

УДК 541(64+49):547.39

## КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ПОЛИАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ С ПОЛИВИНИЛМЕТИЛОВЫМ ЭФИРОМ В ПРИСУТСТВИИ НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЛЕЙ И ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА

© 2003 г. З. С. Нуркеева, В. В. Хуторянский, Г. А. Мун, А. Б. Битекенова

Казахский национальный университет им. аль-Фараби  
480012 Алматы, ул. Карасай Батыра, 95

Поступила в редакцию 06.02.2003 г.  
Принята в печать 30.07.2003 г.

Исследовано влияние ММ полиакриловой кислоты, концентрации, ионной силы раствора, а также добавок лидокаина гидрохлорида на критические pH комплексообразования полиакриловой кислоты с поливинилметиловым эфиром. Установлено, что с ростом ММ и концентрации полимеров комплексообразующая способность системы возрастает и снижается при добавлении в раствор неорганических солей и лекарственного вещества. При смешении концентрированных растворов полиакриловой кислоты, поливинилметилового эфира и лидокаина гидрохлорида происходит образование тройных поликомплексов.

Исследования последних лет показали, что интерполимерные комплексы (ИПК) могут быть успешно использованы в качестве носителей различных физиологически активных и лекарственных веществ. Такое применение ИПК обусловлено прежде всего их уникальными свойствами, а именно, pH-регулируемой растворимостью [1, 2], биоадгезивностью [3, 4], а также способностью к образованию устойчивых коллоидных растворов, в которых микрочастицы имеют достаточно сложную структуру, включающую области гидрофильной и гидрофобной природы [5].

В литературе имеются сведения об использовании ИПК в качестве носителей широкого круга лекарственных веществ: пилокарпина [6], преднизолона [2], метформина [7], аминазина [8, 9], фенацетина [10–12], индометацина [13], антибиотиков оффлоксацина [14], левомицетина [15] и т.д. При этом на основе ИПК возможно получение различных лекарственных форм: глазных капель [6], прессованных таблеток [7], порошков [10–12], полимерных пленок [15] и других.

В настоящей работе исследованы особенности формирования поликомплексов в системе полиакриловая кислота (ПАК)–поливинилметиловый эфир (ПВМЭ) в водных растворах, а также в

E-mail: gamun@nursat.kz (Мун Григорий Алексеевич).

тройной системе ПАК–ПВМЭ–лидокаина гидрохлорид (ЛД).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали ПВМЭ с  $M = 6.0 \times 10^4$  производства фирмы “BASF” и ПАК с  $M = 2.5 \times 10^5$ ;  $4.5 \times 10^5$  и  $7.5 \times 10^5$  фирмы “Sigma” без дополнительной очистки. ЛД применяли в виде водных растворов различных концентраций, которые получали разбавлением фармацевтической формы 2 и 10%-ного водного раствора для инъекций производства Акционерного общества “Химфармзвод” (Казахстан).

Вязкость растворов полимеров и поликомплексов определяли с помощью вискозиметра Уббелоде при  $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ . Оптическую плотность измеряли на УФ-спектрофотометре “UV-2401 PC Shimadzu” (Япония) при  $\lambda = 400$  нм. pH растворов определяли на иономере “Jenway-3345” (Великобритания) и регулировали путем добавления небольших количеств водных растворов HCl или NaOH с концентрацией 0.5 моль/л. ИК-спектры исходных веществ и поликомплексов записывали на ИК-спектрофотометре “Satellite FTIR Mattson” (США) в области  $4000$ – $400$   $\text{cm}^{-1}$  в таблетках из КВг.

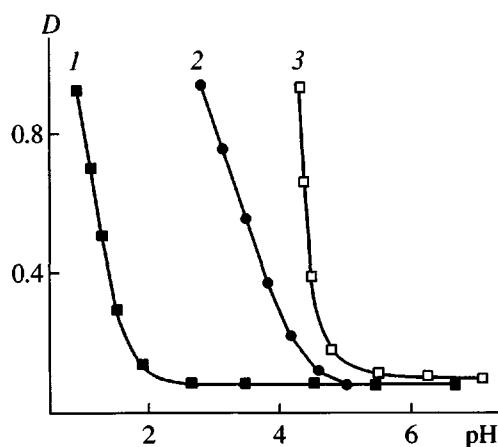


Рис. 1. Зависимость оптической плотности эквимольных смесей ПАК-ПВМЭ от pH при различной концентрации исходных растворов.  $[ПАК]_0 = [ПВМЭ]_0 = 0.001$  (1), 0.01 (2) и 0.05 моль/л (3);  $M_{ПАК} = 4.5 \times 10^5$ ,  $T = 25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ .

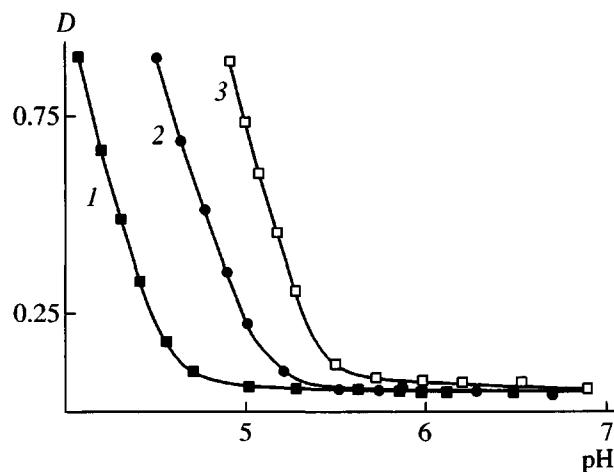


Рис. 2. Зависимость оптической плотности эквимольных смесей ПАК-ПВМЭ от pH.  $M_{ПАК} \times 10^{-5} = 2.5$  (1), 4.5 (2) и 7.5 (3);  $[ПАК]_0 = [ПВМЭ]_0 = 0.01$  моль/л.

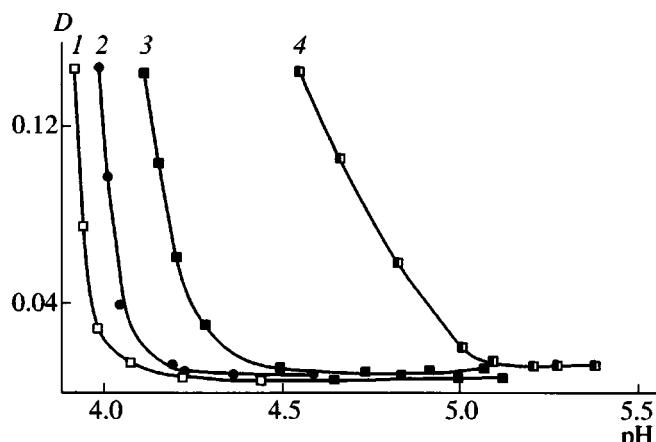
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ПВМЭ, как известно, является полимером, который благодаря дифильности структуры обладает способностью к фазовому расслоению в водных растворах при увеличении температуры [16]. НКТР для ПВМЭ близка к температуре тела теплокровных живых организмов, поэтому данный полимер представляет интерес для создания биоматериалов. Ранее в работах [17–19] сообщалось о взаимодействии ПАК с ПВМЭ в водных растворах и формировании поликомплексов эквимольного состава с компактной структурой. Показана существенная роль гидрофобных эффектов в стабилизации ИПК в водных растворах [18]. Установлено, что добавление небольших количеств ПАК в раствор ПВМЭ сопровождается значительным повышением температуры фазового расслоения благодаря появлению отрицательного заряда на макроцепях неионного полимера.

Для оценки комплексообразующей способности полимеров в работе был использован метод критических pH [1]. Установлено, что с увеличением концентрации полимеров в системе ПАК-ПВМЭ значения pH, при которых наблюдается резкое помутнение раствора, возрастают (рис. 1). Вероятно, это обусловлено подавлением ионизации поликислоты и усилением ее способности к комплексообразованию. Высокие значения критических pH комплексообразования  $pH_{kp}$  (4.5–5.5) для указанной пары полимеров также свиде-

тельствуют о высокой комплексообразующей способности полиэфира, при этом эффективная стабилизация ИПК обеспечивается гидрофобными взаимодействиями из-за наличия НКТР водных растворов ПВМЭ. С увеличением молекуллярной массы ПАК имеет место сдвиг величин  $pH_{kp}$  в область более высоких значений (рис. 2). Наблюдаемая закономерность может быть обусловлена несколькими причинами. Во-первых, хорошо известно, что с повышением ММ полимеров снижается их растворимость, а следовательно термодинамическое качество воды как растворителя по отношению к поликомплексу ухудшается, и это способствует стабилизации ИПК. Во-вторых, как было показано ранее [20], с увеличением ММ в пределах  $2.5 \times 10^5$ – $7.5 \times 10^5$  происходит рост pH ее водных растворов. Следовательно, с увеличением длины макроцепей снижается степень ионизации поликислоты и возрастает количество неионизированных карбоксильных групп, способных к образованию водородных связей с неионными полимерами, что в свою очередь усиливает комплексообразующую способность ПАК.

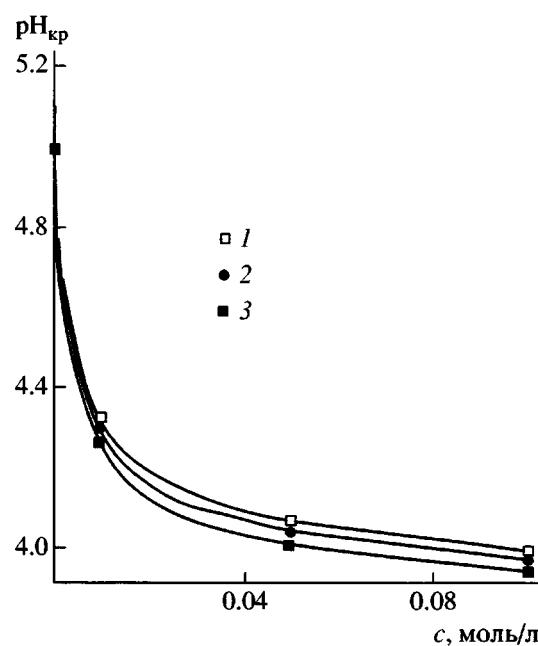
Разными авторами высказываются противоположные точки зрения относительно влияния ионной силы раствора на стабильность ИПК поликарбоновых кислот с неионными полимерами. Так, в работе [21] сообщается, что добавление солей в растворы ИПК приводит к их разрушению, в то время как авторами [1, 22] установлено в этих условиях усиление комплексообразующей спо-



**Рис. 3.** Зависимость оптической плотности эквимольных смесей ПАК-ПВМЭ от  $\text{pH}$  в присутствии низкомолекулярной соли.  $[\text{KCl}] = 0.1$  (1), 0.05 (2), 0.01 (3) и 0 моль/л (4);  $[\text{ПАК}]_0 = [\text{ПВМЭ}]_0 = 0.01$  моль/л;  $M_{\text{ПАК}} = 4.5 \times 10^5$ .

собности полимеров. В данной работе систематически исследовано влияние неорганических солей  $\text{NaCl}$ ,  $\text{KCl}$  и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  в широком интервале их концентрации на  $\text{pH}_{\text{kp}}$  в системе ПАК-ПВМЭ. Как следует из полученных данных (рис. 3), в присутствии  $\text{KCl}$  значение  $\text{pH}_{\text{kp}}$  уменьшается, что указывает на ухудшение способности полимеров к образованию ИПК. При этом с увеличением концентрации солей наблюдаемый эффект усиливается (рис. 4), а природа соли мало влияет на интервал сдвига. Следует отметить, что  $\text{pH}$  водного раствора ПАК при добавлении неорганических солей снижается. Вероятно, это явление связано с усилением диссоциации ПАК в присутствии соли, что ослабляет межмакромолекулярные взаимодействия.

Ранее аналогичное снижение  $\text{pH}_{\text{kp}}$  в присутствии неорганических солей было показано для комплексов ПАК с поливинилпирролидоном (ПВП) [23] и гидрофобно-модифицированным пиреновыми метками полиакриламидом (ПААМ) [24]. Следует отметить, что в отсутствие соли для обоих полимеров характерна высокая комплексообразующая способность, о чем свидетельствуют сравнительно высокие значения  $\text{pH}_{\text{kp}}$  (4.0–5.0). Однако, как было показано [25], для ПАК с ПААМ, который не был модифицирован гидрофобными метками и имеет относительно невысокую способность к образованию ИПК ( $\text{pH}_{\text{kp}}$  2.2–2.8), введение в раствор добавок низкомолекуляр-



**Рис. 4.** Зависимость  $\text{pH}_{\text{kp}}$  для системы ПАК-ПВМЭ от концентрации добавленных солей  $\text{NaCl}$  (1),  $\text{KCl}$  (2),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3);  $[\text{ПАК}]_0 = [\text{ПВМЭ}]_0 = 0.01$  моль/л;  $M_{\text{ПАК}} = 4.5 \times 10^5$ .

ной соли сдвигает  $\text{pH}_{\text{kp}}$  в область более высоких значений.

Таким образом, в зависимости от влияния ионной силы на значения  $\text{pH}_{\text{kp}}$  можно выделить две группы ИПК на основе поликарбоновых кислот и неионных полимеров. К первой группе относятся поликомплексы,  $\text{pH}_{\text{kp}}$  которых повышается при добавлении солей: ПАК-поливиниловый эфир этиленгликоля (ПВЭЭГ) [1], ПАК-поливиниловый эфир диэтиленгликоля (ПВЭДЭГ) [1], ПАК-ПААМ [25] и т.д., ко второй группе – поликомплексы ПАК с ПВП [23], ПВМЭ и др., т.е. системы, для которых увеличение ионной силы снижает комплексообразующую способность. ПВЭЭГ, ПВЭДЭГ и ПААМ являются полимерами со сравнительно невысокой комплексообразующей способностью, в связи с чем комплексообразование имеет место лишь при достаточно низких значениях  $\text{pH}$ . В этих условиях ионизация карбоксильных групп ПАК практически полностью подавлена, и увеличение  $\text{pH}_{\text{kp}}$  с ростом ионной силы, вероятно, обусловлено ухудшением термодинамического качества воды как растворителя. В то же время ПВП и ПВМЭ имеют значительную склонность к комплексообразованию, и их взаимодействие с ПАК происходит при более вы-

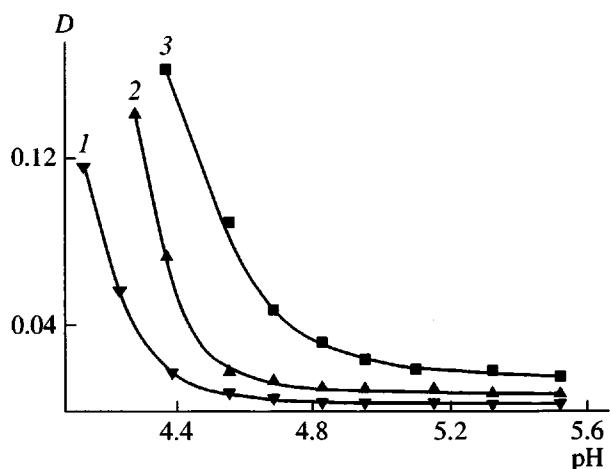


Рис. 5. Зависимость оптической плотности смесей ПАК-ПВМЭ от  $\text{pH}$  при  $[\text{ЛД}] = 0.1$  (1), 0.05 (2) и 0 моль/л (3);  $[\text{ПАК}]_0 = [\text{ПВМЭ}]_0 = 0.01$  моль/л;  $M_{\text{ПАК}} = 4.5 \times 10^5$ .

соких значениях  $\text{pH}$ . При этом с добавлением неорганических солей наблюдается дополнительная ионизация ПАК, что снижает ее комплексообразующую способность несмотря на ухудшение термодинамического качества растворителя. Более детальные исследования и анализ влияния ионной силы на значения  $\text{pH}_{\text{kp}}$  комплексов ПАК с различными неионными полимерами представлены в работе [26].

Ранее [20] было показано, что в системе ПАК-ПВЭГ в присутствии ЛД образуются тройные комплексы. Установлено, что в таком поликомплексе связывание лекарственного вещества осуществляется за счет солевых связей ЛД с ПАК, а также водородных связей и гидрофобных взаимодействий с ПВЭГ.

В данной работе исследовано влияние ЛД на  $\text{pH}_{\text{kp}}$  в системе ПАК-ПВМЭ (рис. 5). Видно, что при добавлении лекарственного вещества в растворы полимеров, как и в случае неорганических солей, значительно снижается  $\text{pH}_{\text{kp}}$ . Следует отметить, что для системы ПАК-ПВЭГ ранее в присутствии низкомолекулярных солей [1] были установлены обратные зависимости, а именно, возрастание  $\text{pH}_{\text{kp}}$ .

На рис. 6 приведены данные вискозиметрического титрования растворов ПВМЭ водой, водным раствором ЛД и раствором соли  $\text{KCl}$ . Видно, что при добавлении раствора ЛД имеет место аномальное возрастание приведенной вязкости, наблюдавшееся обычно при разбавлении ионизирую-

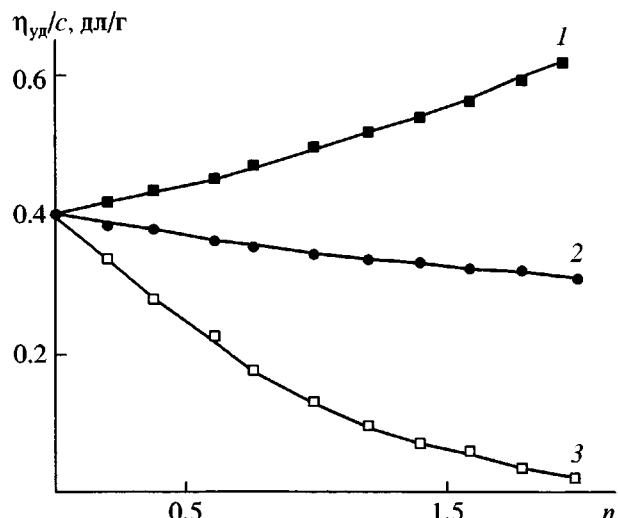
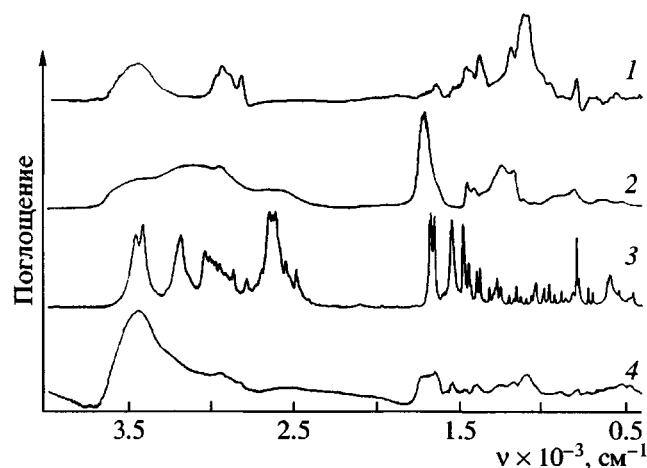


Рис. 6. Кривые вискозиметрического титрования раствора ПВМЭ раствором ЛД (1), водой (2) и  $\text{KCl}$  (3).  $[\text{ПВМЭ}]_0 = [\text{ЛД}]_0 = [\text{KCl}]_0 = 0.05$  моль/л;  $n$  – мольное соотношение компонентов.

щихся полимеров водой и обусловленное, как известно, эффектом полиэлектролитного набухания макромолекулярных клубков. Кривая разбавления раствора ПВМЭ водой характеризуется линейным снижением приведенной вязкости из-за эффекта разбавления, а при добавлении  $\text{KCl}$  приведенная вязкость снижается более интенсивно, вероятно, из-за ухудшения термодинамического качества растворителя. Следовательно, в водном растворе катионы лидокаина способны к связыванию с макромолекулами ПВМЭ. При этом неионный полимер приобретает свойства полиэлектролита по аналогии с ранее изученной системой ЛД-ПВЭГ [20]. Полагаем, что связывание ЛД с ПВМЭ осуществляется вследствие образования водородных связей (или) гидрофобных взаимодействий.

Образцы поликомплексов для ИК-спектроскопии были получены смешением концентрированных растворов ПАК и ПВМЭ с раствором ЛД с концентрацией 0.1 моль/л. Осадок центрифугировали и сушили под вакуумом в сушильном шкафу до постоянной массы. В ИК-спектре осадка (рис. 7) имеются полосы поглощения, характерные для карбоксильных групп ПАК ( $1733 \text{ cm}^{-1}$ ), простых эфирных связей ПВМЭ ( $1092 \text{ cm}^{-1}$ ) и амидных групп ЛД ( $1542 \text{ cm}^{-1}$ ), что свидетельствует об образовании тройного поликомплекса. Кроме того, наблюдается сдвиг и уширение полосы поглощения при  $1733 \text{ cm}^{-1}$ , что, вероятно, обус-



**Рис. 7.** ИК-спектры ПВМЭ (1), ПАК (2), ЛД (3) и тройного поликомплекса ПАК–ПВМЭ–ЛД (4).

ловлено образованием межмолекулярной водородной связи с участием СООН-групп ПАК.

Таким образом, при взаимодействии ПАК, ПВМЭ и ЛД имеет место формирование тройных поликомплексов, в которых лекарственное вещество связано посредством взаимодействий физической природы (электростатических сил и гидрофобных взаимодействий, а также водородных связей). Эти комплексы могут представлять интерес для создания новых лекарственных форм с местноанестезирующей активностью.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нуркеева З.С., Мун Г.А., Хуторянский В.В. // Высокомолек. соед. Б. 2001. Т. 43. № 5. С. 925.
2. Carelli V., Di Colo G., Nannipieri E., Poli B., Serafini M.F. // Int. J. Pharm. 2000. V. 202. P. 103.
3. Choi H.-K., Kim O.-J., Chung C.-K., Cho C.-S. // J. Appl. Polym. Sci. 1999. V. 73. P. 2749.
4. Tan Y.T.F., Peh K.K., Al-Hanbali O. // J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 2001. V. 4. № 1. P. 7.
5. Ануфриева Е.В., Паутов В.Д. // Высокомолек. соед. А. 1992. Т. 34. № 6. С. 41.
6. Oechsner M., Kiepert S. // Proc. of 2 World Meeting APGI / APV. Paris, 1998. P. 967.
7. Di Colo G., Falchi S., Zambito Y. // J. Controlled Release. 2002. V. 80. P. 119.
8. Аксенова Н.И., Кеменова В.А., Харенко А.В., Зецин А.Б., Бравова Г.Б., Кабанов В.А. // Высокомолек. соед. А. 1998. Т. 40. № 3. С. 403.
9. Родин В.В., Харенко А.В., Аксенова Н.И., Кеменова В.А., Горбачева Н.В., Родин П.В. // Пласт. массы. 1999. № 5. С. 22.
10. Ozeki T., Yuasa H., Kanaya Y. // Int. J. Pharm. 1998. V. 171. P. 123.
11. Ozeki T., Yuasa H., Kanaya Y. // J. Controlled Release. 1999. V. 58. P. 87.
12. Ozeki T., Yuasa H., Kanaya Y. // J. Controlled Release. 2000. V. 63. P. 287.
13. Lele B.S., Hoffman A.S. // J. Controlled Release. 2000. V. 69. P. 237.
14. Di Colo G., Burgalassi S., Chetoni P., Fiaschi M.P., Zambito Y., Saettone M.F. // Int. J. Pharm. 2001. V. 215. P. 101.
15. Инь Дин Бо, Хуторянский В.В., Мун Г.А., Нуркеева З.С. // Высокомолек. соед. А. 2002. Т. 44. № 10. С. 1826.
16. Schild H.G., Tirell D.A. // J. Phys. Chem. 1990. V. 94. P. 4352.
17. Cowie J.M.G., Garay T., Lath D., McEwen I.J. // Brit. Polym. J. 1989. V. 21. P. 81.
18. Koussathana M., Lianos P., Staikos G. // Macromolecules. 1997. V. 30. № 25. P. 7798.
19. Karayanni K., Staikos G. // Eur. Polym. J. 2000. V. 36. P. 2645.
20. Nurkeeva Z.S., Mun G.A., Khutoryanskiy V.V., Bitekova A.B., Dzhusupbekova A.B. // J. Biomater. Sci., Polym. Ed. 2002. V. 13. № 7. P. 759.
21. Будтова Т.В., Бельникович Н.Г., Беляев А.М., Панов Ю.Н., Френкель С.Я. // Высокомолек. соед. Б. 1991. Т. 33. № 7. С. 520.
22. Khutoryanskiy V.V., Cascone M.G., Lazzeri L., Nurkeeva Z.S., Mun G.A., Mangazbaeva R.A. // Polym. Int. 2002. V. 51. P. 1.
23. Nurkeeva Z.S., Mun G.A., Khutoryanskiy V.V., Bitekova A.B., Dubolazov A.V., Esirkegenova S.Z. // Eur. Phys. J., Soft Matter. 2003. V. 10. P. 65.
24. Sivadasan K., Somasundaran P., Turro N. // Colloid Polym. Sci. 1991. V. 269. P. 131.
25. Mun G.A., Nurkeeva Z.S., Khutoryanskiy V.V., Sarybayeva G.S., Dubolazov A.V. // Eur. Polym. J. 2003. V. 39. P. 1687.
26. Khutoryanskiy V.V., Nurkeeva Z.S., Mun G.A., Dubolazov A.V. // Polym. Int. (submitted).

**Complexation of Poly(acrylic acid) with Poly(vinyl methyl ether) in the Presence of Inorganic Salts and Lidocaine Hydrochloride****Z. S. Nurkeeva, V. V. Khutoryanskii, G. A. Mun, and A. B. Bitekenova***Chemical Department, Al'-Farabi Kazakh State National University,  
ul. K. Batyra 95, Almaty, 480012 Kazakhstan*

**Abstract**—The effects of molecular mass of poly(acrylic acid), concentration and ionic strength of solution, and additions of lidocaine hydrochloride on critical pH values of complexation between poly(acrylic acid) and poly(vinyl methyl ether) were studied. As the molecular mass and concentration of polymers increased, the complexing ability of the system enhanced, while the addition of inorganic salts and the drug worsened its complexing behavior. Mixing of concentrated solutions of poly(acrylic acid), poly(vinyl methyl ether), and lidocaine hydrochloride led to the formation of ternary polycomplexes.