

УДК 678:541.68

ИНГИБИРОВАНИЕ ДЕСТРУКЦИИ НАТРИЙКАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ В ИНТЕРПОЛИМЕРНОМ КОМПЛЕКСЕ С МОЧЕВИНОФОРМАЛЬДЕГИДНЫМИ ОЛИГОМЕРАМИ

Инагамов С.Я. , Каюмходжаева Ф.С.

Ташкентский фармацевтический институт, Узбекистан, E-mail: Sabitjan1957@yahoo.com

Целью данной работы является исследование кинетики изменения структуры и свойств поликомплексов полученных на базе натрийкарбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) в с мочевиноформальдегидными олигомерами (МФО). Изучены сроки стабильности растворов поликомплексов Na-КМЦ с МФО определением вязкости при различных температурах. Экспериментальные данные показывают, что при хранении водных растворов Na-КМЦ вязкость уменьшается за счет изменения структуры вследствие разрыва полиэфирных связей, что приводит к уменьшению молекулярной массы Na-КМЦ. При добавлении мочевиноформальдегидного олигомера и формировании поликомплекса сроки стабильности раствора Na-КМЦ увеличиваются за счет ингибирования деструкции натрийкарбоксиметилцеллюлозы в водных системах. Результаты исследования вязкости также подтверждаются ИК-спектроскопическими данными, которые показывают уменьшение интенсивности полосы поглощения, относящейся к кислородному мостику натрийкарбоксиметилцеллюлозы, что приводит к уменьшению вязкости растворов Na-КМЦ. Добавление мочевиноформальдегидного олигомера на Na-КМЦ т. е. образование поликомплекса между составляющими компонентами Na-КМЦ и МФО приводит к увеличению срока стабильности растворов Na-КМЦ в 4-6 раз. Для стабильного хранения растворов Na-КМЦ в качестве высокоэффективного консерванта можно использовать растворы мочевиноформальдегидных олигомеров, которые ингибируют деструкцию раствора Na-КМЦ.

Ключевые слова: интерполимерный комплекс, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, мочевиноформальдегидный олигомер, структура, свойства, вязкость, стабильность, деструкция, ингибирование, молекулярная масса

INHIBITION OF SODIUM CARBOXYMETHYLCELLULOSE DESTRUCTION THE INTERPOLYMER COMPLEXES WITH UREA OLIGOMERS

Inagamov S.Y. , Kayumhodjaeva F.S.

Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, E-mail: Sabitjan1957@yahoo.com

The aim of this work is to study the kinetics of changes of structure and properties polycomplexes obtained on the basis of sodium carboxymethylcellulose (Na-CMC) in a urea-formaldehyde oligomers (MFI). Studied the stability of solutions time polycomplexes Na-CMC MFI determination of viscosity at various temperatures. Experimental data show that storage of aqueous solutions of Na-CMC viscosity decreases due to changes in the structure due to rupture of polyester linkages, which reduces the molecular weight of Na-CMC. By adding urea-formaldehyde oligomer, and formation of Na-CMC solution polycomplex time increase stability by inhibiting the degradation of carboxymethylcellulose sodium in aqueous systems. Viscosity results also confirmed by IR spectroscopic data that show the decrease in the intensity of the absorption band related to the oxygen bridge sodium carboxymethylcellulose, which reduces the viscosity of solutions of Na-CMC. Adding urea formaldehyde oligomer on Na-CMC t. E. Between formation polycomplex constituent parts of CMC and Na-MFI increases the stability period Na-CMC solution in 4.6 times. For storage stable solutions of Na-CMC as a highly effective preservative solutions can be used urea oligomers which inhibit degradation of the Na-CMC solution.

Keywords: interpolymer complex, sodium carboxymethylcellulose, urea-formaldehyde oligomer, structure, properties, viscosity, stability, degradation, inhibition, of the molecular weight

Одной из основных задач современной фармации и химии полимеров является изыскание вспомогательных веществ с заданными физико-химическими и фармацевтическими свойствами [1,2]. При выборе основ для мазе подобных лекарственных препаратов учитывается ниже приведенные требования: во-первых, основа должна быть нейтральной, стабильной, совместимой с медикаментами, должна не оказывать раздражающего, дегидратирующего и обезжиривающего действия, легко удаляющегося водой. Во вторых, основа должна оказывать смягчающий эффект на кожу, чтобы резорбция лекарственных веществ через кожу проходила с нужной для каждого отдельного случая скоростью. В-третьих, при

выборе основы надо учитывать дешевизну, доступность, легкость приготовления лекарственной формы и др. Всё это необходимо принимать во внимание при создании и внедрении в фармацевтическую практику новых основ [3,4].

В этом аспекте всё большее внимание учёных привлекают процессы, протекающие с участием различающихся по своей природе макромолекул, и образующиеся при этом интерполимерных комплексов (ИПК) [5,6].

Интерполимерные комплексы представляют собой продукты взаимодействия химически комплементарных макромолекул – полианионов и поликатионов и занимают важное место в технологии материала-

лов, технике, медицине и других областях народного хозяйства, поскольку обнаруживают ряд уникальных и наиболее ценных свойств [7-12].

Изучение специфических взаимодействий полиэлектролитов с высоко- и низкомолекулярными соединениями имеют важное значение как с научной, так и практической точек зрения. Интерес к подобному рода реакциям связан с огромной ролью продуктов ассоциации в функционировании живых организмов, что делает возможным моделирование поведения сложных биологических систем с помощью сравнительно простых полимерных объектов. Кроме того, способность многих полиэлектролитов взаимодействовать с другими полимерными соединениями открывает широкие перспективы в области модификации и управляемого синтеза макромолекулярных систем. Благодаря этому из большинства известных веществ, в принципе, можно получить совершенно новые материалы. Образование макромолекулярных комплексов, прежде всего, связано с полимерной природой самих взаимодействующих высокомолекулярных систем. Именно макромолекулярная природа реагентов и определяет кооперативность формирования интерполимерных комплексов.

Большой интерес с этих позиций представляют полимерные и олигомерные системы, где в результате самоорганизации систем в процессе формирования поликомплексов, в которых высокомолекулярная полиэлектролитная матрица «контролирует» организацию олигомерных ассоциирующих систем и их комплементарность, образуются высокоориентированные наноструктуры.

Весьма интересными и перспективными, а также наиболее соответствующими и отвечающими вышеперечисленным требованиям основ для мягких лекарственных форм являются ИПК полученные на базе натрийкарбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) и мочевиноформальдегидных олигомеров (МФО) [13-14].

В отличие от традиционно используемых основ для мягких лекарственных форм (от вазелина) основа, полученная на базе Na-КМЦ и МФО, имеет большие преимущества: нейтральный рН, лекарственные вещества (сера, фурациллин, борная кислота, гентамицин и др.) хорошо и равномерно распределяются в коллоидных растворах ИПК, легко и безболезненно простым смыванием водой удаляется с кожи и то др [15,16]. Необходимо отметить, что важное отличие интерполимерных комплексов Na-КМЦ и МФО, как основ для лекарственных препаратов, связано с их дешевизной и до-

ступностью, а также крупными объемами промышленного производства.

Целью данной работы является исследование кинетики изменения структуры и свойств ИПК полученных на базе натрийкарбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) с добавлением мочевиноформальдегидного олигомера (МФО) которые находят широкое применение в фармации как основа для мягких лекарственных форм [16].

О факте образования ИПК мочевиноформальдегидного олигомера и Na-КМЦ, в который компоненты входят в эквимольном соотношении компонентов и некоторых свойствах этого поликомплекса и композиций на его основе, включающих избыток одного из компонентов (Na-КМЦ или МФО), сообщалось в работах [17-20].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы

В работе использовали очищенную Na-КМЦ - со степенью замещения 70 и степенью полимеризации 450. Второй компонент ИПК относится к азотосодержащим полимерам, который получен на основе мочевины и формальдегида. Использовали мочевины марки ч. д. а. без дополнительной очистки, ГОСТ 6691-77. В работе был использован технический формалин марки «ФМ» (30-40 % -ный раствор формальдегида в воде, содержание метанола 5-11 %). Получение мочевиноформальдегидного олигомера подробно написана в работе [16].

Реакционные смеси готовили при смешении концентрированных растворов Na-КМЦ (концентрация раствора 0,4 осн. моль/л) и МФО (концентрация раствора 0,4 осн. моль/л) при температуре $T = 295-297$ К и при соотношениях компонентов Na-КМЦ : МФО = 90:10. Время перемешивания 60 – 120 минут при скорости 200-500 об/мин. При получении интерполимерных комплексов использовали глицерин очищенный, маркой ч.д.а. по ГОСТ 6824-96. Интерполимерные комплексы полученные на базе Na-КМЦ и МФО, имеют $pH = 6,0 - 7,6$ [16].

Определение величины рН основы

5 г основы смешивали с 50 мл воды очищенной, нагретой до температуры 323–333 К, после тщательного взбалтывания фильтровали через фильтровальную бумагу. Величины рН полученной водной вытяжки измеряли потенциометрическим методом на универсальном иономере ЭВ-74 со стеклянным (измерительный) и хлоро-серебряными (сравнительный) электродами при температуре 297 К.

ИК-спектроскопия

ИК-спектры в интервале 400-4000 см⁻¹ регистрировали на спектрофотометрах "Specord -75 IR" (Карл Цейсс). Образцы для ИК-спектроскопии готовили в виде таблеток с KBr, плёнок на пластинке KRS-5 и плёнок толщиной 8-12 мкм. Пленки на пластинке KRS-5 получали испарением растворителя (воды) при комнатной температуре (295-297 К).

Измерение реологических свойств поликомплексов

Исследование реологических свойств концентрированных растворов ИПК проводили на ротационном вискозиметре «Рео-тест-2» (Германия) в системе коаксиальных цилиндров в интервале напряжений 2-380 Па и скоростей сдвига от 1,5 до 13*10 см⁻¹ при различных температурах [16]. Средние значения вязкости растворов определяли по результатам трех-пяти опытов. Ошибка в определении не превышала 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из основных свойств интерполимерных комплексов, полученной на базе Na-КМЦ и МФО, является стабильность при хранении. Под стабильностью подразумеваются не прогоркаемость при хранении, не изменимость от воздействия бактерий, кислорода, влаги, температуры, не расслаиваемость; а также основы для мягких лекарственных форм должны обладать химической и физико-химической стабильностью [4]. Для этой цели изучали стабильность физико-химических свойств ИПК, полученных с помощью Na-КМЦ и МФО методом ротационной вискозиметрии. Для определения стабильности ИПК при температурах, отражающих региональные температурные колебания изучали вискозиметрические свойства комплексов в температурном интервале 293 – 323 К (рис. 1). Приготовленные образцы для вискозиметрических исследований трех различных составов Na-КМЦ – с концентрацией раствора $C = 0,4$ осн.моль/л (рис. 1, кр. 1), Na-КМЦ : МФО = 90:10 (концентрация растворов $C = 0,4$ осн.моль/л), Na-КМЦ-МФО-глицерин (концентрация глицерина $C=20\%$ от готовой массы ИПК) после суточного стояния для структурирования упаковывались в стеклянные баночки емкостью 200-250 мл с плотно навинчивающимися пластмассовыми крышками. Образцы для проведения вискозиметрических исследований хранили в термостатированных условиях при различной температуре ($T = 293-323$ К).

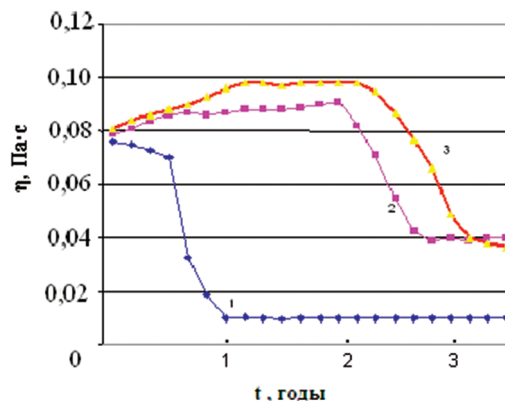


Рис. 1. Изменение вязкости ИПК натрийкарбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами в зависимости от времени при температуре 293 К: 1- Na-КМЦ; 2- Na-КМЦ-МФО= 90:10; 3- Na-КМЦ-МФО- глицерин. Концентрация растворов 0,4 осн.моль/л

Из литературных данных известно [15], что температура оказывает сильное влияние на вязкость растворов Na-КМЦ. Вышеизложенные литературные данные были подтверждены, экспериментально (рис.1), где показаны кинетика изменения вязкости растворов исходных продуктов и интерполимерных комплексов на их основе. Из рисунка 1 видно, что при хранении раствора Na-КМЦ с концентрацией $C = 0,4$ осн.моль/л при температуре $T = 293$ К начало изменений вискозиметрических свойств наблюдается через 180 суток, а увеличение температуры хранения от 293 К до 323 К приводит к уменьшению срока стабильности до 10 суток, что связано с повышением активации скорости гидролиза и ускорением разрыва полиэфирных связей Na-КМЦ при влиянии температуры. Аналогичные изменения наблюдаются для ИПК Na-КМЦ - МФО (рис.1, кр. 2), Na-КМЦ-МФО-глицерин (рис.1, кр 3), но с другим характером изменений. Из рисунка 1 видно, что для поликомплексных растворов Na-КМЦ- МФО при температуре $T=293$ К стабильность сохраняется в течение 2,0 года, а далее наблюдаются постепенное уменьшение вязкости, что свидетельствует о структурных изменениях в интерполимерном комплексе. С увеличением температуры хранения можно наблюдать уменьшение срока стабильности, что показывает начало вискозиметрических изменений при температуре $T = 323$ К которое срок стабильности соответствует 0,1 года (рисунок 2). Такой характер изменений вискозиметрических свойств наблюдается и для ИПК в составе Na-КМЦ-МФО-глицерин (рисунок 3). Следует отметить, что для ИПК Na-КМЦ-МФО, Na-КМЦ-МФО-глицерин с увеличе-

нием температуры хранения наблюдаются ускорение взаимодействия между составляющими компонентами поликомплекса вследствие разворачивания макромолекул и усиления ассоциативной способности при повышении температуры (рис.1, кр 2 и 3).

Из вышеизложенных экспериментальных данных интерполимерных комплексов и его составляющих компонентов, можно вывести срок годности, используемых основ для мазей и других мягких лекарственных форм при температурах их использования (рис.1). Из рисунка 1 видно, что при температуре $T = 293$ К срок стабильности Na-КМЦ составляет $\tau = 0,5$ года, а для интерполимерных комплексов Na-КМЦ-МФО и Na-КМЦ-МФО-глицерин составляет $\tau = 2,0$ и $\tau = 2,25$ года, соответственно (рис.1, кр 2,3). Таким образом, добавление мочевиноформальдегидного олигомера на Na-КМЦ т.е. образование интерполимерного комплекса между составляющими компонентами Na-КМЦ и МФО приводит к увеличению срока стабильности растворов Na-КМЦ в 4-6 раз.

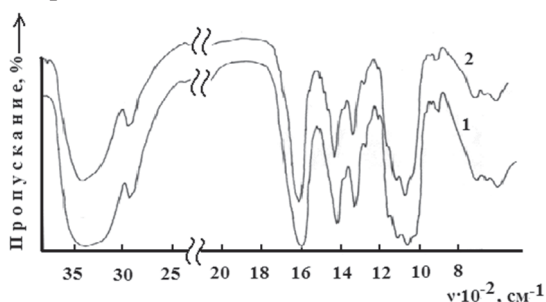


Рис. 2. ИК - спектры свежеприготовленного (1) и подвергнутой к деструкцию Na-КМЦ (2)

Литературные данные показывают [15], что основными факторами, влияющими на вязкость раствора Na-КМЦ, являются степень полимеризации, концентрация раствора, температура растворителя, а также деструкция растворов при хранении. Деструкция полимеров это разрушение макромолекул под действием тепла, кислорода, света, температуры, механических напряжений, биологических и других факторов. В результате деструкции уменьшается молекулярная масса полимера, изменяются его строение, физические и механические свойства, полимер часто становится непригодным для практического использования [21]. Действительно, уменьшение вязкости раствора Na-КМЦ при хранении, связана с деструкцией макромолекулы Na-КМЦ. Изучение вязкости интерполимерных комплексов состава Na-КМЦ – МФО и Na-КМЦ–МФО – глицерин показывает, что стабильность этих комплексов сохраняется до 2,0 года и

до 2,25 года, соответственно. Значения вязкости раствора Na-КМЦ уменьшается на 8-10 раз по сравнению с растворами интерполимерных комплексов Na-КМЦ–МФО и Na-КМЦ–МФО–глицерин (рис.1, кр.2,3). Вышеизложенные данные подтверждаются ИК-спектроскопическими данными исследования свежеприготовленным Na-КМЦ и Na-КМЦ подвергнутой к деструкции в водных системах (рис.2). Из рисунка 2 видно, что интенсивность полосы поглощения 1150 см^{-1} , которая относится кислородному мостику Na-КМЦ подвергнутой деструкции в водных системах $\text{>}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{<}$ уменьшается (рис.2, кр.2), по сравнению с интенсивностью свежеприготовленных растворов (рис.2, кр.1). По-видимому, это связано с разрывом связи кислородного мостика, что приводит к уменьшению молекулярной массы Na-КМЦ (рис.3, кр.1). Из литературных данных известно [21], что для стабильного хранения растворов Na-КМЦ в эти системы добавляют высокоэффективные консерванты такие, как нипагин, нипазоль, хлоркрезол и др. Для изучения стабильности растворов Na-КМЦ с различными консервантами проведены сравнительные вискозиметрические исследования с добавлением нипагина ($C=0,1\%$), нипазола ($C=0,1\%$), и мочевиноформальдегидного олигомера ($C=10\%$) (рис.4).

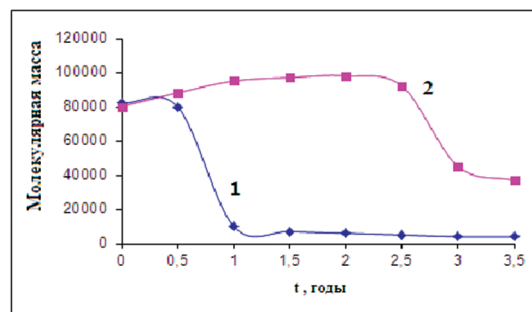


Рис. 3. Изменение молекулярной массы Na-КМЦ (1) и ИПК Na-КМЦ с МФО (2) в зависимости от времени при температуре 293 К. Концентрация растворов 0,4 осн.моль/л

Изучение кинетики изменения вязкости растворов Na-КМЦ с различными консервантами показывают, что изменение вязкости раствора Na-КМЦ с мочевиноформальдегидными олигомерами аналогично изменению вязкости растворов Na-КМЦ с нипагином и нипазолом (рис.4, кр.2,3), т.е. МФО по стабилизирующей способности не уступает этим консервантам. Следовательно, предлагаемый МФО может быть использован для стабилизации физико-химических параметров растворов Na-КМЦ при хранении.

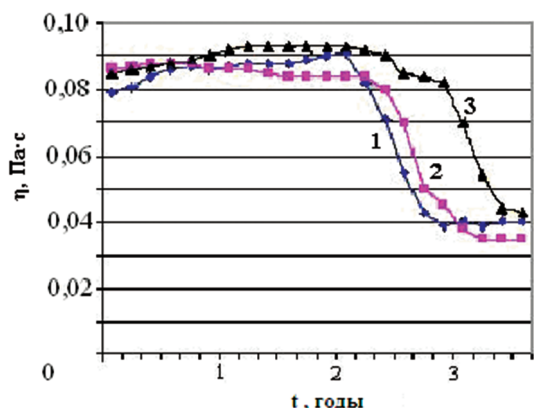


Рис. 4. Изменение вязкости растворов натрийкарбоксиметилцеллюлозы с различными консервантами в зависимости от времени при температуре 293 К: 1 – Na-КМЦ – МФО (C= 10 %); 2 – Na-КМЦ – нипагин (C= 0,1 %); 3 – Na-КМЦ – нипазоль (C= 0,1 %); Концентрация раствора Na-КМЦ C= 0,4 осн.моль/л. рН = 7.

ВЫВОДЫ

Таким образом, при хранении растворов Na-КМЦ уменьшение вязкости происходит за счет разрыва кислородного мостика, что приводит к уменьшению молекулярной массы Na-КМЦ. Для стабильного хранения растворов Na-КМЦ в качестве высокоэффективного консерванта наряду с нипагином, нипазолом можно использовать мочевино-формальдегидный олигомер, который ингибирует деструкцию Na-КМЦ в водных системах.

Список литературы

1. Мустафин Р.И., Протасова А.А., Ван ден Моотер Г., Кеменова В.А. Модифицирование хитозана включением его в интерполиэлектrolитный комплекс с эудрагитом L. // Хим-фарм. Журнал., Т 40. - № 6. - 2006. - С.35-38.
2. Мустафин Р.И., Бобылёва О.Л., Бобылёва В.Л., Ван ден Моотер Г., Кеменова В.А. Потенциальные носители для контролируемой доставки лекарственных веществ на основе интерполиэлектrolитных комплексов с участием Eudragit® типов ЕРО/L100-55. Часть I: Синтез и сравнительная физико-химическая оценка Хим - фарм. Журнал., Т 44. - № 6 - 2010. - С.33-37.
3. Сулейманов И.Э., Будтова Т.В. м др. Полимерные гидрогели в фармацевтике - Алматы - Санкт-Петербург, 2004. 210 с.
4. Тенцова А.И., Грецкий В.М., Современные аспекты исследования и производства мазей.- Москва: Медицина ,1980. С.154

5. Буховец А.В., Николаева Э.В., Ситенков А.Ю., Гарипова В.Р., Салахова А.Р., Мустафин Р.И. Интерполиэлектrolитные комплексы на основе Eudragit® ЕРО как перспективные системы для контролируемой доставки лекарственных веществ. Фундаментальные исследования – 2014. - №12 – с. 1226-1230.
6. Бектуров Е.А., Сулейменов И.Э. Полимерные гидрогели. Алматы. 2003. 240 с.
7. Хафизов М.М., Мухамедов Г.И., Мирзиёев Ш.М. Журнал: «Пластические массы». - 2001.- №3.- С.33-35.
8. Ахмаджонов Г., Каримов З., Хафизов М.М. Журнал: Сельское хозяйство Узбекистана. 2000. - №3. - С.31.
9. Хафизов М.М. Журнал: Аграрная наука. Москва. - 2004. - №1. - С.19.
10. Мухамедов Г.И., Ахмаджонов Г., Хафизов М.М., Мирзиёев Ш.М., Комилов К.У. Журнал: Сельское хозяйство Узбекистана. - 2000. - №1. - С.42.

11. Хафизов М.М. Разработка интерполимерных комплексов и композиционных материалов на основе карбоксиметилцеллюлозы и технология их получения. // Дис. ... докт. техн. наук., Ташкент. ТГТУ. - 2006. - 258 с.
12. Бектуров Е.А., Бимендина Л.А., Мамытбеков Г.К. Комплексы водорастворимых полимеров и гидрогелей. Алматы. - 2002. - 215 с.
13. Инагамов С.Я. Исследование некоторых свойств поликомплексной основы, полученной с помощью карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами. // Труды международной научной Конференции «Химия и применение природных и

синтетических биологически активных соединений. Алматы. - 2004. - С.411- 415.

14. Инагамов С.Я. Журнал «Фармацевтический вестник Узбекистан» - 2006.- №1. - С.30-34.

15. Петропавловский Г.А. Гидрофильные частично замещенные эфиры целлюлозы и их модификация путем химического сшивания.- Ленинград, - 1988.- С.118.

16. Инагамов С.Я., Джалилов Х.К., Каримов А.К., Мухамедов Г.И. Журнал «Фармацевтический вестник Узбекистана». - 2005- №4. - С.13-19.

17. Инагамов С.Я. Журнал «Химия и химическая технология» - 2005.- №3. - С.56-60.

18. Inagamov S.Ya., Mukhamedov G.I., Ubaydullayev S.S. Inhibition of the destruction of natrium carbocsymethylcellulose with urea-formadehdye oligomers. // “II International conference on natural Products: chemistry Technology medicinal perspectives” Almaty. Cazachstan -2007. - P. 323.

19. Инагамов С.Я. Мухамеджанова М.Ю., Мухамедов. Г.И Журнал: «Журнал прикладной химии». Санкт-Петербург. - 2008. - т.81. - вып.2. - С.320-326.

20. Инагамов С.Я., Джалилов Х.К., Мухамедов. Г.И Поликомплексные гели - как гидрофильная мазевая основа.// Материалы всеукраинской научно-технической конференции «Актуальные вопросы теоретической и прикладной физики и биофизики». г. Севастополь 4-9 апреля - 2005. - С. 130-131.

21. Тенцова А.И., Алюшин М.Т. Полимеры в фармацевтике.- Москва: Медицина, - 1985. - С.84.