

УДК 541(64+49):547.458.82

## ПОЛИКОМПЛЕКСЫ И ПЛЕНОЧНЫЕ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИЭТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ И ПОЛИАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ КАК СИСТЕМЫ ДЛЯ КОНТРОЛИРУЕМОГО ВЫДЕЛЕНИЯ ЛЕВОМИЦЕТИНА

© 2002 г. Инь Дин Бо\*, В. В. Хуторянский\*\*, Г. А. Мун\*\*, З. С. Нуркеева\*\*

\**Цзилинский политехнический институт  
130012 Чанчунь, КНР*

\*\**Казахский государственный университет им. Аль-Фараби  
480012 Алматы, ул. Касарай Батыра, 95*

Поступила в редакцию 28.11.2001 г.  
Принята в печать 11.04.2002 г.

Методами турбидиметрии и вискозиметрии исследовано комплексообразование полиакриловой кислоты с гидроксиэтилцеллюлозой в водных растворах. Установлено формирование комплексов нестехиометрического и стехиометрического составов. Определены критические значения pH комплексообразования в широких пределах изменения ММ полиакриловой кислоты. Показана принципиальная возможность создания многослойных полимерных пленок на основе композиций полиакриловой кислоты и гидроксиэтилцеллюлозы для контролируемого выделения антибиотика левомицетина.

Проблема создания новых полимерных форм лекарственных препаратов пролонгированного действия, способных к высвобождению действующего начала в органе-мишени по заданной программе, продолжает оставаться актуальной [1–4]. При создании пероральных лекарственных форм направленная доставка физиологически активного препарата может обеспечиваться существенным различием в pH отделов пищеварительного тракта. В этом случае использование pH-чувствительных полимеров, способных к растворению или набуханию в определенном интервале pH, открывает широкие перспективы [5].

Интерполимерные комплексы (ИПК) и смеси поликарбоновых кислот с неионогенными полимерами являются потенциальными носителями лекарственных веществ из-за их pH-зависимой растворимости [6], а также хороших биоадгезионных свойств [7]. Однако в литературе имеется недостаточно сведений по процессам формирования ИПК с участием поликарбоновых кислот и водорастворимых неионных полисахаридов. В связи с этим изучение комплексообразования ПАК с гидроксиэтил-

целлюлозой (ГЭЦ) и создание систем контролируемого высвобождения лекарственных средств на основе композиций ПАК и ГЭЦ представляет существенный интерес.

В настоящей работе нами исследовано комплексообразование ПАК с ГЭЦ в водных растворах и высвобождение антибиотика левомицетина из однослойных и трехслойных пленок на основе композиций ПАК с ГЭЦ.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ГЭЦ производства “Serva” (Germany) со степенью замещения 1.57–1.67 и ПАК фирмы “Aldrich” ( $M = 2.0 \times 10^3, 2.5 \times 10^5, 4.5 \times 10^5, 7.5 \times 10^5, 12.5 \times 10^5$ ) применяли без дополнительной очистки. Вязкость растворов полимеров и поликомплексов измеряли на вискозиметре Уббелоде при 25°C. Оптическую плотность определяли на спектрофотометре КФК-УХЛ-4.2 при  $\lambda = 400$  нм. pH растворов измеряли на pH-метре ЭВ-74 и регулировали путем добавления 0.1 M соляной кислоты.

Для приготовления пленок использовали 0.1 M водные растворы ПАК и ГЭЦ, а также 0.02 M

E-mail: khutor@nursat.kz (Хуторянский Виталий Викторович).

водно-спиртовый (50 : 50 по объему) раствор лекарственного вещества. Пленки ГЭЦ-ПАК и ПАК-лекарственное вещество-ГЭЦ с мольным соотношением компонентов 1 : 1 и 15 : 1 : 15 соответственно получали методом полива растворов на полиэтиленовую подложку с последующим высушиванием на воздухе при 30°C. В экспериментах по высвобождению лекарственных веществ использовали образцы однослойных и трехслойных пленок диаметром 5–10 и толщиной 0.10–0.20 мм. В трехслойной системе пленку с лекарственным веществом помещали в оболочку из пленок без лекарственного вещества, края которых склеивали водой. Термообработку пленок проводили при 100°C в течение 2–10 ч (таблица).

Равновесную степень набухания образцов полимеров после термообработки определяли по формуле

$$\alpha = (m - m_0)/m_0,$$

где  $m$  и  $m_0$  – массы набухшего в воде и сухого образцов соответственно.

Для изучения выхода лекарственных веществ пленки погружали в химический стакан с 50 мл 0.1 М раствора соляной кислоты в закрепленном состоянии при интенсивном перемешивании раствора с помощью магнитной мешалки. Высвобождение лекарственных веществ контролировали на спектрофотометре UV-2401 PC ("Shimadzu", Japan) при  $\lambda = 279$  нм.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее Будтовой с соавторами [8–12] сообщено о комплексообразовании ПАК с метилцеллюлозой (МЦ) и ГЭЦ. Методом вискозиметрии было показано, что ИПК нестехиометрического состава, образующиеся в смесях разбавленных растворов ПАК-МЦ и ПАК-ГЭЦ, имеют гидродинамический объем, превышающий соответствующую суммарную величину, характерную для исходных компонентов смеси. Напротив, Lath с соавторами [13] при исследовании вискозиметрического поведения смесей ГЭЦ и полиметакриловой кислоты установлено максимальное понижение характеристической вязкости при эквимольном соотношении компонентов. Учитывая противоречивый характер данных о поведении систем поликарбоновые кислоты-ГЭЦ в водных растворах, нами исследовано комплексообразование ПАК с ГЭЦ в кислых средах (рН 2.2) методами турбидиметрии и вискозиметрии. Смешение растворов ПАК и ГЭЦ сопровождается появлением мутности, указывающей как на протекание процесса комплексообразования, так и на агрегацию первичных двутяжевых

## Условия получения пленок

Пленка	Число слоев в пленке	Время термообработки, ч
П1-10	1	10
П3-2	3	2
П3-5	3	5
П3-10	3	10

ИПК с формированием седиментационно устойчивых частиц поликомплексов коллоидной степени дисперсности. Из данных, приведенных на рис. 1а видно, что на кривой турбидиметрии отчетливо проявляются два максимума, вероятно, указывающие на возможность формирования комплексов ПАК : ГЭЦ = 4 : 1 и 1 : 1. Кривая вискозиметрического титрования характеризуется лишь од-

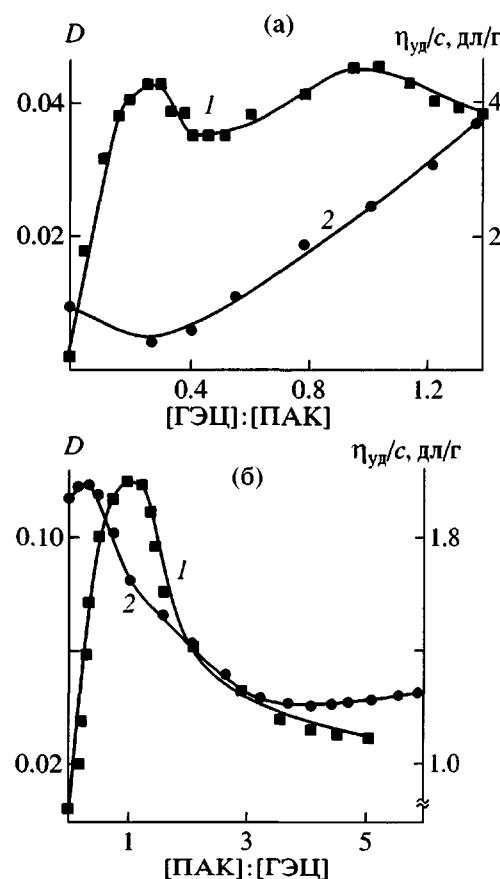
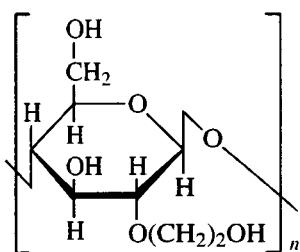


Рис. 1. Кривые турбидиметрического (1) и вискозиметрического титрования (2) 0.01 М раствора ПАК 0.01 М раствором ГЭЦ (а) и 0.01 М раствора ГЭЦ 0.01 М раствором ПАК (б). pH 2.2,  $T = 25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ .

ним минимумом при соотношении компонентов в поликомплексе, близком к 4 : 1.

Для уточнения состава поликомплексов было проведено обратное титрование, при котором раствор ПАК добавляли к ГЭЦ (рис. 1б). В этих условиях на кривой турбидиметрии проявляется лишь один максимум, свидетельствующий об эквимольном соотношении компонентов в поликомплексе. В то же время из данных вискозиметрии следует, что четыре составных звена ПАК связываются одним звеном ГЭЦ. На основании полученных результатов можно предположить, что в системе ПАК-ГЭЦ формируются ИПК двух составов – нестехиометрического и стехиометрического. Присутствие нескольких кислородсодержащих групп в составном звене ГЭЦ обеспечивает связывание карбоксильных групп, что дает возможность образования комплексов состава 4 : 1; это мы наблюдали ранее для системы ПАК-МЦ [14–16]:



Дальнейшее добавление раствора ГЭЦ к ПАК сначала приводит лишь к разбавлению коллоидного раствора поликомплекса состава 4 : 1, что способствует понижению мутности.

Гидроксиэтильная группа  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , выведенная из плоскости пиранового кольца, стерически наиболее предпочтительна для взаимодействия с карбоксильной группой ПАК. Учитывая значение степени замещения ГЭЦ (1.57–1.67), можно утверждать, что на каждое мономерное звено полисахарида в среднем приходится одна-две таких группы, и в итоге появляется возможность формирования комплексов стехиометрического состава, в которых по крайней мере одна гидроксиэтильная группа мономерного звена ГЭЦ связана с карбоксильной группой ПАК. В связи с этим при избыточном содержании макромолекул ГЭЦ в растворе, возможно, происходит перестройка поликомплекса состава 4 : 1 в стехиометрический ИПК, в результате чего на кривой титрования появляется второй максимум. Отсутствие второго минимума на кривой вискозиметрического титрования ПАК рас-

твором ГЭЦ, вероятно, обусловлено формированием поликомплекса, гидродинамический объем которого превышает соответствующую величину, характерную для макромолекул ПАК.

При обратном титровании (рис. 1б) добавление небольшого количества ПАК к раствору ГЭЦ сопровождается некоторым повышением вязкости на начальном этапе титрования, что, по-видимому, вызвано формированием ИПК с дефектной структурой, в которых часть сегментов ПАК остается в несвязанном состоянии и несколько увеличивает гидродинамический объем ассоциата. Дальнейшее добавление ПАК в раствор ГЭЦ сопровождается формированием комплекса стехиометрического состава, что подтверждается данными турбидиметрии. Гидродинамический объем таких ИПК немного меньше, чем у ГЭЦ, но больше, чем у ПАК. С ростом содержания ПАК в растворе, вероятно, происходит перестройка стехиометрического поликомплекса и формирование ИПК состава 4 : 1, характеризующегося более компактной структурой, по сравнению с ГЭЦ и ПАК. Отсутствие второго экстремума, соответствующего составу 4 : 1, на кривой турбидиметрии при добавлении ПАК к раствору ГЭЦ, видимо, связано с сильным разбавлением системы при достижении данного соотношения (к 5 мл 0.01 М раствора ГЭЦ добавлено 20 мл 0.01 М раствора ПАК).

Возможность взаимопередачи между поликомплексами стехиометрического и нестехиометрического составов, вероятно, обусловлена следующими обстоятельствами. Во-первых, несмотря на агрегацию первичных поликомплексов, формирующиеся частицы ИПК образуют устойчивую дисперсию, что обеспечивает им возможность участвовать в дальнейших превращениях. Во-вторых, какова бы ни была структура частиц ИПК, в них всегда имеются свободные звенья, не вовлеченные в межмакромолекулярные водородные связи и присутствующие в виде различного рода дефектов структуры (петель, хвостов и т.д.). Именно эти дефекты, по-видимому, и позволяют гидрофобизированным частицам ИПК оставаться взвешенными в растворе и участвовать в дальнейших перегруппировка.

Одним из основных параметров, определяющих возможность комплексообразования в системе поликарбоновая кислота-неионогенный полимер, является значение pH водного раствора. Ранее нами [14–18] было показано, что критическое значение pH, ниже которого происходит комплексообразование, может являться критерием способности полимеров к формированию ИПК в водных растворах. В связи с этим в настоящей работе определены критические значения pH ком-

плексообразования в системе ПАК-ГЭЦ при изменении молекулярной массы ПАК в широких пределах ( $2 \times 10^3$ – $12.5 \times 10^5$ ). Как видно из рис. 2а, для ПАК с  $M = 2 \times 10^3$  комплексообразование не имеет места из-за наличия нижней критической длины макромолекул [18]. С повышением молекулярной массы ПАК в интервале  $(2.5\text{--}12.5) \times 10^5$  наблюдается сдвиг критических значений pH в сторону больших величин, т.е. возрастает склонность макромолекул к комплексообразованию. Сравнение критических значений pH, полученных для системы ПАК-ГЭЦ, с соответствующими величинами, установленными нами для ПАК-МЦ [14–16], указывает на большую комплексообразующую способность МЦ, что, по всей вероятности, связано с дополнительной стабилизацией структуры ИПК посредством гидрофобных взаимодействий.

Известно [6, 16], что добавление сильных протоноакцепторных растворителей в растворы ИПК, стабилизованных водородными связями, приводит к их разрушению, сопровождающемуся полным растворением компонентов поликомплекса. Концентрацию добавленного органического растворителя, при которой произошло полное разрушение ИПК, можно рассматривать как критерий стабильности поликомплекса. В настоящей работе нами изучена устойчивость поликомплекса ПАК-ГЭЦ к добавлению ДМФА и воды (рис. 2б). Добавление воды в растворы поликомплексов сопровождается линейным понижением оптической плотности в соответствии с законом Бугера–Ламберта–Бэра, что свидетельствует об устойчивости ИПК в исследованном интервале концентраций. Однако при добавлении ДМФА наблюдается значительно более резкое понижение оптической плотности, что указывает на разрушение ИПК. Полный распад ИПК происходит при содержании ДМФА в растворе 10–12 об. %, что хорошо коррелирует с данными по устойчивости системы ПАК-МЦ [16]. Распад ИПК в растворах в присутствии 10–12% ДМФА подтверждается данными кривых титрования, на которых нет экстремумов, характерных для процессов комплексообразования.

Интерполимерные комплексы и композиции поликарбоновых кислот неионогенными полимерами являются превосходными материалами для получения гидрофильтральных пленок, которые можно применять в качестве носителей физиологически активных веществ. В литературе имеются сведения по иммобилизации некоторых лекарственных веществ в полимерные матрицы на основе ИПК [19, 20]. Преимущество использования ИПК в каче-

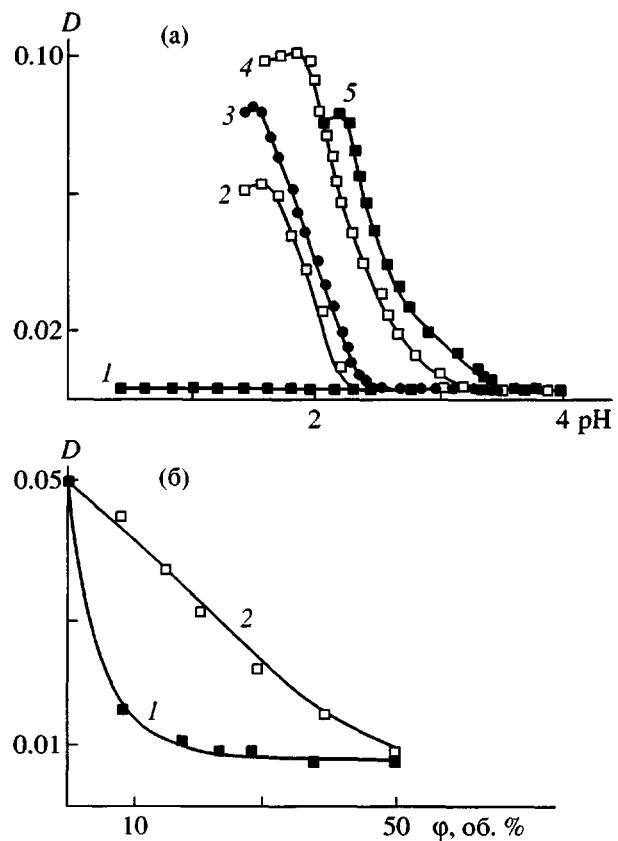


Рис. 2. Зависимость оптической плотности водных растворов смесей ПАК-ГЭЦ (1 : 1) от pH (а) и от содержания  $\phi$  в системе ДМФА (1) или дополнительной воды (2) (б). Молекулярная масса ПАК составляет  $2.0 \times 10^3$ ,  $2.5 \times 10^5$ ,  $4.5 \times 10^5$ ,  $7.5 \times 10^5$  и  $12.5 \times 10^5$  для кривых 1–5 соответственно (а), а также  $2.5 \times 10^5$  (б). Исходная концентрация полимеров 0.01 осново-моль/л. pH 2.2,  $T = 25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ .

стве носителей физиологически активных препаратов перед другими полимерными материалами заключается в возможности тонкого регулирования растворимостью таких композиций при изменении pH.

В настоящей работе изучено высвобождение антибиотика левомицетина из пленок на основе композиций ПАК и ГЭЦ. Левомицетин относится к антибиотикам широкого спектра действия, является эффективным в отношении многих грам-положительных и грамотрицательных бактерий и легко всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация препарата в крови создается через 2–3 ч после приема внутрь и в течение последующих 4–5 ч происходит ее значительное понижение. Однако, несмотря на высокую эффективность данного антибиотика,

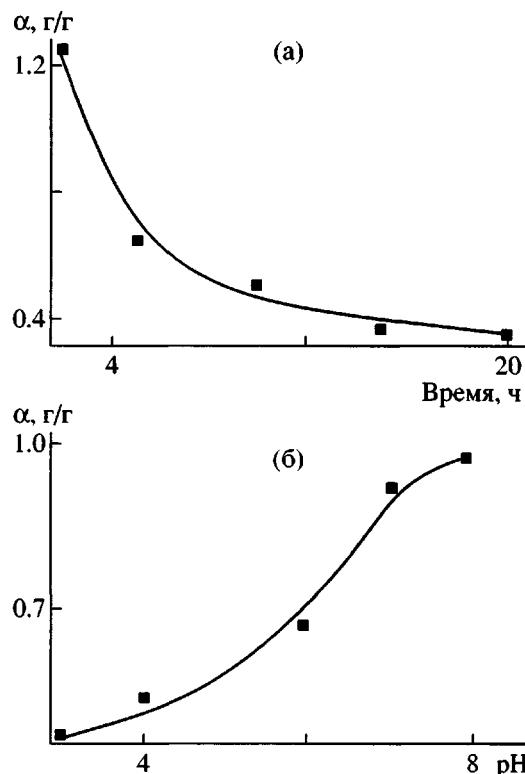


Рис. 3. Зависимость равновесной степени набухания пленки ПАК-ГЭЦ в воде от времени термообработки при 100°C при pH 5.5 (а) и от pH после термообработки при 100°C в течение 10 ч (б).

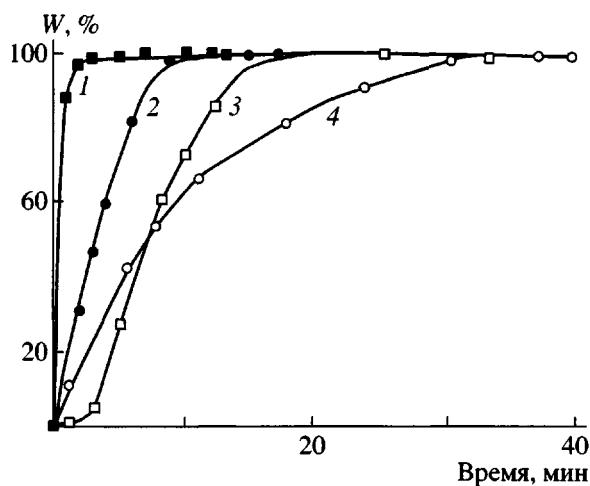


Рис. 4. Высвобождение  $W$  лекарственного вещества из пленок ПАК-ГЭЦ в 0.1 М раствор соляной кислоты. Пленки П1-10 (1), П3-2 (2), П3-5 (3), П3-10 (4).

применение больших доз сопровождается различного рода осложнениями [21].

Для приготовления полимерных пленок растворы исходных компонентов смешивали в экви-

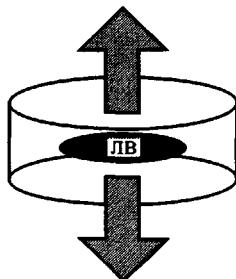
мольных пропорциях, что соответствует составу поликомплекса 1 : 1 и должно обеспечивать минимальную растворимость композиции в средах с низкими значениями pH.

При погружении пленок ПАК-ГЭЦ в раствор 0.1 М соляной кислоты наблюдается их быстрое разрушение с образованием мутной дисперсии, что, возможно, связано с формированием нерастворимых частиц ИПК. Пленки на основе композиций ПАК-ГЭЦ после термической обработки при 100°C теряли растворимость в воде, при этом равновесная степень набухания сшитых пленок зависела от времени термообработки (рис. 3а). Сравнительно невысокая сорбционная способность по отношению к воде обусловлена, по-видимому, жесткостью макромолекул полисахарида. С ростом продолжительности термообработки происходит понижение набухающих характеристик композиций, что, вероятно, связано с увеличением степени сшивания макромолекул из-за образования перечных сложноэфирных связей [6].

При исследовании зависимости равновесной степени набухания сшитых пленок ПАК-ГЭЦ от pH раствора (рис. 3б) установлено, что в средах с низкими значениями pH наблюдаются небольшие значения равновесного набухания в воде из-за давления ионизации свободных карбоксильных групп и образования водородных связей. С ростом pH увеличение набухающей способности пленок обусловлено разрушением водородных связей и диссоциацией карбоксильных групп.

По своей структуре левомицетин представляет собой соединение нейтральной природы, не содержащее заряженных групп, что исключает возможность специфических взаимодействий лекарственного вещества с исследуемой полимерной матрицей посредством электростатических контактов. Однако присутствие двух гидроксильных и одной амидной группы обуславливает возможность возникновения водородных связей лекарственного вещества с компонентами поликомплекса [21]. Последнее обстоятельство позволяет предположить, что динамика высвобождения лекарственного вещества в основном будет определяться набухающими свойствами полимерной матрицы, а также возможностью связывания лекарственного вещества с полимерами посредством водородных связей.

Кинетика высвобождения лекарственного вещества была изучена для однослойных и трехслойных сшитых пленок. Установлено, что десорбция левомицетина зависит от количества слоев в пленке и времени термообработки. Как видно из рис. 4, время полного высвобождения лекарственного ве-



**Рис. 5.** Схематическое изображение трехслойной системы, содержащей лекарственное вещество (ЛВ).

щества из сшитой однослойной пленки составляет около 2 мин, а при переходе к трехслойным системам оно заметно увеличивается. Учитывая, что в трехслойной пленке лекарственное вещество содержится только в ее внутренней части, можно полагать, что внешние пленки играют роль оболочек, замедляющих высвобождение левомицетина (рис. 5). С ростом времени термообработки от 2 до 10 ч высвобождение лекарственного вещества из сшитых трехслойных пленок замедляется в 5–15 раз по сравнению с однослойными. Следовательно, скорость процесса высвобождения лекарственных веществ можно регулировать путемарьирования временем термической обработки композиционных пленок.

Таким образом, в настоящей работе изучено комплексообразование поликарболовой кислоты и гидроксиэтилцеллюлозы в водных растворах. Установлено формирование комплексов нестехиометрического и стехиометрического состава. Показана принципиальная возможность создания полимерных пленок на основе композиций поликарболовой кислоты и гидроксиэтилцеллюлозы для контролируемого выделения левомицетина.

В.В. Хуторянский благодарит фонд INTAS за финансовую поддержку работы в рамках гранта для молодых ученых YSF 01/1-105.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Григорьянц И.К., Триханова Г.А. // Пласт. массы. 1995. № 3. С. 47.
2. Hwang S.-J., Park H., Park K. // Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems. 1998. V. 15. № 3. P. 243.
3. Yuk S.H., Bae Y.H. // Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems. 1999. V. 16. № 4. P. 385.
4. Uhrich K.E., Cannizzaro S.M., Langer R.S., Shakesheff K.M. // Chem. Rev. 1999. V. 99. № 11. P. 3181.
5. Филиппова О.Е. // Высокомолек. соед. С. 2000. Т. 42. № 12. С. 2328.
6. Нуркеева З.С., Мун Г.А., Хуторянский В.В. // Высокомолек. соед. Б. 2001. Т. 43. № 5. С. 925.
7. Satoh K., Takayama K., Machida Y., Suzuki Y., Nakagaki M., Nagai T. // Chem. Pharm. Bull. 1989. V. 37. № 5. P. 1366.
8. Будтова Т.В., Бельникович Н.Г., Беляев В.М., Панов Ю.Н., Френкель С.Я. // Высокомолек. соед. Б. 1991. Т. 33. № 7. С. 520.
9. Николаева О.В., Зоолшоев З.Ф., Будтова Т.В., Бресткин Ю.В., Френкель С.Я. // Высокомолек. соед. Б. 1995. Т. 37. № 11. С. 1945.
10. Nikolaeva O., Budtova T., Brestkin Yu., Zoolshoev Z., Frenkel S. // J. Appl. Polym. Sci. 1999. V. 72. № 12. P. 1523.
11. Николаева О.В., Будтова Т.В., Калюжная Л.М., Бельникович Н.Г., Власова Е.Н., Френкель С.Я. // Высокомолек. соед. А. 1999. Т. 41. № 7. С. 1176.
12. Nikolaeva O., Budtova T., Alexeev V., Frenkel S. // J. Polym. Sci. Polym. Phys. 2000. V. 38. № 10. P. 1323.
13. Lath D., Sivova M. // Makromol. Chem., Macromol. Symp. 1992. V. 58. P. 181.
14. Хуторянский В.В., Мун Г.А., Мангазбаева Р.А., Нуркеева З.С. // Вестн. КазГУ. Сер. хим. 1998. Т. 12. № 4. С. 133.
15. Nurkeeva Z.S., Mun G.A., Khutorianskiy V.V., Manguzaeva R.A. // Polym. Int. 2000. V. 49. № 8. P. 867.
16. Мун Г.А., Нуркеева З.С., Хуторянский В.В., Мангазбаева Р.А. // Высокомолек. соед. Б. 2001. Т. 43. № 3. С. 552.
17. Мун Г.А. Дис. ... д-ра хим. наук. Алматы: Казахский гос. ун-т, 1999.
18. Хуторянский В.В. Дис. ... канд. хим. наук. Алматы: Казахский нац. техн. ун-т, 2000.
19. Аксенова Н.И., Кеменова В.А., Харенко А.В., Зезин А.Б., Бравова Г.Б., Кабанов В.А. // Высокомолек. соед. А. 1998. Т. 40. № 3. С. 403.
20. Oechsner M., Kiepert S. // Proc. of 2 World Meeting APGI/APV. Paris, 1998. P. 967.
21. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1984. Т. 2.

## Polycomplexes and Film Compositions Based on Hydroxyethylcellulose and Poly(acrylic acid) as Systems for the Controlled Release of Levomycetin

Yin Jing Bo\*, V. V. Khutoryanskii\*\*, G. A. Mun\*\*, and Z. S. Nurkeeva\*\*

\**Ji Lin Polytechnic Institute, Chan Chun,  
130012 People's Republic of China*

\*\**Chemical Department, Al'-Farabi Kazakh State National University,  
ul. Karasai Batyra 95, Almaty, 480012 Kazakhstan*

**Abstract**—Complex formation between poly(acrylic acid) and hydroxyethylcellulose in aqueous solutions was studied by the methods of turbidimetry and viscometry. It was demonstrated that the process under examination affords nonstoichiometric and stoichiometric complexes. The critical pH values of complex formation were determined over a wide range of molecular masses of poly(acrylic acid). It was shown that, in principle, multi-layer polymer films based poly(acrylic acid) and hydroxyethylcellulose are useful for the controlled release of antibiotic, levomycetin.