

ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИКОМПЛЕКСНЫХ МАТРИЧНЫХ СИСТЕМ, СОДЕРЖАЩИХ ИБУПРОФЕН

Р.И. Мустафин, Е.А. Васильева

Кафедра фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии (зав. — доц. С.А. Сидуллина) Казанского государственного медицинского университета

Решением проблемы создания микрокапсулированных лекарственных препаратов (ЛП) пролонгированного действия является поиск полимерных вспомогательных веществ, обладающих пленкообразующими свойствами, обеспечивающих длительное поддержание терапевтического уровня концентрации лекарственного вещества (ЛВ) в крови и отвечающих требованиям фармацевтической технологии. Значительный интерес представляют интерполимерные комплексы (ИПК), особенности строения и свойства которых позволяют использовать их в качестве полимерных носителей в технологии микрокапсулированных и таблетированных препаратов [1—4].

Одним из наиболее известных и исследованных к настоящему времени ИПК является поликомплекс, образованный редкосшитой полиакриловой кислотой (рПАК), выступающей в роли донора, и поливинилпирролидоном (ПВП), который характеризуется выраженными протонакцепторными свойствами. Таким образом, продукт взаимодействия представляет собой ИПК, стабилизированный кооперативной системой водородных связей [6—9, 11].

Описанные в литературе способы и конкретные методы получения ИПК с участием рПАК, различных по составу [3], послужили основой для исследования возможности получения инкапсулированных частиц с использованием рассматриваемой пары полимеров. Критерием выбора последней послужили оптимальные технологические характеристики образующихся гранулированных порошков ИПК.

Основным условием для формирования сферических частиц поликомплексных микрогелей, образованных рПАК и ПВП, является обязательность ведения интерполимерной реакции в буферной среде со значением рН 3,0. Отсюда необходимо проведение комплекса исследова-

ний, позволяющих сделать вывод о применимости данных условий комплексообразования к подбираемым параметрам микрокапсулирования в этой среде.

Цель нашей работы заключалась в научно обоснованном подборе условий микрокапсулирования ибупрофена (ИБ) с использованием в качестве пленкообразующего компонента ИПК, образованного рПАК/ПВП, в оценке полученных микрокапсул и изучении возможности создания на их основе таблетированной лекарственной формы (ЛФ) пролонгированного действия.

Анализ структурных фрагментов макромолекул используемых полимеров и молекул ИБ позволяет предположить, что благодаря акцепторным свойствам ПВП, обусловленным наличием карбонильной группы и протонированных карбоксильных групп ЛВ, выполняющих роль донора, возможно образование между ними водородных связей, возникновение которых может в значительной степени повлиять на процесс микрокапсулирования.

Для решения поставленной задачи необходимо было провести ряд предварительных физико-химических исследований по следующим направлениям: 1) оценить возможность взаимодействия ИБ с ПВП в интервале значений рН, определяющих процесс микрокапсулирования; 2) выявить значение рН, при котором происходит выделение нерастворимого комплекса ИБ/ПВП; 3) изучить растворимость ИБ в исследуемом диапазоне значений рН в присутствии ПВП.

С целью изучения связывания молекул ЛВ с неионогенным полимером проводили рН-метрическое исследование в интересующем нас интервале рН от 2 до 6 единиц. Образование водородных связей, как правило, сопровождается видимым повышением рН системы вследствие “затягивания” протонов в структуру формирующегося нераствори-

мого поликомплекса. Исследования систем, содержащих различные в мольном соотношении количества ИБ и ПВП, свидетельствуют об очевидном влиянии состава компонентных смесей на характер титрования изучаемых композиций.

В случае систем обогащенных ЛВ весь находящийся в недостатке неионогенный полимер связывает имеющиеся протонированные карбоксильные группы ИБ. В результате этого образуется нерастворимый комплекс, о чем свидетельствует смещение кривой титрования в область более высоких значений рН. В процессе анализа составов, содержащих эквимольное и избыточное количество ПВП, было предположено образование растворимых ассоциатов ИБ с ПВП, что, по-видимому, происходит вследствие увеличения растворимости ЛВ в присутствии полимера. Это согласуется с имеющимися в литературе данными в отношении схожего механизма солибилизирующего действия ПВП на ЛВ кислого характера [10].

Условия образования комплексов в системе ИБ/ПВП, то есть определение оптимального значения рН, при котором происходит взаимодействие, изучали методом вискозиметрии. При этом оценивали изменения вязкости раствора ПВП, находящегося в надосадочной жидкости по его убыли в случае частичного связывания с ИБ. Как и следовало ожидать, в случае неионогенного полимера (ПВП) изменение показателей относительной вязкости его в зависимости от рН не происходит. В случае же анализа смесей на кривой вязкости отмечается характерно выраженный минимум, причем он наблюдается в достаточно узком интервале рН от 2 до 3 с точкой минимума на 2,5 ед., что указывает на выявленный оптимум связывания макромолекул ПВП молекулами ИБ.

При изучении влияния присутствия ПВП на растворимость ИБ было выявлено, что до значения рН 3 растворимость ЛВ снижается, что вполне согласуется с данными вискозиметрии. Затем она резко возрастает, что указывает на солибилизирующее действие молекул ПВП в отношении ЛВ и связано, по-видимому, с образованием растворимых ассоциатов, что было отмечено нами при рН-метрическом титровании.

Полученные нами результаты позволяют выделить основные факторы, которые могут оказать непосредственное влияние на процесс микрокапсулирования. В качестве среды возможно использование ацетатного буфера со значением рН 3,0 — колебания в данном случае не допускаются, поскольку могут привести как к образованию нерастворимого комплекса ИБ—ПВП при рН<3,0, так и к получению растворимых ассоциатов при рН>3,0. Первое может быть причиной формирования некачественных микрочастиц, второе повлечет значительные потери ЛВ из-за повышения его растворимости. Вследствие возможности значительного увеличения растворимости кристаллов ИБ в присутствии более чем эквимольного количества ПВП необходимо проводить процесс микрокапсулирования так, чтобы введение очередных порций раствора ПВП происходило постепенно, при постоянном перемешивании, и в количестве, полностью расходующемся на интерполимерную реакцию с рПАК.

Таким образом, предварительно проведенные физико-химические исследования позволили научно обосновать и экспериментально отработать метод микрокапсулирования кристаллов ИБ путем сложной двухкомплексной коацервации в водных средах. Согласно предлагаемой схеме технологического процесса, выход готового продукта составил от 92 до 96,7%.

Выбор оптимальных, с точки зрения внешнего вида, технологических характеристик и скорости высвобождения ЛВ из полученных микрокапсул проводили из различных по составу образцов, у которых отличались следующие показатели: 1) состав ИПК, формирующего микрокапсулы, а именно содержащих эквимольное количество и с двухкратным избытком рПАК частицы; 2) молекулярная масса ПВП, входящего в состав образующегося в процессе микрокапсулирования стехеометричного ИПК (использовали образцы ПВП, имеющих молекулярные массы, равные 25000, 40000, 850000); 3) соотношение ЛВ—пленкообразователь (содержание ИБ может быть различным — от 50 до 80%, а количество поликомплекса — неизменным).

При изучении внешнего вида полученных микрокапсул методом оптической микроскопии было выявлено, что последние представляют собой структурные образования матричного типа, так как формируемый в процессе интерполимерной реакции поликомплекс не покрывает все кристаллы ЛВ оболочкой, а участвует лишь в их агрегировании. Поэтому полученные частицы по строению могут быть отнесены к сферическим микрогранулам с выраженной шероховатостью поверхности. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что тенденция к увеличению количества неагломерированных кристаллов особенно выражена у образцов, содержащих 80% ЛВ, о чем косвенно свидетельствует непрозрачность дисперсионной среды вследствие сольubilизации ИБ присутствующим ПВП. Последнее может стать причиной потери части введенного в систему ЛВ.

Фракционный состав полученных микрокапсул определяли по общепринятому методу ситового анализа. Для всех анализируемых образцов наибольший процент выхода по фракциям наблюдался для частиц с размером от 250 до 500 и от 1000 до 2000 мкм. Однако фракционное распределение среди каждого из исследуемых образцов оказалось разным. Изменение состава ИПК от эквимольного до двухкратно обогащенного рПАК приводит к увеличению выхода достаточно крупных микрогранул и соответственно к снижению образования мелких частиц. Это обусловлено присутствием большего количества ПВП в реакционной смеси, что приводит к отбуханию микрогелей рПАК с выделением избыточного количества воды, что согласуется с данными литературы [1, 3, 5]. С увеличением молекулярной массы наблюдается снижение выхода мелких частиц и соответственно повышение количества крупных микрогранул, что обусловлено увеличением самих поликомплексных микрогелей, участвующих в агрегировании кристаллов ЛВ.

Для последующих экспериментов использовали микрогранулы одной фракции размером 250–500 мкм ввиду оптимальной формы, близкой к сферической, и как следствие, обладающие хорошей сыпучестью.

Количественное определение ИБ в выбранных фракциях проводили методом УФ-спектрофотометрии. Оказалось, что потери ЛВ в процентах от теоретически рассчитанного, варьируют от 0,5 до 10%. Наибольшие потери обнаружены для максимально нагруженных ИБ образцов (80%), причины которых были отмечены нами выше при анализе структуры микрочастиц методом оптической микроскопии.

Скорость высвобождения ИБ из образцов полученных микрогранул изучали в среде фосфатного буфера со значением pH 7,5, имитирующего среду кишечника (рис. 1 А). Для анализа были выбраны образцы, содержавшие 70% ЛВ и отличавшиеся по содержанию ПВП и его молекулярной массе. Как видно из графика, увеличение в составе формирующего микрогранулы ИПК рПАК (кривые 1, 2 соответственно) незначи-

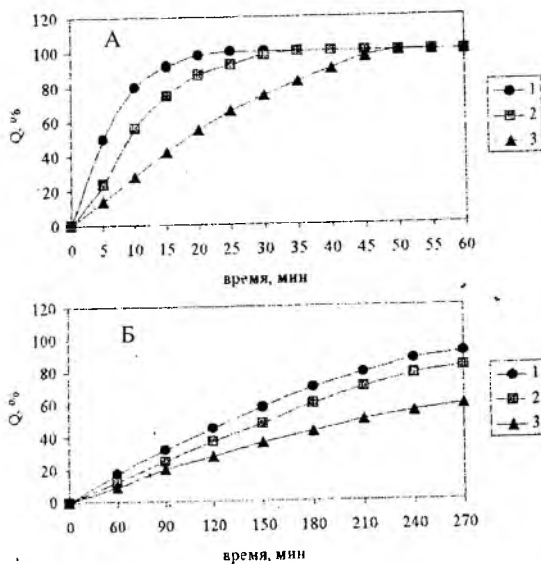


Рис. 1. Профили высвобождения ИБ из полученных микрокапсул (рис. 1А) и таблеток (рис. 1Б) с использованием ИПКрПАК-ПВП, различающихся составом (кривые 1, 2) и молекулярной массой (кривые 1, 3): 1— ИПК рПАК-ПВП (25) 1:1 (Сиб = 70%); 2— ИПК рПАК-ПВП (25) 2:1 (Сиб = 70%); 3— ИПК рПАК-ПВП (850) 1:1 (Сиб = 70%). Каждая точка на кривой является средней из трех определений.

тельно изменяет характер хода кривых с полным выходом ЛВ в течение 30 минут.

Включение в состав ИПК высокомолекулярного ПВП с молекулярной массой, равной 850000, увеличивает время полного высвобождения ИБ практически

ки в 2 раза (кривые 1, 3). Анализ результатов исследований свидетельствует об отсутствии пролонгированности в высвобождении из полученных микрогранул. Достаточно быстрое высвобождение ЛВ обусловлено высокой удельной поверхностью частиц, неравномерным распределением кристаллов ИБ в структуре поликомплексных микрогелей и, как следствие, высокой пористостью микрогранул.

Путем решения возникшей проблемы является изучение высвобождения ЛВ из компактной, значительно менее пористой системы, примером которой служит полимерная матрица, полученная прессованием в виде таблетки.

Кинетику высвобождения ИБ из таблеток исследовали в условиях, моделирующих ЖКТ, то есть выдерживая 1 час в кислой среде со значением pH 1,2 с последующим переносом в слабощелочную среду фосфатного буфера при pH 7,5. Кривые высвобождения ИБ из таблеток, полученных прямым прессованием исследуемых образцов микрогранул, представлены на рис. 1 Б. По ходу кривых можно с достаточной уверенностью предположить, что основным механизмом высвобождения ибупрофена из поликомплексной матрицы является диффузия ионизированных молекул ЛВ, образующихся как при растворении кристаллов ИБ по мере проникновения фронта растворителя (pH 7,5), так и благодаря разрушению водородных связей, связывающих “депонированный” ИБ в комплексе с ПВП. Возможно, именно этим объясняется тот факт, что поликомплексная матрица, содержащая частично связанный ИБ, не позволяет увидеть ускорение выхода ЛВ даже после разрушения ИПК в наружных слоях матрицы. Ход кривой характеризуется монотонным увеличением количества высвобождающегося ибупрофена.

ИПК с включением высокомолекулярного ПВП изначально имеют значительно большее количество “дефектов” — непрореагировавших участков полимерных цепей [3]. Последние в условиях кислой среды вступают в реакцию комплексообразования с ближайшими

карбоксильными группами рПАК, расположенными по поверхности микрогелевых частиц, создавая трехмерную сетчатую структуру, благодаря которой наблюдается снижение в скорости высвобождения ЛВ из таких матриц.

Таким образом, применение ИПК в технологии микрокапсулированных и таблетированных препаратов открывает широкие возможности для регулирования скорости высвобождения ЛВ, что достигается не только традиционным подбором соотношения *ЛВ—полимерный носитель* или многокомпонентностью состава пролонгированной ЛФ, но и специфическими для поликомплексов макромолекулярными факторами, обусловленными простотой их модификации с направленным изменением свойств.

Резюмируя полученные в данной работе результаты, мы можем выделить ряд физико-химических приемов, представляющих возможность влиять на характер и скорость высвобождения ИБ путем изменения гидрофильно-гидрофобного баланса изучаемых поликомплексов. Это достигается варьированием их состава, молекулярной массы полимера, а также условий получения как самих ИПК, так и микрогранул ЛВ с их участием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кеменова В.А. Интерполимерные комплексы как депо биологически активных соединений: Автореф. дисс. ... докт. хим. наук. — М., 1992.
2. Кеменова В.А., Мустафин Р.И., Алексеев К.В. и др.//Фармация. — 1991. — № 1. — С. 67—72.
3. Мустафин Р.И. Созданиe и исследование пролонгированных лекарственных форм на основе интраполимерных комплексов: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. — М., 1991.
4. Полимеры в фармации/Под ред. А.И. Тенцовой, М.Т. Алюшина. — М., 1995.
5. Стародубцев С.Г.//Высокомолекулярные соединения. — 1991. — № 1. — С. 5—7.
6. Elegakey M.A.//Acta Pharm. Tech. — 1982. — Vol. 28. — P. 267—271.
7. Elgindy N.A., Elegakey M.A.//Sci. Pharm. — 1981. — Vol. 49. — P. 427—434.
8. Elgindy N.A., Elegakey M.A.//Sci. Pharm. — 1981. — Vol. 49. — P. 434—441.
9. Iliopoulos I., Audebert R.//Eur. Polym. J. — 1988. — Vol. 24. — P. 171—175.
10. Mortada L.M., Bostanian L.A. and Sahb N.N.//Pharmazie. — 1990. — Vol. 45. — P. 350—353.
11. Takayma K., Nagai T.//Pharmazie. — 1989. — Vol. 37. — P. 160—167.

Поступила 24.01.00.