кроме того, одновременно идущие процессы по увеличению количества ионизированных молекул ИБ и снижению плотности заряда Е100 создают условия для их взаимодействия. Сложность протекающих внутри матрицы реакций находят отражение и в характере полученной кривой.

Высвобождение ИБ из системы на основе физической смеси представляет собой суперпозицию двух рассмотренных выше кривых.

На рис. 2 представлены профили высвобождения ИБ из матриц на основе различных по составу ИПЭК. С целью выяснения того, чем же обусловлена разная скорость выхода ЛВ из композиций, обратимся к условиям получения и структурным особенностям синтезированных ИПЭК. Схематичное представление о механизме интерполиэлектrolитного взаимодействия между Е100 и АЛ-На в зависимости от значения рН, при котором проводится реакция, приведено на рис. 3.

Высвобождение из композиции $Z = 0,66$ (рН 2,5), характеризующейся наличием свободных карбоксильных групп АЛ-На в разобщенных звеньях ИПЭК (рис. 3, а), имеет схожий с полисахаридной матрицей профиль, но с более ровным выходом ЛВ. Данное отличие обусловлено тем, что поликомплекс практически не претерпевает структурных перестроек при смене сред. Незначительно изменяется лишь набухаемость самой матрицы. В случае физической смеси образование интерполиэлектrolитных контактов происходит при переносе матрицы в среду буфера, что приводит сначала к формированию трехмерной сетчатой структуры, в узлах сетки которой находятся двухтяжные последовательности двух ПЭ, образующих межмолекулярные связи и многочисленные разобщенные звенья. При этом высокая набухаемость матрицы обусловлена в основном отталкиванием одноименно заряженных карбоксилатных групп АЛ-На. Однако постепенно такая система претерпевает серьезные структурные перестройки, т.к. ионные связи, как известно, не являются строго фиксированными и способны перемещаться с одних электростатически компле-

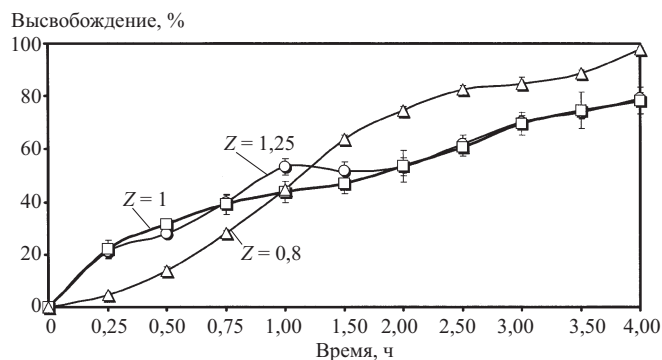


Рис. 2. Высвобождение ИБ из полимерных матриц на основе ИПЭК Е100/АЛ-На, различных по составу

ментарных звеньев на другие, в соответствии с энтропийным фактором, пытаясь занять как можно более термодинамически выгодную конформацию. Происходящее при этом сегрегирование гидрофобных звеньев (двухтяжные участки цепей) приводит к снижению набухающей способности матриц. Таким образом, поликомплексная матричная система на основе состава $Z = 0,66$ характеризуется замедленным типом выхода ЛВ с низкой скоростью диффузии на начальном этапе и последующим ускорением.

Сходство профилей высвобождения из матриц на основе составов ИПЭК $Z = 1$ (рН 4,0) и $Z = 1,25$ (рН 5,5) не случайно. Форсированная скорость высвобождения ИБ на начальном этапе (первые полчаса) коррелирует с результатами эудрагитной матрицы и обусловлена протонированием диметиламиногрупп сополимера и последующего полиэлектrolитного набухания его цепочек. Наличие же неионизированных диметиламиногрупп в “дефектных” — разобщенных участках ИПЭК у состава $Z = 1,25$ (рис. 3, в) приводит к ионному взаимодействию ИБ и поликатиона, что и объясняет замедление скорости высвобождения ЛВ после первых 15 мин. Аналогичная картина наблюдалась для эудрагитной матрицы. Увеличение скорости высвобождения в интервале от 45 мин до 1,5 ч объясняется постепенным выравниванием рН внутри и снаружи полимерной матрицы, что приводит к депротонированию диметиламиногрупп в “дефектных” областях ИПЭК, разрушению связей ЛВ-сополимер и высвобождению ранее связанного ИБ.

В случае эквивольного состава ИПЭК $Z = 1$, характеризующегося упорядоченностью структуры (рис. 3, б), высвобождение ЛВ происходит равномерно на всем протяжении кривой. Молекулы ИБ, не являясь конкурентом межмакромолекулярным ионным связям в ИПЭК, высвобождаются из набухшей поликомплексной матрицы диффузией, практически не встречая на своем пути реакционноспособных противоположно заряженных диметиламиногрупп. Высвобождение молекул ЛВ происходит через набухшие слои ИПЭК по образующимся в соответствии с градиентом концентрации потокам растворенного ИБ, что и обеспечивает его более быстрый выход, в особенности на начальном этапе. Предложенный механизм транспорта характе-

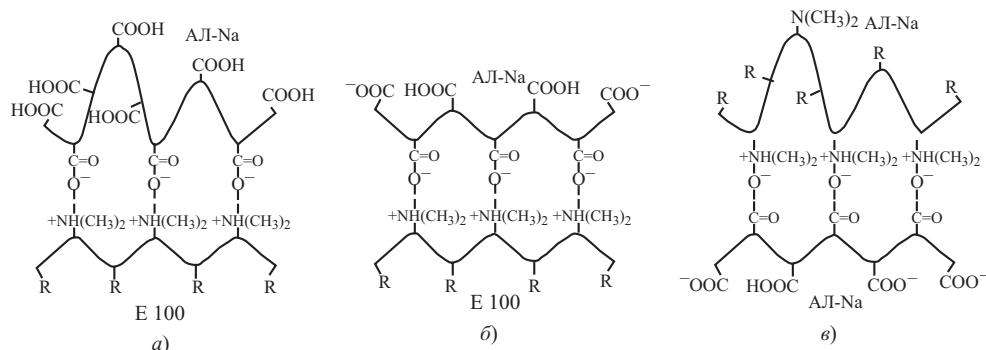


Рис. 3. Схема взаимодействия между E100 и АЛJ-Na при pH: (а) 2,5; (б) 4,0; (в) 5,5. Где R — неионизируемые мономерные звенья сополимера E100

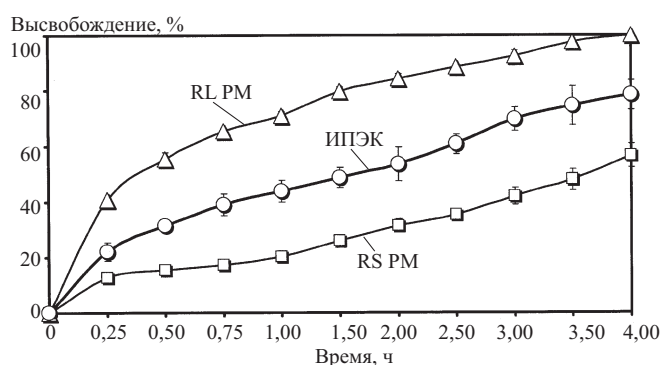


Рис. 4. Высвобождение ИБ из полимерных матриц на основе ИПЭК ($Z = 1$) и эдрагитов RL и RS

рен при использовании полимеров, формирующих в процессе высвобождения незначительно набухающие и малочувствительные к изменению pH, матрицы.

В связи с тем, что фирма “Roehm Pharma” при создании систем с контролируемым высвобождением рекомендует использовать специально предназначенные для этого марки RL и RS, то интересным, на наш взгляд, было проведение сравнительного анализа их с эквивалентным по составу ИПЭК, как наиболее близкого им по свойствам. Как известно, отмеченные марки эдрагитов относятся к pH-независимым и нерастворимым в средах желудочно-кишечного тракта сополимерам, степень набухаемости которых регулируется введением 5 (RS) и 10 % (RL) четвертичных аммониевых групп [6].

Профиль высвобождения изучаемого поликомплекса располагается между кривыми эдрагитов (рис. 4). Механизм транспорта ИБ во всех случаях обусловлен

диффузией молекул ЛВ через набухшие в разной степени матрицы. Поэтому естественно, что марка RS обеспечивает замедленное, а RL наиболее быстрое высвобождение. У поликомплексной матрицы процесс набухания контролируется долей гидрофильных, участвующих в образовании ИПЭК групп по отношению к гидрофобным участкам, образованным межмолекулярными ионными связями. В этой связи контролирование скорости высвобождения ЛВ из поликомплексных матриц достигается как варьированием состава ИПЭК, так и степенью превращения, т.е. долей интерполимерных связей.

Таким образом, механизм транспорта модельного ЛВ из матриц на основе ИПЭК заключается в диффузии молекул ИБ из набухшего полимерного носителя, полученного модифицированием известных вспомогательных веществ и обеспечивающего равномерное и длительное высвобождение, что особенно важно при создании пероральных ЛФ пролонгированного действия [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Б. Зезин, В. Б. Рогачева, *Успехи химии и физики полимеров*, Химия, Москва (1973), сс. 3 – 30.
2. В. А. Кеменова, Р. И. Мустафин, К. В. Алексеев и др., *Фармация*, № 1, 67 – 72 (1991).
3. Р. И. Мустафин, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Москва (1991).
4. В. А. Кеменова, *Автореф. дис. докт. хим. наук*, Москва (1992).
5. *British Pharmacopoeia* (1998).
6. А. И. Тенцова, М. Т. Алюшин, *Полимеры в фармации*, Медицина, Москва (1985), сс. 64 – 81.
7. Р. И. Мустафин, *Каз. мед. журн.*, № 3, 256 – 258 (1995).

Поступила 10.02.04