

ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.458.88 : 615.2

ПОЛУЧЕНИЕ, СОСТАВ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСОВ ПЕКТИНА С ИБУПРОФЕНОМ

© 2020 г. С. Т. Минзанова^{1,*}, Е. В. Чекунов^{1,**}, В. А. Милюков¹, Л. Г. Миронова¹,
А. В. Хабибуллина¹, Д. М. Архипова¹, А. И. Самигуллина¹,
А. Т. Губайдуллин¹, член-корреспондент РАН В. Ф. Миронов¹

Поступило 22.10.2019 г.

После доработки 04.03.2020 г.

Принято к публикации 16.03.2020 г.

Синтезированы новые водорастворимые комплексы пектина с нестероидным противовоспалительным препаратом “ибупрофен”. Изучены закономерности комплексообразования методами УФ- и ИК-спектроскопии, порошковой дифрактографии и ДРС, установлено образование устойчивых комплексов пектина с ибупрофеном, определена стехиометрия комплексов.

Ключевые слова: пектин, ибупрофен, комплексообразование, УФ- и ИК-спектроскопия, порошковая дифрактометрия, противовоспалительная активность

DOI: 10.31857/S2686953520020065

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) представляют собой группу лекарственных препаратов, которые широко применяются в клинической практике. НПВС обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектами и приносят облегчение больным с соответствующими симптомами (воспаление, боль, лихорадка), которые отмечаются при многих заболеваниях [1].

Одним из современных НПВС является “ибупрофен” [(*RS*)-2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота]. Однако, механизм его действия включает ингибирование биосинтеза простагландинов E_2 и I_2 . Поскольку последние соединения обладают гастропротекторными свойствами, их ингибирование ибупрофеном приводит к нарушению функций желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкого и толстого кишечника (диспепсия, боли в животе, образование язв и эрозий, перфорация язвы и желудочно-кишечное кровотечение и т.д.). Это обуславливает актуальность и необходимость исследований по созданию новых эффективных лекарственных форм на основе ибупрофена [1, 2], чтобы нивелировать его побочные действия.

Из литературы известно, что полисахариды, в том числе пектины, находят широкое применение в фармацевтической технологии для создания новых лекарственных форм, что позволяет снизить токсичность исходного лекарственного препарата, повысить растворимость в воде (биодоступность) и терапевтическую эффективность, а также приобрести пролонгированность действия [3, 4]. Полисахариды могут использоваться как матрица для доставки лекарственных средств, выполнять структурирующие функции, особенно в гелях, и применяться в качестве вспомогательного компонента. Так, в работе [5] показано, что химически модифицированные пектины, выделенные из растительного сырья (*Mangifera indica*, *Olea europaea*, *Citrus lemon* и др.), являются эффективной матрицей для таких лекарственных средств как метранидазол, ацеклофенак, мелоксикам и др. В работе [6] предложена новая лекарственная форма домперидона на основе пектина. Возможности использования гидрогелей на основе пектина и хитозана для доставки лекарств продемонстрированы в работе [7]. Разработана эффективная лекарственная форма метранидазола в виде таблеток с покрытием на основе смеси пектина и гидроксипропилметилцеллюлозы [8]. Ранее было установлено, что комплексы пектина с ацетилсалициловой кислотой показывают достоверное снижение ее ulcerогенного действия на стенки желудочно-кишечного тракта и сохранение фармакологической активности [9]. В работе [10] показано, что комплекс ибупрофена с β -циклодекстрином состава 1:1 может использо-

¹ ИОФХ им. А.Е. Арбузова — обособленное структурное подразделение ФГБУН “Федеральный исследовательский центр “Казанский научный центр Российской академии наук”, 420088 Казань, ул. Акад. Арбузова, 8, Россия

*E-mail: minzanova@iopc.ru

**E-mail: evchekunkov@gmail.com

Таблица 1. Экспериментальные данные

№ комплекса пектина с ибупрофеном	Масса ибупрофена, г	Масса комплекса, г	Масса ибупрофена в водном этаноле, г	Масса связанного ибупрофена, г	Связывание ибупрофена, %
Контроль (пектин)	0	3.2	—	—	—
1 (40:1)	0.1	3.332	0.02542	0.07458	74.58
2 (20:1)	0.05	0.879	0.02409	0.04398	87.95
3 (13.3:1)	0.3	3.033	0.1343	0.16569	55.23
4 (8:1)	0.5	3.463	0.13339	0.3666	73.32
5 (6.7:1)	0.6	3.458	0.12172	0.47826	79.71
6 (5.7:1)	0.7	4.009	0.09841	0.60158	85.94
7 (5:1)	0.8	3.642	0.1931	0.60688	75.86
8 (4.4:1)	0.9	3.57	0.18988	0.7101	78.9

ваться в качестве эффективной фармацевтической композиции.

В данной статье описано получение новых водорастворимых комплексов пектина с нестероидным противовоспалительным препаратом “ибупрофен” и найдено оптимальное массовое соотношение исходных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использованы: пектин цитрусовый (Германия, “Herbstreith & Fox”), степень этерификации 65%; препарат “ибупрофен” производства “Татхимфармпрепараты” (ФС 2.1.0100.18); спирт этиловый (96%).

Для установления стехиометрии и определения максимального связанного количества ибупрофена проведена серия экспериментов, в которых массовое соотношение пектина и лекарственного препарата варьировали в пределах 40:1–4.4:1 (табл. 1). Количественное содержание ибупрофена в водном этаноле после центрифугирования (фугате) определялось титриметрическим методом согласно методике, описанной в ФС 2.1.0100.18.

ИК спектры пектина и продуктов взаимодействия пектина с ибупрофеном регистрировали в интервале 4000–400 см⁻¹ для таблеток с КВг на ИК-Фурье спектрометре “Tensor-27”. Удельное оптическое вращение 0.5% растворов пектина и комплексов пектина с ибупрофеном определяли на поляриметре Perkin-Elmer 341 (концентрация дана в г/100 мл, длина волны 589 нм, температура 20°C). Для измерения кинематической вязкости растворов пектина и его комплексов с ибупрофеном применялись капиллярные вискозиметры Оствальда ($d = 0.56$ мм, 20°C). Значение pH определяли на лабораторном иономере И-160МИ. Спектры ультрафиолетового (УФ) и видимого

поглощения регистрировались при комнатной температуре на двухлучевом спектрометре Perkin-Elmer Lambda 35 с использованием кварцевых кювет (10 мм). Порошковые дифрактограммы были получены на рентгеновском дифрактометре D8 Advance (фирма Bruker, Германия). Самоорганизация водных растворов пектина, ибупрофена и комплексов пектина с ибупрофеном изучена методом динамического рассеяния света (ДРС) и микроэлектрофореза (анализатор Zetasizer Nano ZS, “Malvern Instruments”) при концентрации 0.15%. Все образцы были приготовлены на деионизированной воде (система очистки воды Simplicity UV, Millipore). Для обеспыливания образцов в соответствии с методикой использовали одноразовые фильтры Iso-Disc N-25-4 Nylon (Supelco, США) [11, 12].

Экспериментальные данные по получению новых комплексов пектиновых полисахаридов с ибупрофеном **1–8** представлены в табл. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате взаимодействия цитрусового пектина с ибупрофеном получены новые комплексы пектиновых полисахаридов с ибупрофеном **1–8** общей формулы **I** и установлена их стехиометрия (табл. 1).

Взаимодействие 2%-го водного раствора пектина с растворами ибупрофена осуществлялось в водном этаноле при постоянном интенсивном перемешивании при температуре 55°C. Комплексы (**1–8**) из реакционной среды осаждали двойным объемом этилового спирта, центрифугировали, затем полученные осадки дважды промывали этанолом, высушивали, измельчали.

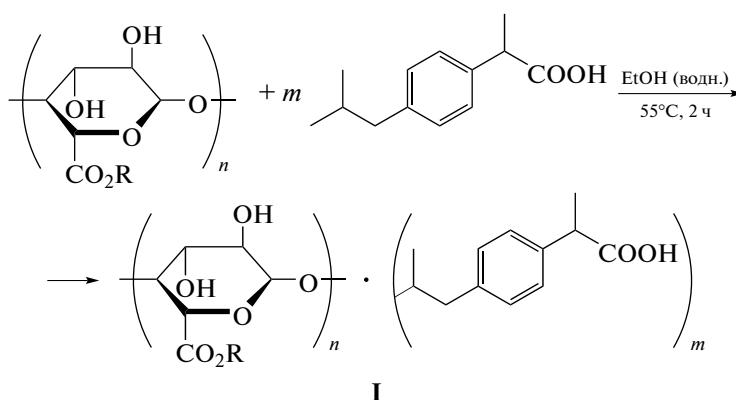
Таблица 2. Характеристики растворов пектина и комплексов пектин:ибупрофен ($C = 0.5\%$; H_2O)

Образец*	Растворимость, %	pH (± 0.005)	$[\alpha]_D^{20}$, град.	Кинематическая вязкость, mm^2/c (± 0.001)
пектин	100.0	3.761	+188	3.450
1 (40:1)	100.0	3.752	+180	3.579
2 (20:1)	99.75	3.747	+177	3.663
3 (13.3:1)	99.33	3.741	+173	4.176
4 (8:1)	97.33	3.738	+164	3.370
5 (6.7:1)	96.00	3.727	+160	3.337
6 (5.7:1)	95.33	3.694	+151	3.274
7 (5:1)	95.33	3.708	+155	3.394
8 (4.4:1)	95.33	3.713	+156	3.418

* В скобках дано массовое соотношение пектин:ибупрофен.

Таблица 3. Положение максимумов основных характеристических полос (cm^{-1}) ИК спектров исследуемых образцов

Преимущественные типы колебаний	Пектин	Комплекс 4	Комплекс 6	Ибупрофен
$\nu(OH)$, $\nu(H_2O)$	3415	3396	3446	3093
$\nu(CH)$	2931	2925	2924	2922
$\nu(C=O)_A$, $\nu(C=O)_E$	1746	1723	1722	1721
$\delta_{as}(CH_3)$	1443	1421	1421	1420
$\delta(CH)$	1236	1232	1231	1230



где $n = 98$; $m = 2-15$.

Известно, что большинство НПВС, в том числе и ибупрофен, практически нерастворимы в воде. Комплексообразование с пектиновыми полисахаридами позволяет получить их водные растворы, причем в зависимости от условий получения, растворимость изменяется в интервале 100.0–95.33% (табл. 2). Из данных, приведенных в табл. 2, следует, что образцы **1–8** соответствуют критерию растворимости, которая составляет не менее 95%.

Известно, что изменение кислотности является надежным критерием определения стехиометрии комплексов. В табл. 2 приведены значения pH 0.5%-ных растворов комплексов **1–8**. С увеличением концентрации ибупрофена в комплексе наблюдается изменение значений кислотности растворов, при соотношении пектин:ибупрофен 5.7:1 pH достигает минимального значения 3.694, далее в интервале от 5.7:1 до 4.4:1 наблюдается некоторое увеличение до значения pH 3.713. В данном случае можно предположить насыщение ак-

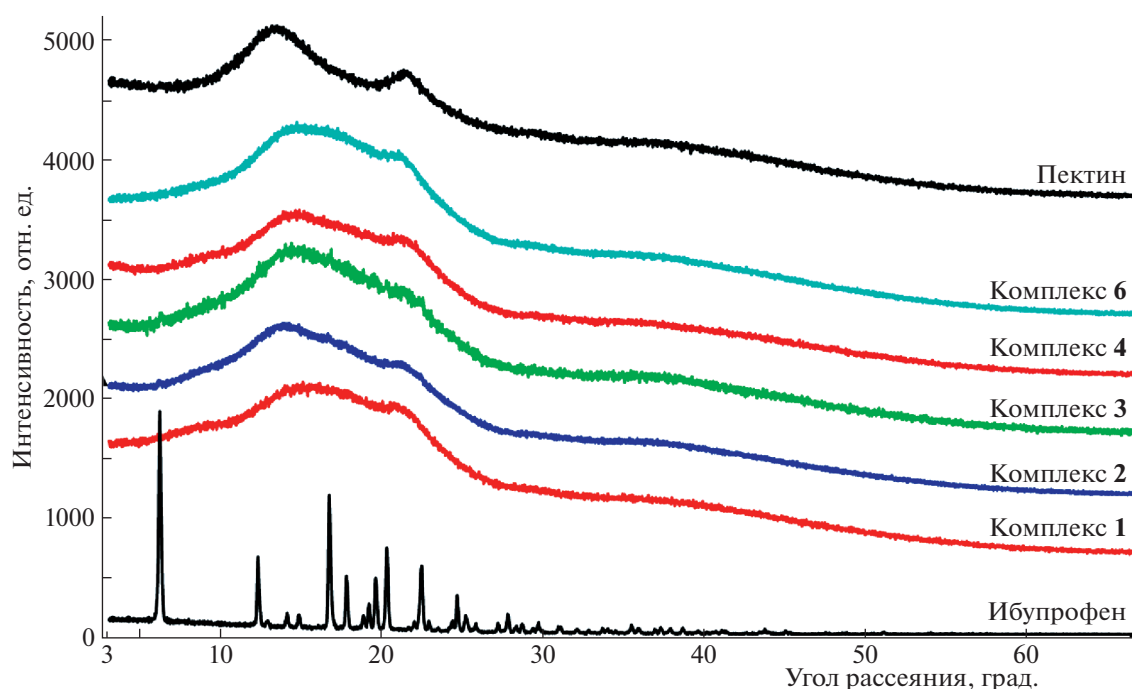


Рис. 1. Экспериментальные дифрактограммы для исследованных образцов пектина, ибупрофена и комплексов 1–4, 6, для наглядности кривые сдвинуты друг относительно друга по оси интенсивности.

тивных центров биополимера ибупрофеном. Водные растворы пектина и полученных соединений 1–8 исследованы также с помощью методов вискозиметрии и поляриметрии (табл. 2). Так, изучена зависимость удельного оптического вращения, кинематической вязкости 0.5%-ных растворов комплексов 1–8 (табл. 2). Методом поляриметрии показано, что изменение удельного оптического вращения в зависимости от соотношения пектин:ибупрофен в реакционной среде носит нелинейный характер: в интервале от 40:1 до 5.7:1 наблюдается снижение удельного оптического вращения, в интервале от 5.7:1 до 4.4:1 – незначительное увеличение (табл. 2). Изменение кинематической вязкости растворов исследованных комплексов (табл. 2) носит также нелинейный характер. Увеличение содержания связанного в комплекс ибупрофена приводит к снижению

кинематической вязкости до значения $3.274 \pm 0.001 \text{ мм}^2/\text{с}$ при соотношении пектин:ибупрофен 5.7:1 (табл. 2).

Образование комплексов 1–8 подтверждено физико-химическими методами (УФ- и ИК-спектроскопия, порошковая и метод динамического рассеяния света). Водный раствор пектина (концентрация 0.05%) не имеет характеристических полос в УФ области спектра. УФ спектр раствора ибупрофена (растворитель – этанол) в области от 250 до 350 нм характеризуется полосами поглощения $264 \pm 2 \text{ нм}$, $272 \pm 2 \text{ нм}$ и менее четко выраженным пиком при $258 \pm 2 \text{ нм}$. В УФ спектрах комплексов пектина с ибупрофеном 1–8 наблюдается плечо ($226 \pm 2 \text{ нм}$), которое имеет максимальную интенсивность в спектрах комплексов 6–8 и отсутствует в УФ спектре чистого пектина. Гомогенное распределение ибупрофена (см. ниже) в массе пектина косвенно свидетельствует об образовании комплексов пектина с ибупрофеном.

В ИК спектрах комплексов 4 и 6 по сравнению с ИК спектрами чистых пектина и ибупрофена наблюдается смещение полос поглощения, относящихся к валентным колебаниям группы ОН (3415 см^{-1}), карбоксильных групп (1746 см^{-1}) и метильных (1443 см^{-1}) групп пектина, что является косвенным свидетельством комплексообразования. Основные частоты ИК спектров представлены в табл. 3.

Таблица 4. Средний гидродинамический диаметр и ζ -потенциал пектина, ибупрофена и их комплексов 4, 6, 8

Образец	D , нм	ζ -потенциал, мВ
пектин	615.14	–25.78
4	938.20	–31.00
6	824.99	–32.41
8	615.14	–32.41
ибупрофен	295.31	–39.04

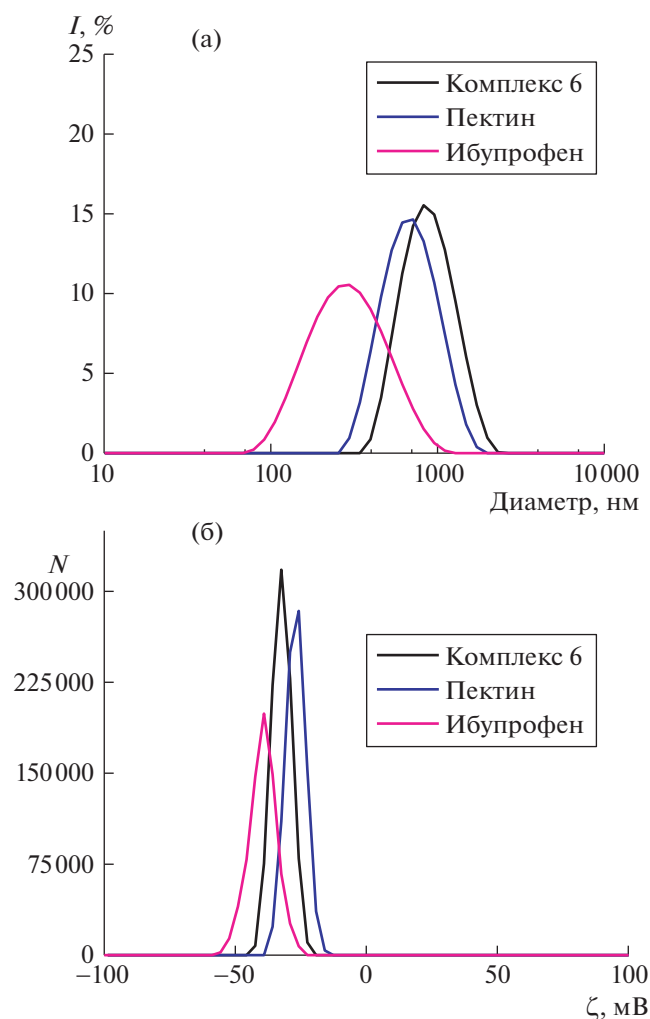


Рис. 2. Распределение частиц по размеру (а) и ζ -потенциалу (б) в системах пектин: ибупрофен.

Для подтверждения комплексообразования пектина с ибупрофеном было проведено сравнительное исследование пектина, ибупрофена и их продуктов взаимодействия методом порошковой рентгеновской дифракции; полученные экспериментальные дифрактограммы исследованных образцов приведены на рис. 1. Для дифрактограммы ибупрофена характерно наличие отчетливых интерференционных пиков, соответствующих его кристаллической фазе, для комплексов **1–4** в основном наблюдаются уширенные аморфные пики, причем их угловое положение и число отличаются от таковых для чистого пектина. Совокупность полученных данных свидетельствует о том, что при взаимодействии пектина с ибупрофеном не происходит выделения ибупрофена в исходную кристаллическую фазу в образцах **1–4, 6**, а наблюдается гомогенное распределение ибупрофена в массе пектина, что косвенно указывает на факт образования комплексов (рис. 1).

Методом динамического рассеяния света и микроэлектрофореза 0.1% водного раствора пектина (рис. 2) выявлено мономодальное распределение частиц по размерам, аналогичное таковому в работе [13]. Диаметр частиц в максимуме кривой распределения равен 615 нм, а ζ -потенциал равен -25.80 мВ. В 0.1% растворе ибупрофена зафиксированы частицы со средним гидродинамическим диаметром 295 нм, ζ -потенциал которых равен -39 мВ (рис. 2).

Исследование 0.1% растворов комплексов пектин: ибупрофен методом ДСР, показавшее изменение их ζ -потенциала и среднего гидродинамического диаметра по сравнению с исходными соединениями, косвенно подтверждает, что при взаимодействии пектина с ибупрофеном наблюдается комплексообразование (табл. 4). Для примера приведено распределение частиц по размерам для комплекса **6** (рис. 2а). Показано, что средний гидродинамический диаметр частиц составляет 825 нм, ζ -потенциал которых равен -32 мВ.

Таким образом, методами УФ- и ИК-спектроскопии, порошковой дифрактометрии и ДСР доказано образование водорастворимых комплексов пектина с ибупрофеном **1–8** и найдено оптимальное массовое соотношение исходных соединений, равное 5.7:1, при котором связывается максимальное количество ибупрофена (на один моль пектина 14 молей ибупрофена). Полученные результаты в дальнейшем дают возможность создать новую лекарственную форму препарата ибупрофен, отличающуюся повышенной растворимостью и биодоступностью.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность ведущему научному сотруднику д.х.н. И.С. Рыжкиной, научному сотруднику к.х.н. Л.И. Муртазиной и младшему научному сотруднику Л.Р. Ахметзяновой, а также сотрудникам ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за проведенные исследования и помощь в обсуждении результатов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лекарственные средства / Под ред. М.Д. Машковского. М.: Новая волна, 2012. 1216 с.
2. K.D. Rainsford. Ibuprofen: pharmacology, therapeutics and side effects. Springer Heidelberg, New York, Dordrecht, London, 2012. 259 p.
3. Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Bryzgalov A.O. // Mini-Rev. Med. Chem. 2009. V. 9. P. 1317.
<https://doi.org/10.2174/138955709789878123>

4. *Sriamornsak P.* // *Silpakorn Univ. Int. J.* 2003. V. 3 (1-2). P. 206.
5. *Pant S., Malviya R., Sharma P.K.* // *Drug Deliv. Lett.* 2015. V. 5. P. 9.
<https://doi.org/10.2174/2210303105666150421001615>
6. *Kumar K.V., Choudary P.S., Ajaykumar B.* // *Int. J. Drug Dev. and Res.* 2013. V. 5. P. 219.
7. *Neufeld L., Bianco-Peled H.* // *Int. J. Biol. Macromol.* 2017. V. 101. P. 852.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.03.167>
8. *Tung N.-Th., Pham Th.-M.-H., Nguyen Th.-H., et al.* // *J. Drug Deliv. Sci. Tech.* 2016. V. 33. P. 19.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2016.03.004>
9. *Minzanova S.T., Mironov V.F., Vyshtakalyuk A.B., et al.* // *Doklady Chem.* 2013. V. 452. № 1. P. 230–233.
<https://doi.org/10.1134/S0012500813090048>
10. *Heydari S., Mohammadzade R.* // *Arab. J. Chem.* 2017. V. 10. Suppl. 1. P. S1223.
<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.02.021>
11. *Zetasizer Nano Series.* User Manual, Malvern Instruments Ltd, Malvern (UK), 2008.
12. *Ryzhkina I.S., Murtazina L.I., Kiseleva Y.V., et al.* // *Dokl. Phys. Chem.* 2009. V. 428. P. 201–205.
<https://doi.org/10.1134/S0012501609100030>
13. *Minzanova S.T., Mironov V.F., Khabibullina A.V., et al.* // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* 2019. V. 68. № 2. P. 405–410.
<https://doi.org/10.1007/s11172-019-2400-z>

OBTAINING, COMPOSITION AND PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF PECTIN COMPLEXES WITH IBUPROFEN

**S. T. Minzanova^{a,#}, E. V. Chekunkov^{a,##}, V. A. Milyukov^a, L. G. Mironova^a, A. V. Khabibullina^a,
D. M. Arkhipova^a, A. I. Samigullina^a, A. T. Gubaidullin^a, and Corresponding member of RAS V. F. Mironov^a**

^a *Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences,
Kazan, Russian Federation*

[#] *E-mail: minzanova@iopc.ru*

^{##} *E-mail: evchekunkov@gmail.com*

New water-soluble pectin complexes with non-steroidal anti-inflammatory drug “ibuprofen” were synthesized. With the use of physical chemical methods (IR and UV spectroscopy, powder X-Ray diffraction and dynamic light scattering (DLS)) the formation of stable water-soluble complexes based on citrus pectin with ibuprofen is established; and the stoichiometry of the complexes was determined.

Keywords: pectin, ibuprofen, complexation, UV and IR spectroscopy, powder X-Ray diffraction, anti-inflammatory activity