

УДК 678: 544.162: 615

ИНТЕРПОЛИМЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ НА ОСНОВЕ НАТРИЙКАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ - НОСИТЕЛИ НАНОЧАСТИЦ

Инагамов С.Я., Каюмходжаева Ф.С., Абзалов А.А.

Ташкентский фармацевтический институт, г.Ташкент., e-mail: sabitjan1957@mail.ru

Целью настоящей работы является исследование физико-химических свойств новых носителей лекарственных препаратов наночастиц гелевой и мазевых форм. Получен интерполимерный комплекс для создания нанолечебных препаратов на основе природных полиэлектролитов натрийкарбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ). Изучены физико-химические и технологические свойства ИПК, полученного на базе Na-КМЦ и МФО. Экспериментальные данные показали, что исследуемый ИПК легко наносится на кожу и свою гомогенность и стабильность сохраняет при длительном хранении. Определены качественные показатели: цвет, запах, внешний вид, pH, агрегативная стабильность при центрифугировании и при влиянии температуры, а также срок хранения, который составляет более чем 2 года. Применение таких наноразмерных готовых лекарственных препаратов липосомальной формы, биоразлагаемых полимеров, дендримеров и углеродных нанотрубок приводит к увеличению эффективности в несколько раз по сравнению лекарственных препаратов микроразмерных препаратов.

Ключевые слова: интерполимерный комплекс, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, мочевиноформальдегидный олигомер, структура, свойства, наночастицы, наноносители, лекарственные частицы

INTERPOLYMER COMPLEXES BASED ON SODIUMCARBOXYMETHYLCELLULOSE – CARRIERS OF NANOPARTICLES

Inagamov, S.Y., Kayumkhodzhaeva F.S., Abzalov A.A.

Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, e-mail: sabitjan1957@yahoo.com

The aim of this work is to study the physical and chemical properties of new drug carriers nanoparticles of gel and ointment forms. The interpolymer complex for creation of nanodrugs based on natural polyelectrolytes of sodium carboxymethylcellulose (Na-CMC) was obtained. Physico-chemical and technological properties of IPC prepared on the basis of Na-CMC and UFO were studied. Experimental data have shown that the analyzed IPC is easily applied to the skin and keeps its homogeneity and stability during prolonged storage. Quality indicators were determined: color, odor, appearance, pH, aggregative stability during centrifugation, and under the influence of temperature and storage time, which is more than 2 years. The use of such nanoscale finished drugs of liposomal form, biodegradable polymers, dendrimers and carbon nanotubes leads to an increase in the efficiency by several times compared to drugs of micro-scale preparations.

Keywords: interpolymer complex, sodiumcarboxymethylcellulose, urea-formaldehyde oligomer, structure, properties, nanoparticles, nano-carriers, drug particles

К одному из наиболее значимых направлений использования полимеров медицинского назначения, несомненно, относится использование их в качестве различных матриц для доставки лекарственного вещества в организм или в определенный участок тела. Для этих целей применяется различные полимеры как природного, так и синтетического происхождения, которые используются в различных формах: капсулы, гели, мази, перевязочные материалы и т.д. Тем не менее, создание новых типов носителей лекарственных веществ и покрытий на рану, изучение их свойств и применения является весьма актуальным в связи с неуклонным развитием медицинских технологий и возрастающим требованием к средствам отечественного производства. Следует отметить, что последние годы все больше привлекают исследователей создание нанолечебных препаратов на основе наночастицы (наночастицы –размеры лекарственных частиц имеющие в наноразмерах, т.е. миллиардная

доля метра), которые будут доставляться кровотоком непосредственно к больному органу человека, что увеличит эффективность его использования и снизит побочные эффекты. В связи с этим получение эффективных нанолечебных препаратов на основе природного сырья является актуальным [1].

Целью настоящей работы является исследование физико-химических свойств новых носителей лекарственных препаратов интерполимерных комплексов (ИПК) полученных на основе натрийкарбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) и мочевиноформальдегидного олигомера (МФО). Плёнки из ИПК получали смешиванием водных растворов компонентов Na-КМЦ и МФО в эквинормальных соотношениях при различных содержаниях компонентов и pH среды. Растворы выливали на подложку из оптического стекла и испаряли при комнатной температуре. Структуру полученных продуктов устанавливали, используя методы

ИК–спектроскопии и электронной микроскопии. ИК–спектры в интервале 400–4000 см⁻¹ регистрировали на спектрофотометрах «NIKOLET Magna-560 IR». Механические свойства пленок ИПК изучены методом растяжения.

Получен интерполимерный комплекс для создания нанолечебных препаратов на основе природных полиэлектролитов натрийкарбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) [1,2]. Изучены физико-химические и технологические свойства ИПК, полученного на базе Na-КМЦ и МФО (табл.1). Экспериментальные данные показали, что исследуемый ИПК легко наносится на кожу и свою гомогенность и стабильность сохраняет при длительном хранении [14]. Определены качественные показатели: цвет, запах, внешний вид, pH, агрегативная стабильность при центрифугировании и при влиянии температуры, а также срок хранения, который составляет более чем 2 года (табл. 1).

В результате были получены ИПК с различным содержанием триазинового цикла, которые имеют глобулярную структуру с разными величинами диаметров (от 200 – до 500 Å), механической прочностью (от 80 МПа – до 140 МПа), модуля упругости (от 3 103 МПа – до 3,8 103 МПа) а также вязкость растворов имеющий значение в области от 0,16 Па·с до 0,20 Па·с. Установлена, что ИПК на основе Na-КМЦ и МФО с повышенными прочностными свойствами можно получить из растворов компонентов, взятых при эквимольном соотношении и при pH=2,0–3,0. Изменяя структуру взаимодействующих компонентов, можно существенно управлять строением и свойствами ИПК на основе Na-КМЦ и МФО. Регулирование физико-механических свойств пленок ПК открывают широкие возможности для при-

менения их в качестве основы для мягких лекарственных форм в фармации для получения нанолечебных препаратов.

Применение таких наноразмерных готовых лекарственных препаратов липосомальной формы приводят к увеличению эффективности в несколько раз по сравнению лекарственных препаратов микроразмерных препаратов (рис.1.) Размеры (минимальные) носителей лекарственных препаратов липосомальной формы составляет 20–50 нм [3].

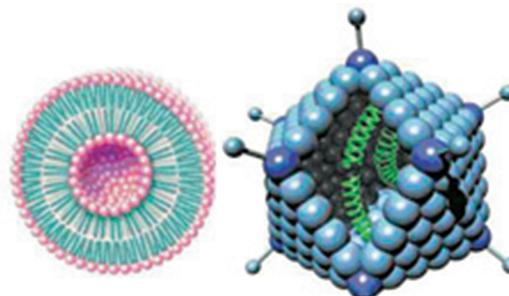


Рис.1. Наночастицы липосомальной формы

Следующий вид наноразмерных носителей лекарственных препаратов это биodeградируемые полимеры (рис.2). Минимальные размеры носителей лекарственных препаратов биоразлагаемых полимеров составляет 10–300 нм. Биоразлагаемые полимеры использующиеся в медицине, гидролизуются в организме при помощи различных ферментов. В качестве таких полимеров можно применять такие природные полимеры, как коллаген, хитозан, альгинат и др. Очень перспективно использование биоразлагаемых полимеров для контролируемой доставки лекарственных наночастиц [4].

Таблица 1

Физико-химические свойства ИПК Na-КМЦ и МФО

№	Состав	Внешний вид	Показатель pH (1:10) (Норма 6.5-7.6)	Стабильность		Пленкообразование (мин.)	Срок хранения (годы)
				При нагревании (400 ± 0.20С)	При замораживании (-100 ± 0.2 0С)		
1	Na-КМЦ	Желтоватая масса, имеющая своеобразный запах	7.2	Не стабильный	Не стабильный	8-10	0.5
2	Na-КМЦ – МФО	Бело-желто-ватая масса, имеющая своеобразный запах	6.8	стабильный	стабильный	5-8	2.25
3	Na-КМЦ – МФО – глицерин	Бело-желто-ватая масса, имеющая своеобразный запах	7.6	стабильный	стабильный	6-8	2.5

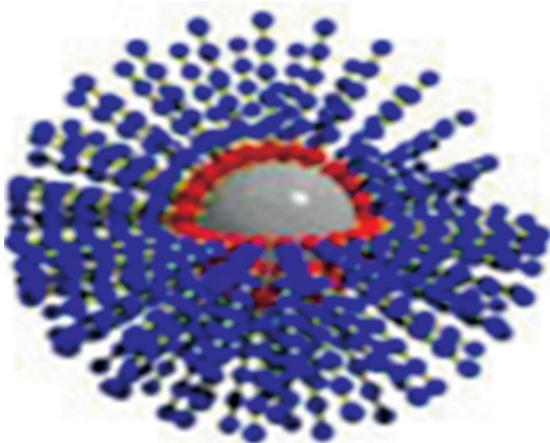


Рис.2. Наночастица биоразлагаемых полимеров

В последнее время активно развивается новая область химии высокомолекулярных соединений, связанная с синтезом трёхмерных суперразветвлённых полимеров и олигомеров, называемых дендримерами (рис.3,1). Дендримеры (деревообразные полимеры) – полимеры имеющие размеры в наноуровнях, которые составляют от 1 до 10 нм. Они, образуются при соединении молекул, обладающих ветвящейся структурой. Следующий вид носителей лекарственных препаратов наночастицы углеродных нанотрубок — это протяженные свернутые графитовые плоскости, имеющие цилиндрическую форму (рис.3,2). Как правило, толщина их достигает нескольких десятков нанометров, с длиной в несколько сантиметров. На конце нанотрубок образуется сферическая головка, которая является одной из частей фуллерена. Фуллерен – это сравнительно недавно открытая материальная наночастица с размером около трети нанометра (трети миллионной доли миллиметра). Фуллерен является формой углерода. Фуллерены – это необычные молекулы, напоминающие по форме футбольный мяч так как его размер—1 нанометр, то есть одна миллиардная часть метра [5,6].

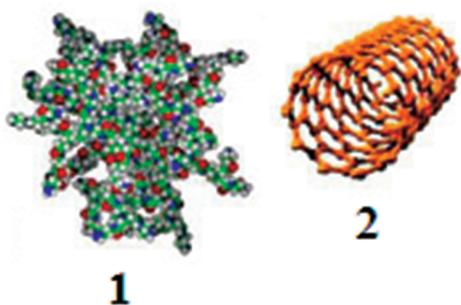


Рис.3. Наночастицы дендримера (1) и углеродных нанотрубок

Следует отметить, что при смешении водных растворов полиэлектролитов в определенных технологических условиях образуются интерполимерные комплексы (ИПК) стабилизированные ионными, водородными и другими видами связей. В зависимости от соотношения взаимодействующих компонентов можно получить стехиометричные (рис.4) и нестехиометричные интерполимерные комплексы (рис.5). Эти полученные продукты успешно применяются в фармации как носители лекарственных препаратов с пролонгированными действиями [7-14]. Избыточные функциональные группы интерполимерного комплекса либо Na-КМЦ (рис.5, а) либо МФО (рис.5, б) ответственны за доставку наночастиц лекарственного препарата в орган – мишень.

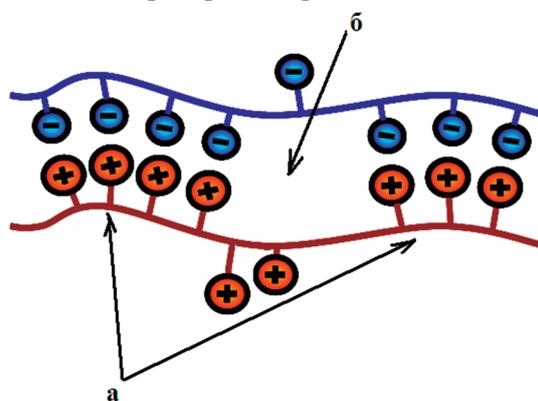


Рис.4. Интерполимерные комплексы на основе Na-КМЦ и МФО стехиометрического состава: а - однородно связанные участки интерполимерного комплекса; б – дефектный область интерполимерного комплекса

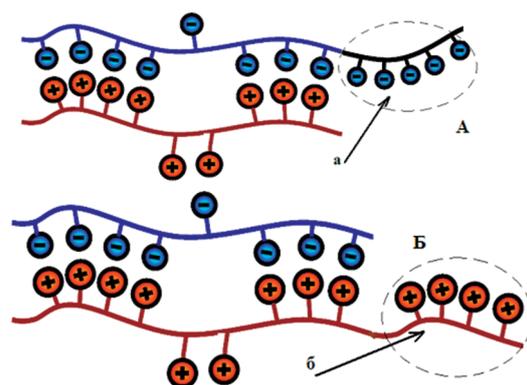


Рис.5. Интерполимерные комплексы на основе Na-КМЦ и МФО нестехиометрического состава с избытком полианиона Na-КМЦ (А) и с избытком поликатиона (Б): избыточные функциональные группы Na-КМЦ (а) и МФО (б)

На основании комплексных физико-химических, физико-механических, технологических и биофармацевтических

исследований показана перспективность использования интерполимерных комплексов как носители лекарственных наночастиц а также разработана технология получения гелей с заранее заданными физико-химическими и технологическими свойствами.

Выводы: таким образом, на основе комплексных физико-химических, физико-механических и технологических исследований показана перспективность использования интерполимерных комплексов на базе натрийкарбоксиметилцеллюлозы как носители наночастиц в лекарственных препаратах.

Применение наноразмерных лекарственных препаратов приводят к увеличению эффективности в несколько раз по сравнению лекарственных препаратов микроразмерных препаратов.

Список литературы

1. Сулейманов И.Э., Будтова Т.В., Исаков Р.М., Батирбеков Е.О., Жубанов Б.А., Бектуров Е.А. Полимерные гидрогели в фармацевтике. Алматы - Санкт-Петербург, 2004. - 210 с.
2. Инагамов С.Я. «Разработка технологии поликомплексных композитов фармацевтического назначения на основе натрийкарбоксиметилцеллюлозы» Автореф. дисс. ... докт. техн. наук. Ташкент, ИОНХ АН РУз. - 2014. - 87 с.
3. Дудниченко А.В., Краснопольский Ю.М., Швец В.И. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике. РА-Каравелла, Харьков – 2001. С.21.
4. Яминский И.В. Сканирующая зондовая микроскопия биополимеров. М., «Научный мир», 2013г.- 210 с.
5. Генералов М.Б. Криохимическая нанотехнология: Учеб. пособие для вузов. М.: ИКЦ «Академкнига», 2006. - 325 с.
6. Мурзагулова К. Б., Арипжанова З. Ж., Мусабаева Б. Х. Диспергирование и синтез «зеленой химии» наночастиц металлов // Молодой ученый. — 2014. — №7. — С. 17-20.
7. Мухамедов Г.И., Хафизов М.М., Инагамов С.Я. Интерполимерные комплексы, физико-химические, механические свойства и их применение.-Ташкент. Университет, 2007.- 172 с.
8. Тенцова А.И., Алюшин М.Т. Полимеры в фармации.- М.: Медицина, 1985.- С.64.
9. Инагамов С.Я. Исследование реологических свойств поликомплексов карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами как основа для лекарственных препаратов, //Фармацевтический вестник Узбекистан, 2006.- №1- С.30-34.
10. Инагамов С.Я., Мухамеджанова М.Ю., Мухамедов Г.И. Реологические свойства поликомплексных гелей натрийкарбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами //Журнал прикладной химии, 2009.- Т.81.- Вып.2.- №2.- С.320-327.
11. Инагамов С.Я. Структура и обменные свойства поликомплексных основ для лекарственных препаратов, полученных взаимодействием карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами // Химия и химическая технология, 2005. -№3 - С.56-60.
12. Mukhamedov G.I., Khafizov M.M., Akhmedov A.M., Aliev A.E. Conductivity of interpolymer complexes of carboxymethylcellulose with nitrogencontaining polymers //J. Polimer. Sci, 1993.-A. V.35.- №4.- P.541-542.
13. Khafizov M.M. Electrical properties of carboxymethylcellulose interpolymer complexes with aminogroup containing polymers //J. Polimer. Sci 2001.- B.V.43.-№ 5-6. -P.140-143.
14. 6. Гусев А.И., Ремпель А.А. Нанокристаллические материалы. - М.: ФИЗМАТЛИТ, 2001. - 224 с.