

Р. И. Мустафин¹, А. А. Протасова¹, Г. Ван ден Моотер², В. А. Кеменова³

МОДИФИЦИРОВАНИЕ ХИТОЗАНА ВКЛЮЧЕНИЕМ ЕГО В ИНТЕРПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ КОМПЛЕКС С ЭУДРАГИТОМ L

¹ Медицинский университет, Казань, Россия;

² Левенский католический университет, Бельгия;

³ НИЦ БМТ ВИЛАР, Москва, Россия

Получены интерполиэлектродитные комплексы (ИПЭК) на основе хитозана (ХТЗ) и эудрагита L100 (L100). Изучение состава ИПЭК проводили с использованием турбидиметрического титрования, вискозиметрии и элементного анализа, а структуру – методом ИК-спектроскопии. Состав образующихся ИПЭК L100/ХТЗ зависит от молекулярной массы ХТЗ и составляет 1:1 в случае средне- и высокомолекулярного ХТЗ и 1,25:1 для низкомолекулярного ХТЗ.

К числу наиболее часто применяемых для контролируемого высвобождения лекарственных веществ (ЛВ) биополимеров относится полисахарид — хитозан (ХТЗ) [1 – 4]. Принимая во внимание его биодegradацию, вследствие биохимического гидролиза по месту гликозидных связей под действием полисахаридаз, использование ХТЗ в качестве полимерного носителя ЛВ в пероральных матричных системах предполагает локализацию действия в толстом отделе кишечника, где и наблюдается расщепление полисахарида. Однако его высокая растворимость в кислой среде желудка и временной интервал в 3 – 4 ч, необходимый для достижения данного отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), делает возможным применение ХТЗ в системах с целенаправленной доставкой только в комбинации с кислотоустойчивым полимером [5]. Выпускаемый немецкой фирмой “Rohm Pharma” под коммерческим названием Eudragit (эудрагит) обширный ассортимент сополимеров на основе метакриловой кислоты и метил(этил)метакрилата позволяет использовать специально предназначенные для решения подобных задач кишечнорастворимые типы эудрагитов L и S [6 – 8].

Сравнительно недавно получило развитие направление, связанное с модификацией известных полимерных вспомогательных веществ путем включения их в интерполиэлектродитные комплексы (ИПЭК) [9 – 21]. Как известно, простота модификации структуры полимера подбором пары противоположно заряженных полиэлектролитов (ПЭ) приводит к получению совершенно нового продукта — ИПЭК с комплексом свойств, отличных от свойств составляющих его компонентов [22, 23].

Целью настоящей работы явилось модифицирование структуры хитозана (полисахарид катионного типа) путем включения его в ИПЭК с эудрагитом L (кишечно-растворимый полианион) и исследование условий его образования и состава. Структурные мономерные фрагменты изучаемых ПЭ представлены на рис. 1.

Экспериментальная часть

В работе использовали хитозан (ХТЗ), Fluka, (Швейцария) трех типов, различающихся по молеку-

лярной массе: низкой — 150000 (НМ), средней — 400000 (СМ) и высокой — 600000 (ВМ). Молекулярная масса эудрагита L100 (L100), Rohm Pharma (Германия), согласно спецификации, составляет 135000. ПЭ предварительно сушили под вакуумом при температуре 40 °С в течение двух дней. При приготовлении растворов ПЭ исходили из молекулярной массы мономерного звена.

Турбидиметрическое титрование растворов ПЭ в концентрациях 0,0001 – 0,00025 М проводили со спектрофотометрической детекцией мутности. Растворы готовили растворением порошка сополимера: ХТЗ в 0,1 М растворе CH₃COOH с последующим дотитрованием до значения pH 6,0 с помощью 0,1 М раствора NaOH; L100 в 0,1 М раствора NaOH с последующим доведением до pH 6,0 с помощью 0,1 М раствора CH₃COOH. Мутность полученных растворов после 2 ч перемешивания на магнитной мешалке определяли при длине волны 600 нм в кюветах с толщиной слоя 1 см на приборе СФ-46 (Россия). Во всех образцах проводился контроль значений pH после смешения растворов ПЭ. Определение мутности каждого образца проводили три раза.

Вязкость растворов ПЭ и надосадочных жидкостей определяли методом капиллярной вискозиметрии. Растворы ПЭ в концентрации 0,05 М готовили аналогично приведенной выше методике. После смешения растворов на магнитной мешалке ИКА (Германия) при

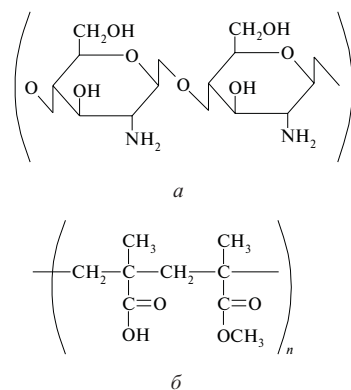


Рис. 1. Структурные фрагменты ХТЗ (а) и L100 (б)

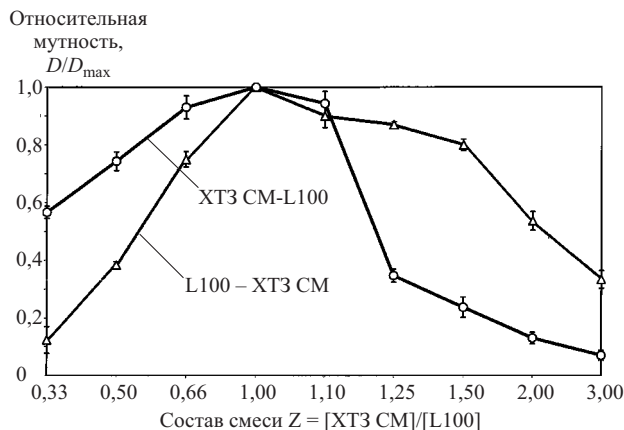


Рис. 2. Турбидиметрическое исследование состава ИПЭК при различных порядках смешения растворов полиэлектролитов

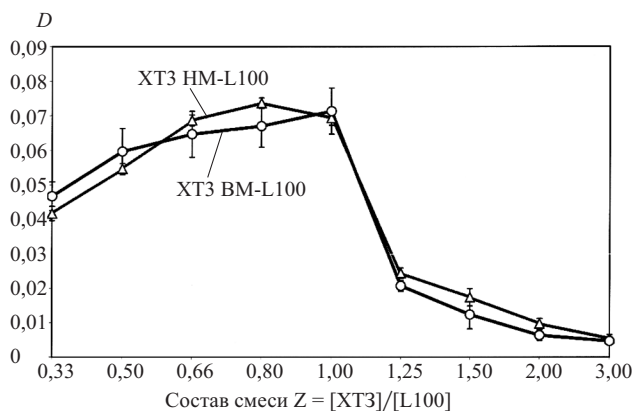


Рис. 3. Влияние молекулярной массы хитозана на состав ИПЭК

1000 об/мин в течение 5 мин отделение надосадочных жидкостей проводили центрифугированием образцов при 7000 об/мин в течение 1 ч. Вязкость определяли на капиллярном вискозиметре Уббелюде с диаметром капилляра 0,56 при температуре $20 \pm 0,1$ °C с использованием водяного термостата прибора ЛОРТС. Измерение вязкости проводили не менее пяти раз.

Синтез ИПЭК проводили путем смешения 0,005 М растворов ПЭ при значении pH 6,0. Полученный осадок ИПЭК после отделения и промывки водой сушили под вакуумом до постоянной массы.

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

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

Результаты и их обсуждение

Согласно спецификациям фирмы Rohm Pharma, L100 (сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата) растворим в средах со значением pH более 6,0, вследствие ионизации карбоксильных групп. С другой стороны, ХТЗ растворяется в кислых средах до значения pH 6,0, что обусловлено гидратацией протонированных аминогрупп — $pK_{\text{хар}}$ его составляет 6,3 [13, 23].

Исследование взаимодействия этой пары полиэлектролитов проводилось при pH 6,0, т.е. в области pH, где оба полимера растворимы, но малоионизированны.

Характеристический состав синтезированных ИПЭК ХТЗ:L100 по данным элементного анализа

Тип ХТЗ	Найденное значение, %*			Рассчитанное значение, %			Состав ИПЭК, (в молях) $Z = [\text{ХТЗ}]/[\text{L100}]$
	С	N	H	С	N	H	
HM	49,02	3,19	7,28	49,32	3,26	7,35	1/1,25
CM	46,85	3,57	6,68	47,05	3,61	6,73	1/1
BM	47,19	3,66	6,76	47,05	3,61	6,73	1/1

* Среднее по двум значениям.

На рис. 2 представлена кривая турбидиметрического титрования раствора L100 раствором ХТЗ CM при pH 6,0. При этом значении pH оба ПЭ имеют невысокую степень ионизации и соответственно низкую плотность заряда. Видно, что при прибавлении поликатиона к раствору полианиона мутность раствора растет, достигая максимума при мольном соотношении компонентов 1:1. При добавлении избытка ХТЗ мутность падает, что связано с сегрегацией образующегося ИПЭК и выпадением осадка. Соотношение, при котором достигается максимум мутности, соответствует стехиометрии получающегося продукта. Порядок смешения компонентов не влияет на состав образующегося поликомплекса.

На рис. 3 показано различие в характере турбидиметрических кривых в случае использования различающихся по молекулярной массе типов ХТЗ. При применении ХТЗ HM состав ИПЭК L100-ХТЗ изменяется до 1,25:1, т.е. обогащается несколько большим количеством полианиона.

Учитывая результаты, изложенные выше, для вискозиметрического изучения надосадочных жидкостей мы ограничились только ХТЗ CM. Минимум на кривой вязкости полностью соответствуют данным, полученным при турбидиметрическом титровании (рис. 4). Для сравнения на графике зависимости относительной вязкости от состава смеси реагирующих ПЭ представлены кривые вязкости индивидуальных полимеров в соответствующих концентрациях.

Подтверждение составов образующихся ИПЭК проводилось методом элементного анализа. Результаты, представленные в таблице, 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. 5, а, представлены ИК-спектры ИПЭК L100/ХТЗ CM (1:1) в сравнении с физической смесью того же состава и индивидуальными полимерами. У образца L100 обнаруживается характерная полоса при 1730 см^{-1} , соответствующая поглощению карбоксильных групп акрилового сополи-

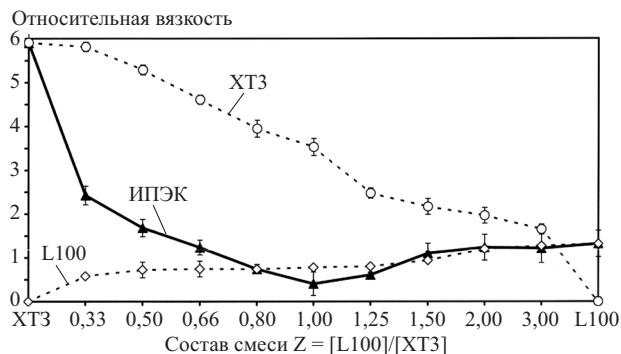


Рис. 4. Зависимость вязкости надосадочных жидкостей от состава реакционной смеси

мера, что согласуется с материалами, изложенными в спецификации фирмы "Rohm Pharma". Для ХТЗ характерной является полоса при 1560 см^{-1} , соответствующая поглощению аминогрупп полисахарида. При анализе физической смеси проявляются полосы как ХТЗ, так и L100, в отличие от полученного нами ИПЭК. У поликомплекса сохраняются характеристические полосы ПЭ при сниженной интенсивности поглощения, но при этом появляется и новая при 1640 см^{-1} , соответствующая поглощению полимерной соли, образованной ионизированными амино- и карбоксильными группами реагирующих макромолекул [24]. Полученные результаты согласуются с данными, описанными в литературе в отношении ИК-спектроскопического исследования взаимодействия ХТЗ-содержащих пеллет с пленочным покрытием из эудрагита S, фиксируемого авторами только в процессе высвобождения [5].

На рис. 5, б, представлены ИК-спектры поликомплексов, полученных с различными молекулярными массами ХТЗ. Несмотря на различия между ИК-спектрами, для всех характерно присутствие полосы при 1640 см^{-1} , что говорит о том, что в структуре всех полученных ИПЭК имеются определенные структурные образования — межмолекулярные ионные связи.

Согласно проведенным исследованиям, синтезированные ИПЭК характеризуются рядом отличных от индивидуальных ПЭ и их физических смесей особенностями строения, что позволяет рекомендовать их для дальнейшего изучения с позиции возможности их использования в качестве новых полимерных носителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. М. Дубинская, А. Е. Добротворский, *Хим.-фарм. журн.*, **23**(5), 623 – 625 (1987).
2. А. И. Гамзазаде, В. М. Шлимак, А. М. Скляр и др., *Acta Polymerica*, **36**(8), 420 – 424 (1985).
3. Л. С. Гальбрайт, *Соровский обр. журн.*, **7**(1), 51 – 56 (2001).
4. T. Anthonson, *Chitin and Chitosan: Sources, Chemistry, Biochemistry, Physical Properties and Application*, Elsevier, New York (1990).
5. M. L. Lorenzo-Lamoza, C. Remuñán-Lopez, J. L. Vila-Jato, and M. J. Alonso, *J. Control. Release*, **52**, 109 – 118 (1998).
6. А. И. Тенцова, М. Т. Алюшин, *Полимеры в фармациии*, Медицина, Москва (1985), сс. 64 – 81.
7. K. Lehmann, *Acta Pharm. Technol.*, **21**, 255 – 260 (1975).
8. K. Lehmann, *Acta Pharm. Fenn.*, **93**, 55 – 74 (1984).

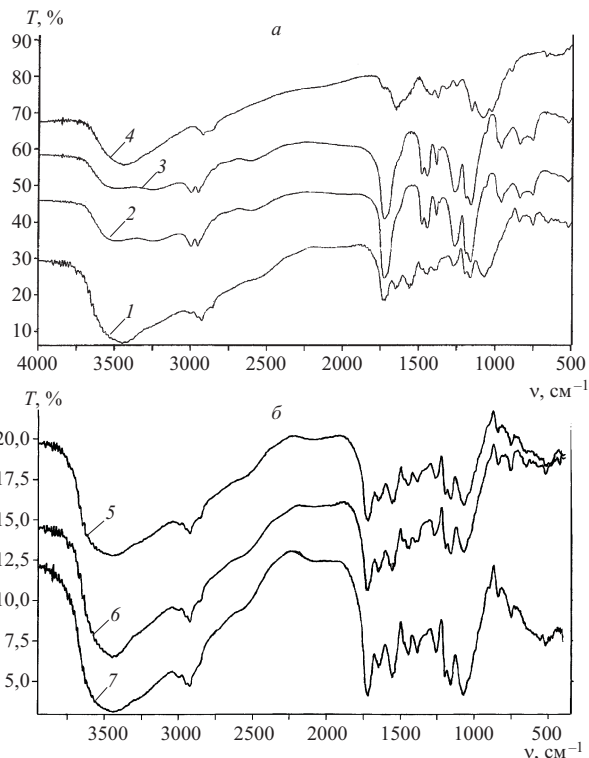


Рис. 5. ИК-спектры (а) полимеров: 1 — ИПЭК, 2 — Физическая смесь (1:1), 3 — L100, 4 — ХТЗ СМ; (б) синтезированных ИПЭК: 5 — ИПЭК ХТЗ НМ/L100, 6 — ИПЭК ХТЗ СМ/L100, 7 — ИПЭК ХТЗ ВМ/L100

9. В. А. Кеменова, Р. И. Мустафин, К. В. Алексеев и др., *Фармация*, № 1, 67 – 72 (1991).
10. Р. И. Мустафин, И. М. Захаров, *Хим.-фарм. журн.*, **38**(8), 46 – 48 (2004).
11. H. Fukuda, *Makromol. Chem.*, **180**, 1631 – 1633 (1979).
12. T. Takahashi, K. Takayama, Y. Machida, and T. Nagai, *Int. J. Pharm.*, **61**, 35 – 41 (1990).
13. K. Takayama, M. Hirata, Y. Machida, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**(7), 1993 – 1997 (1990).
14. N. V. Majeti and Ravi Kumar, *J. Pharm. Sci.*, **3**(2), 234 – 258 (2000).
15. Y. Kawashima, T. Handa, A. Kasai, et al., *J. Pharm. Sci.*, **74**, 264 – 268 (1985).
16. A. Mitrejev, N. Sinchaipanid, Y. Rungvejhavuttivittaya, and V. Kositihaiyong, *Pharm. Dev. Technol.*, **6**, 385 – 392 (2001).
17. S. Miyazaki, A. Nakayama, M. Oda, et al., *Biol. Pharm. Bull.*, **17**, 745 – 747 (1994).
18. S. Miyazaki, A. Nakayama, M. Oda, et al., *Int. J. Pharm.*, **118**, 257 – 263 (1995).
19. A. D. Sezer and J. Akbuğa, *J. Macroencapsulation*, **16**(2), 195 – 203 (1999).
20. A. D. Sezer and J. Akbuğa, *J. Macroencapsulation*, **16**(6), 687 – 696 (1999).
21. S. Takka and F. Acartürk, *J. Macroencapsulation*, **16**, 274 – 290 (1999).
22. А. Б. Зезин, В. Б. Рогачева, *Успехи химии и физики полимеров*, Химия, Москва (1973), сс. 3 – 30.
23. Е. Е. Скорикова, *Автореф. дис. канд. хим. наук*, Москва (1989).
24. R. M. Silverstein, G. C. Bassler, T. C. Morrill, *Spectrometric identification of organic compounds*, John Wiley & Sons, Inc., New York (1974), pp. 100 – 109.

Поступила 20.01.05

MODIFICATION OF CHITOSAN BY INCLUSION INTO INTERPOLYELECTROLYTE COMPLEX WITH EUDRAGIT L

R. I. Mustafin¹, A. A. Protasova¹, G. Van den Mooter², V. A. Kemenova³

¹ Kazan Medical University, Kazan, Tatarstan, Russia

² Leuven Catholic University, Leuven, Belgium

³ Research Center for Biomedical Technologies, State Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

With a view to the application in oral controlled drug delivery systems, the formation of interpolyelectrolyte complexes (IPEC) between Chitosan (CS) and Eudragit LI00 (EL) was studied using turbidimetry, viscometry and elemental analysis. The structure of the synthesized IPEC was determined using FTIR spectroscopy. The component ratio in the EL – CS IPEC depends on the molecular weight of CS and amounts to approximately 1 :1 at pH 6.0 for CS with a high molecular weight and approximately 1.25 :1 in the case of low-molecular-weight CS. Using the results of elemental analyses and FTIR data, the component ratio in the solid complexes was found to be very close to that observed in turbidity and viscosity measurements, which indicates that the synthesized products can be considered as IPECs.