

УДК 547.458:615.22

## КОМПЛЕКСЫ ЦИТРУСОВОГО ПЕКТИНА С НИФЕДИПИНОМ: ПОЛУЧЕНИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

© 2023 г. С. Т. Минзанова<sup>1,\*</sup>, Е. В. Чекунов<sup>1</sup>, А. В. Хабибуллина<sup>1</sup>, Д. М. Архипова<sup>1</sup>,  
Л. Г. Миронова<sup>1</sup>, А. Р. Хаматгалимов<sup>1</sup>, В. А. Милоков<sup>1</sup>, член-корреспондент РАН В. Ф. Мионов<sup>1</sup>

Поступило 18.05.2022 г.

После доработки 06.10.2022 г.

Принято к публикации 18.10.2022 г.

Методами ИК- и УФ-спектроскопии установлено образование устойчивых комплексов пектиновых полисахаридов с гипотензивным лекарственным препаратом “Нифедипин”, определена их стехиометрия и оптимизированы условия их получения. Методом ТГА/ДСК исследованы особенности термического разложения пектина и синтезированных комплексов с нифедипином. Полученные результаты являются научной основой для создания новой водорастворимой нетоксичной лекарственной формы нифедипина, что позволит существенно расширить направления использования препарата в медицине.

*Ключевые слова:* цитрусовый пектин, нифедипин, комплексообразование, комплексы, ТГА/ДСК

DOI: 10.31857/S2686953523700176, EDN: EWGPLY

### ВВЕДЕНИЕ

Нифедипин (диметилловый эфир 2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты) – гипотензивное лекарственное средство, селективный блокатор “медленных” кальциевых каналов – получил широкое применение в качестве антигипертензивного и антиангинального средства. При внутривенном введении лабораторным животным LD<sub>50</sub> нифедипина равна 1022 мг кг<sup>-1</sup> [1, 2]. В середине 80-х годов прошлого века появились данные о неблагоприятном действии нифедипина при его длительном применении в высоких дозах (более 60 мг сут<sup>-1</sup>). Впоследствии результаты рандомизированных исследований показали безопасность пролонгированных лекарственных форм нифедипина, применение которых не повышает смертность больных с артериальной гипертензией [3]. Востребованность и широкое применение нифедипина обуславливают актуальность и необходимость продолжения исследований по снижению его побочных эффектов.

В настоящее время в качестве базисной антигипертензивной терапии показаны его пролонгированные лекарственные формы (“нифедипин

ретард” и нифедипин в форме гастроинтестинальной терапевтической системы), безопасность и высокая эффективность которых подтверждены мультицентровыми исследованиями [3]. Необходимо расширение спектра пролонгированных биодоступных лекарственных форм нифедипина, которые смогли бы обеспечивать контроль процесса доставки, избегать передозировки и управлять терапевтическим эффектом.

В литературе описаны различные подходы к повышению биодоступности и снижению токсичности лекарственных средств с использованием полимеров-носителей [4–6]. Так, в работе [5] улучшение растворения нифедипина наблюдалось при использовании сополимера аминотакрилата с соотношением (нифедипин : сополимер аминотакрилата) = 1 : 4. Синтезированы трехкомпонентные рН-чувствительные полимерные композиции на основе полилактида, полиметакриловой кислоты и метоксиполиэтиленгликоля монометакрилата в качестве умных систем доставки лекарств; при этом нифедипин инкапсулирован в ядра мицелл, имеющих сферическую форму размером 150–250 нм, методом диализа [6].

Пектин является одним из немногих полисахаридов, обладающих биомедицинской активностью, поэтому перспективен для доставки лекарств [7]. Биополимеры животного и растительного происхождения, такие как хитин и пектин, также широко применяются для повышения растворимости плохо растворимых в воде лекарственных соединений [7–9]. Добавлением

<sup>1</sup>Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ “Казанский научный центр Российской академии наук”, 420111 Казань, Россия

\*E-mail: minzanova@iopc.ru

нифедипина в расплавленную массу полиэтиленгликоля (ПЭГ 1450) при соотношении (лекарственное средство : ПЭГ) = 1 : 2 и последующем тщательном перемешивании получены твердые дисперсии [10]; прессованием полимерных композиций пектина с карбоксиметилцеллюлозой при различных соотношениях получены таблетки с 10%-й (масс./масс.) загрузкой целевого соединения [10]. На основе полисахаридов (пектин и альгинат натрия) и пластификаторов (пропиленгликоль и глицерин) разработаны трансдермальные пленки для доставки нифедипина, проведена оценка их механической прочности, эластичности и биоадгезивности, а также характеристик высвобождения нифедипина *in vitro* [11]. На основе альгината натрия и пектина, взятых в различных соотношениях, получены микрогранулы нифедипина пролонгированного действия и исследованы методами ИК-спектроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) [12]. Методом свободнорадикальной полимеризации акриловой кислоты (мономер) с использованием пектина – *N,N*-метилен-бис(акриламида) – в качестве сшивающего агента и бензоилпероксида в качестве инициатора синтезированы чувствительные к pH среды биосовместимые гидрогели, способные пролонгировать высвобождение нифедипина. Этот сложный полимерный материал термостабилен, имеет пористую структуру и обеспечивает механическую стабильность лекарственной композиции [13]. Известны полисахаридные аэрогели на основе 4%-х растворов низкометоксилированного и высокометоксилированного пектинов, альгината, гуаровой и ксантановой камеди и абсолютного этанола (10 об. %). При этом инкапсуляция нифедипина проводилась путем диффузии из растворов этанола в гелевую матрицу [14]. Механохимическим способом в работе [15] получен супрамолекулярный комплекс нифедипина с полисахаридом арабиногалактан (1 : 10 по массе), проявивший гипотензивный эффект после однократного перорального введения.

Цель настоящего исследования состояла в оценке возможности комплексообразования цитрусового пектина с нерастворимым в воде гипотензивным лекарственным средством “Нифедипин”, исследовании физико-химических свойств и термостабильности полученных комплексов для расширения спектра эффективных нетоксичных лекарственных форм нифедипина для пероральной доставки.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Материалы.** Пектин цитрусовый (ПЦ) марки “Classic C-401” (“Herbstreith & Fox”, Германия), степень этерификации 65%. Нифедипин – фарм субстанция (Unik Chemicals, India). Спирт

этиловый ректифицированный из пищевого сырья “Альфа”, ГОСТ 5962–2013, (АО “Татспирт-пром”, Россия).

**Методика получения комплексов пектина с нифедипином.** В колбу с дистиллированной водой засыпали пектин при постоянном перемешивании и температуре (50–55°C) до полного растворения и получали 2%-й раствор пектина (pH 3.27). Далее параллельно в двух колбах к раствору пектина (объем по 110 мл) добавляли раствор нифедипина в водном этаноле: для этого 0.250 г нифедипина растворяют в 50 мл водного этанола (80 об. %) и получали 0.5%-й раствор (pH 6.89).

Взаимодействием 2%-го раствора пектина с раствором нифедипина на магнитной мешалке (250 об. мин<sup>-1</sup>) при температуре 50°C в течение 2 ч получен комплекс **1**. Значение pH реакционной среды составляло 3.89, плотность – 0.980 г см<sup>-3</sup> при температуре измерений 25.4°C. Комплекс **2** в течение первого часа аналогично синтезировали на магнитной мешалке (250 об. мин<sup>-1</sup>) при температуре 50°C, далее колба с реакционной средой в течение второго часа при температуре 40°C обрабатывалась в ультразвуковой ванне (УЗВ) при частоте ультразвука 35 кГц (компания “Сапфир”, Россия). Значение pH реакционной среды составило 3.92, плотность – 0.987 г см<sup>-3</sup>, температура измерений 25.4°C. Комплексы с нифедипином осаждали этанолом (гидромодуль 1 : 1.5) при комнатной температуре; при этом образовывался гель желтого цвета. Колбу с осажденным продуктом на ночь оставляли в холодильнике и последующее отделение осадка проводили центрифугированием (4000 об. мин<sup>-1</sup>, 30 мин). Целевой продукт **1** дополнительно промывали этанолом для очистки комплексов от физически сорбированного нифедипина и высушивали при 55°C в сушильном шкафу SNOL (AB “UMEGA”, Литва). Массы высушенного измельченного комплекса цитрусового пектина с нифедипином (ПЦ-НДП) составили 1.702 г (комплекс **1**) и 1.663 г (комплекс **2**).

**Методы исследования.** Удельное оптическое вращение растворов пектина и комплексов пектина с нифедипином измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 341 (США) (концентрация *c* дана в г/100 мл, длина волны 589 нм, температура 20°C).

Кинематическую вязкость растворов пектина и комплексов пектина с нифедипином определяли с использованием капиллярного вискозиметра Оствальда (температура 20°C, диаметр 0.56 мм,  $K = 0.009820$ ). Время истечения растворов (0.5%): цитрусового пектина – 363.10 с, комплекса **1** – 343.31 с, комплекса **2** – 339.90 с.

Спектры ультрафиолетового (УФ) и видимого поглощения регистрировали при комнатной температуре на двухлучевом спектрометре Perkin-Elmer Lambda-35 с использованием кварцевых кювет (10 мм). В качестве источников излучения

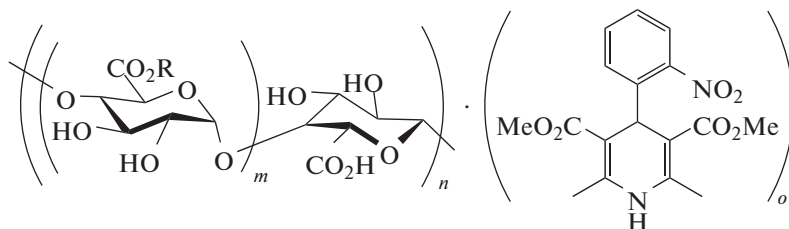


Схема 1

использовали дейтериевую (в области 900–325 нм) и галогеновую (в области 352–200 нм) лампы. ИК-спектры пектина и комплексов пектина с нифедипином (в таблетках КВг) регистрировали в интервале 4000–400 см<sup>-1</sup> на ИК-Фурье спектрометре Tensor 27 (Bruker, Германия).

Для исследования термического разложения использовали сопряженную систему прибора синхронного термического анализа ТГ/ДСК STA449-F3 (“Netzsch”, Германия) с ИК-Фурье спектрометром Tensor 27. Исследуемые образцы массой 8.0–10.8 мг помещали в алюминиевые тигли с перфорированной крышкой и нагревали до 350°C совместно с пустым тиглем в качестве образца сравнения. Измерения ТГ/ДСК проводили при скорости нагревания 10 К мин<sup>-1</sup> в потоке аргона 50 мл мин<sup>-1</sup>. Разрешение прибора Tensor 27 – 4 см<sup>-1</sup>. Газовая ячейка и транспортная линия между ТГ/ДСК и ИК-Фурье спектрометром были нагреты до 200 и 195°C соответственно.

Электронные микрофотографии нифедипина и комплексов пектина с нифедипином получены на сканирующем электронном микроскопе полевой эмиссии SU8000 (Hitachi, Япония). Изображения были получены в режиме регистрации вторичных и отраженных электронов при ускоряющем напряжении 0.5 кВ.

Готовили исходный раствор нифедипина с концентрацией 1 × 10<sup>-4</sup> г мл<sup>-1</sup> в 96%-м этиловом спирте. Затем в мерные колбы вместимостью по 10 мл вносили по 5.0, 2.5, 1.25, 0.625 и 0.313 мл исходного раствора и доводили до метки (10 мл) этиловым спиртом; в результате получили растворы нифедипина с концентрацией 5 × 10<sup>-5</sup>, 2.5 × 10<sup>-5</sup>, 1.25 × 10<sup>-5</sup>, 6.25 × 10<sup>-6</sup>, 3.125 × 10<sup>-6</sup> г мл<sup>-1</sup> соответственно.

УФ-спектры растворов нифедипина регистрировали в диапазоне от 200 до 600 нм (кварцевые кюветы, 10 мм). Спектры содержат максимумы поглощения при 235 и 333 нм. Кроме того, на основе раствора пектина с концентрацией 5 × 10<sup>-4</sup> г мл<sup>-1</sup> и растворов нифедипина с концентрациями 5 × 10<sup>-5</sup>, 2.5 × 10<sup>-5</sup>, 1.25 × 10<sup>-5</sup>, 6.25 × 10<sup>-6</sup>, 3.125 × 10<sup>-6</sup> г мл<sup>-1</sup> были приготовлены стандартные растворы; на основании данных их УФ-спектров в области 313 нм

построен калибровочный график зависимости поглощения от концентрации нифедипина.

Количественное содержание нифедипина в комплексах **1** и **2** установлено методом элементного анализа по содержанию азота.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В работе исследовано взаимодействие citrusового пектина с нифедипином в условиях ультразвуковой обработки и без ультразвука, получены водорастворимые комплексы **1** и **2** пектина с нифедипином (ПЦ–НДП). Общая формула комплексов представлена на схеме 1.

Полученные комплексы **1** и **2** представляют собой аморфные порошки желтовато-бежевого цвета, без запаха. Характеристики (рН, оптическое вращение и кинематическая вязкость) водорастворимых фракций комплексов пектина с нифедипином и citrusового пектина в контрольном опыте представлены в табл. 1. Взаимодействие пектина с нифедипином характеризуется изменением рН, сдвигающегося в область значений 3.36–3.37 при увеличении количества нифедипина, участвующего в комплексеобразовании, что продемонстрировано для 0.5%-х растворов комплексов **1** и **2**, полученных при различных условиях (табл. 1). Все соединения оптически активны; кинематическая вязкость 0.5%-х растворов комплексов **1** и **2** ниже по сравнению с таковой для раствора пектина ( $c = 0.5\%$ ).

УФ-спектры citrusового пектина и водорастворимых фракций комплексов пектина с нифедипином получены для 0.1%-х растворов. Следует отметить, что водный раствор пектина не имеет характеристических полос в УФ-области спектра (рис. 1). УФ-спектр нифедипина регистрировали в растворе этанола. Высокая чувствительность метода УФ-спектроскопии обуславливает необходимость дополнительного разведения данного раствора до концентрации 0.01%. УФ-спектр этанольного раствора нифедипина имеет максимумы поглощения при 235 и 333 нм и минимумы поглощения при 217 и 280 нм (рис. 1). При анализе УФ-спектров комплексов **1** и **2** отмечается смещение основных полос поглощения, принадлежащих нифедипину ( $\lambda 235 \rightarrow 274$  нм,  $\lambda 333 \rightarrow 313$  нм). Со-

**Таблица 1.** Характеристики 0.5%-х растворов пектина и водорастворимых фракций комплексов ЦП-НДП

Образец ( $c = 0.5\%$ )	Кинематическая вязкость, $\text{мм}^2 \text{с}^{-1}$	pH	$[\alpha]_D^{20}$	Растворимость, %
Пектин цитрусовый (контрольный опыт)	$3.566 \pm 0.001$	3.31	188	100.0
Комплекс 1	$3.371 \pm 0.001$	3.36	172	97.0
Комплекс 2	$3.338 \pm 0.001$	3.37	170	96.0

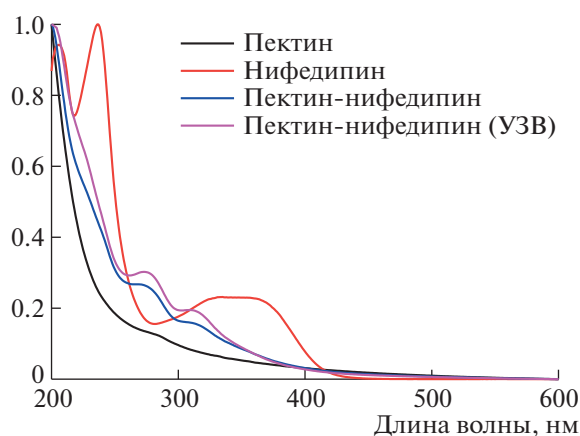
гласно теории Малликена [16], такой характер изменений в УФ-спектрах свидетельствует о возможном образовании комплекса пектин–нифедипин (рис. 1).

Количественный анализ содержания нифедипина в комплексах **1** и **2** представлял собой сложную задачу. Состав комплексов определяли методом элементного анализа по содержанию азота, найдено количественное содержание нифедипина в комплексах: в комплексе **1**–5.4%, в комплексе **2**–6.5%. Это позволило установить стехиометрию полученных комплексов: на одну молекулу нифедипина приходится 30–35 циклогексозных фрагментов пектинового полисахарида.

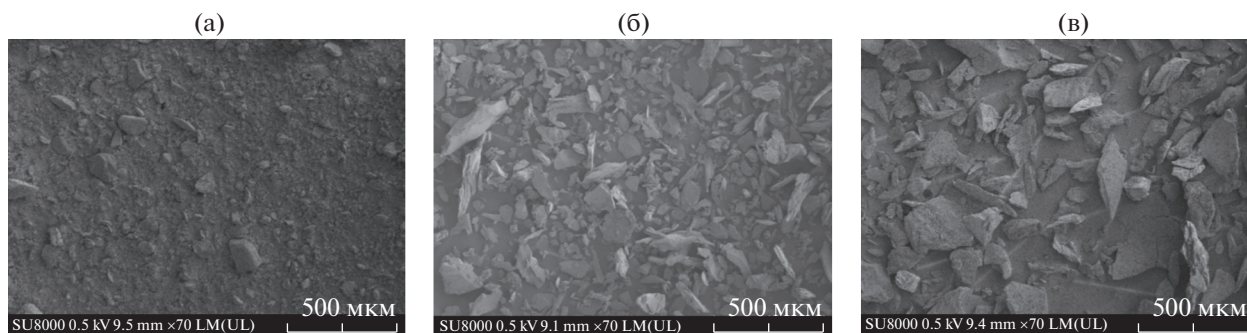
На рис. 2 представлены микрофотографии образцов лекарственного препарата “Нифедипин” (а), цитрусового пектина (б) и комплекса **1** пектина с нифедипином (в) в качестве примера. На микрофотографии видно, что нифедипин имеет кристаллическую структуру (рис. 2а), что согласуется с литературными данными [1, 5]. Ранее нами было установлено, что цитрусовый пектин представляет собой аморфный порошок [9]. На поверхности полученного комплекса **1** (рис. 2в) проявляются морфологические изменения пектиновой матрицы в составе комплекса, которая характеризуется объемным распределением ча-

стиц (при увеличении в 70 раз). На основании полученных результатов мы предполагаем равномерное распределение нифедипина в объеме пектина, что косвенно указывает на комплексообразование.

ИК-спекры образцов цитрусового пектина, нифедипина и комплексов пектина с нифедипином **1** и **2**, полученных разными способами, представлены на рис. 3. В ИК-спектре пектина присутствуют интенсивные полосы поглощения, характерные для валентных колебаний группы OH с максимумом при  $3429 \text{ см}^{-1}$ , колебаний связей C–H в области  $2928 \text{ см}^{-1}$ , валентных колебаний C=O в областях  $1747$  и  $1634 \text{ см}^{-1}$  (группы COOR и COOH). В области  $1300$ – $1400 \text{ см}^{-1}$  проявляются деформационные колебания связей CH ( $1331$  и  $1371 \text{ см}^{-1}$ ). Интенсивные полосы в области  $1016$ – $1147 \text{ см}^{-1}$  соответствуют валентным колебаниям связей C–C и C–O пиранозных циклов. В области  $700$ – $900 \text{ см}^{-1}$  наблюдается ряд полос поглощения, характерных для внеплоскостных колебаний связей C–H. В ИК-спектре нифедипина присутствуют полосы поглощения в области  $2900$ – $3330 \text{ см}^{-1}$ , характерные для валентных колебаний связей N–H аминогрупп, а также интенсивные полосы, соответствующие асимметричному ( $1523$ – $1531 \text{ см}^{-1}$ ) и симметричному ( $1346$ –



**Рис. 1.** УФ-спектры водных растворов пектина, водорастворимых фракций комплексов цитрусового пектина с нифедипином и раствора нифедипина в этаноле.



**Рис. 2.** Микрофотографии образцов нифедипина (а), цитрусового пектина (б), комплекса **1** (в), полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа.

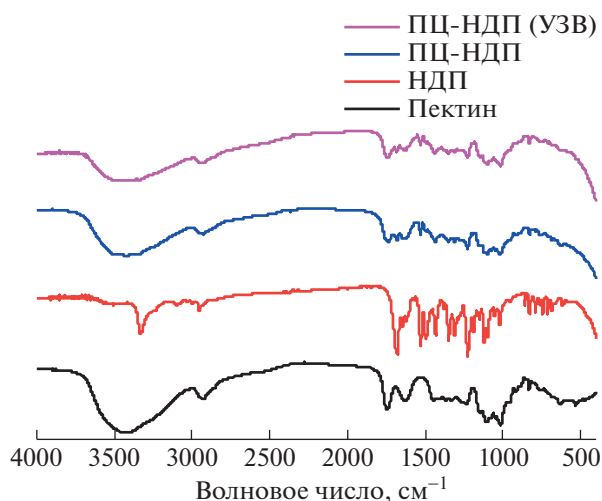
1349  $\text{cm}^{-1}$ ) колебаниям нитрогруппы. В ИК-спектре нифедипина имеются характеристические полосы, относящиеся к колебаниям сложноэфирных групп (1700 и 1680  $\text{cm}^{-1}$ ). В области 1600–1400  $\text{cm}^{-1}$  наблюдается ряд полос поглощения, характерных для бензольного и дигидропиридинового циклов.

В ИК-спектрах комплексов пектина с нифедипином **1** и **2** (рис. 3) присутствуют полосы групп ОН (3434–3435  $\text{cm}^{-1}$ ), полосы, соответствующие валентным колебаниям связей С–Н (2929–2930  $\text{cm}^{-1}$ ) и С=О (1735–1736 и 1627–1628  $\text{cm}^{-1}$ ), которые смещены по сравнению со спектром пектина (ОН в области 3429  $\text{cm}^{-1}$ , С–Н в области 2928  $\text{cm}^{-1}$ , валентных колебаний С=О в областях 1747 и 1634  $\text{cm}^{-1}$ ), что свидетельствует об образовании водородной связи и подтверждает взаимодействие цитрусового пектина с нифедипином. Деформационные колебания различных групп в комплексах **1** и **2** в области 1200–1500  $\text{cm}^{-1}$  не пре-

терпевают значительных изменений, по сравнению с таковыми в чистом пектине.

Было проведено исследование термического поведения комплексов **1** и **2**, а также исходных соединений (пектина и нифедипина) методом синхронного термического анализа (термогравиметрия/дифференциальная сканирующая калориметрия с ИК-Фурье спектроскопией, ТГ/ДСК–ИК-Фурье), который регистрирует изменение массы образца в зависимости от температуры. ТГ/ДСК-кривые пектина, комплексов пектина с нифедипином, полученные разными способами, и нифедипина представлены на рис. 4а–г. На ТГ/ДСК-кривых пектина и его комплексов с нифедипином (рис. 4а–в) видно, что при нагревании наблюдаются две стадии потери массы.

По данным ИК-Фурье спектроскопии газообразных продуктов нагревания первая стадия сопровождается потерей воды: 6.58% (комплекс **2**) с



**Рис. 3.** ИК-спектры пектина, нифедипина, комплексов пектина с нифедипином (ПЦ–НДП): комплекс **1** и комплекс **2** (УЗВ).

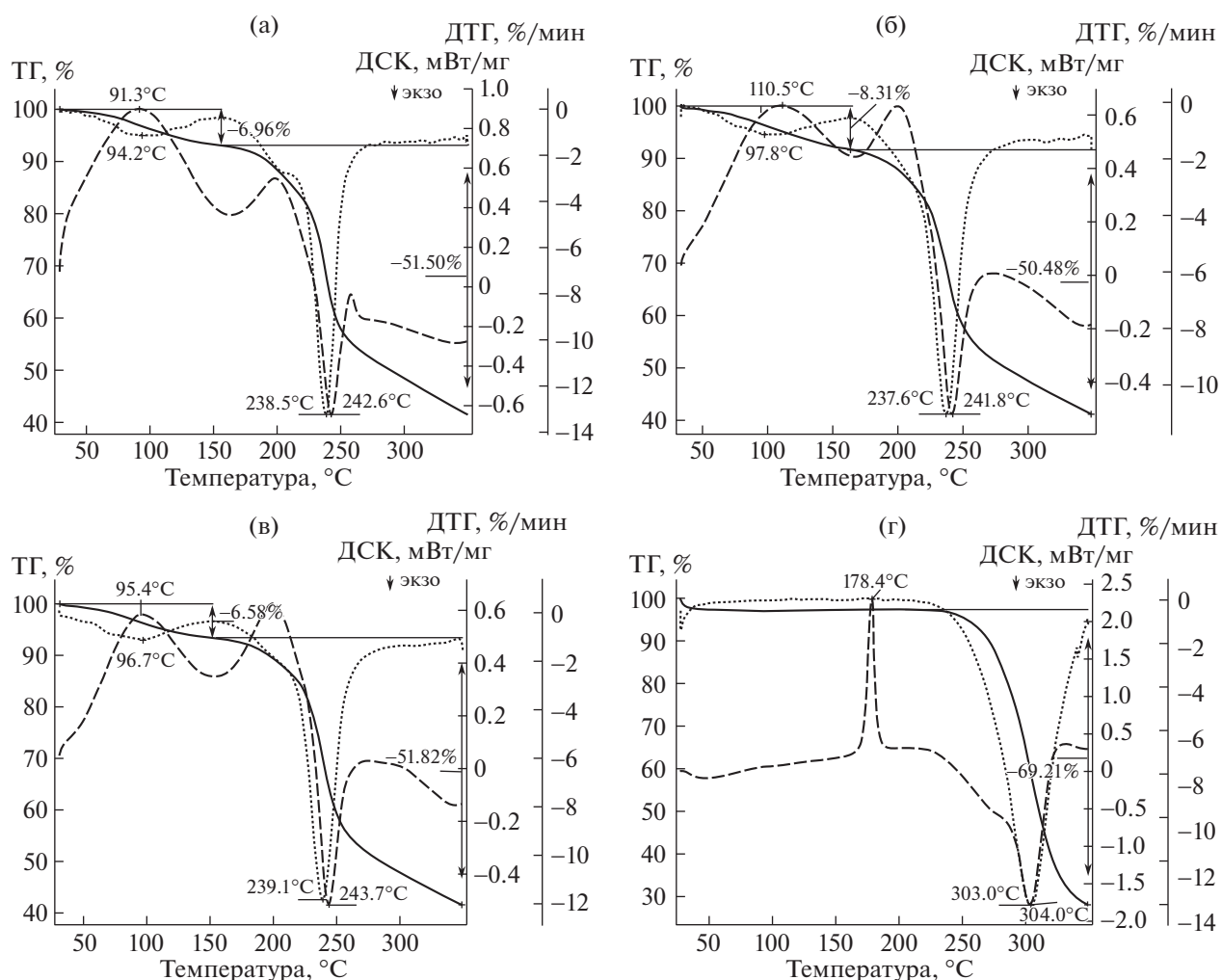


Рис. 4. ТГ/ДСК-кривые: пектин (а), комплекс 1 (б); комплекс 2 (в); нифедипин (г). ТГ – сплошная линия, ДТГ – пунктирная линия, ДСК – штриховая линия.

максимумом на ДТГ-кривой при 96.7°C и эндотермическим пиком на ДСК-кривой при 95.4°C; 8.31% (комплекс 1) – при 97.8°C (ДТГ) и 110.5°C (ДСК); 6.96% (пектин) – при 94.2°C (ДТГ) и 91.3°C (ДСК) (см. табл. 2). Максимум потери массы на второй стадии: 51.82% (комплекс 2) наблю-

дается при температуре 239.1°C (ДТГ) с соответствующим экзотермическим пиком на ДСК-кривой при 243.7°C; 50.48% (комплекс 1) – при 237.6°C (ДТГ) и 241.8°C (ДСК), 51.50% (пектин) – при 238.5°C (ДТГ) и 242.6°C (ДСК). Согласно ИК-Фурье спектрам газообразных продуктов, на

Таблица 2. Данные ТГ/ДСК для цитрусового пектина, комплексов с нифедипином и нифедипина

Образцы	Стадии потери массы					
	1			2		
	ДТГ, °C	ΔТГ, %	ДСК, °C	ДТГ, °C	ΔТГ, %	ДСК, °C
Пектин	94.2	6.96	91.3	238.5	51.50	242.6
Комплекс 1	97.8	8.31	110.5	237.6	50.48	241.8
Комплекс 2	96.7	6.58	95.4	239.1	51.82	243.7
Нифедипин	304.0	69.21	303.0	–	–	–

второй стадии происходит декарбоксилирование и разложение пектина и комплексов **1** и **2**. В отличие от пектина и комплексов **1** и **2**, нагревание чистого нифедипина, помимо плавления при 178.4°C, сопровождается одной стадией потери 69.2% массы при 304°C с экзотермическим пиком на ДСК-кривой при 303°C. Синхронный термический анализ синтезированных комплексов пектина с нифедипином **1** и **2** показал термостабильность полученных лекарственных композиций, сравнимую с исходным пектином, но меньшую, чем у нифедипина.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основе доступного растительного водорастворимого биополимера полиуронидной природы, а именно пектина, обладающего широким спектром биологической активности, получены молекулярные комплексы пектина с нифедипином **1** и **2**, установлена их стехиометрия, исследованы физико-химические свойства (кинематическая вязкость, рН, растворимость, термостабильность) и их микроструктура. Методами ИК и УФ-спектроскопии подтверждено межмолекулярное взаимодействие цитрусового пектина с гидрофобным гипотензивным лекарственным препаратом “Нифедипин”; методом элементного анализа установлено количественное содержание нифедипина в комплексах: в комплексе **1**—5.4 мас. %, в комплексе **2**—6.5 мас. %. Результаты исследований подтверждают целесообразность и эффективность использования цитрусового пектина для комплексообразования с нифедипином, практически не растворимым в воде, для получения новой нетоксичной водорастворимой лекарственной формы, востребованной в терапии больных артериальной гипертензией и сопутствующей стенокардией. В дальнейшем запланировано последующее изучение *in vitro* кинетики высвобождения нифедипина, связанного с пектином в комплекс, и фармакокинетики *in vivo*.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят сотрудников ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за проведенные исследования и помощь в обсуждении результатов, а также Центр коллективного пользования ИОХ РАН за проведенные исследования методом сканирующей электронной микроскопии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лекарственные средства. Машковский М.Д. (ред.). М.: Новая Волна, 2012. 1216 с.
2. Квачахия Л.Л., Шорманов В.К. // Вест. нов. мед. техн. 2018. Т. 25. № 1. С. 71–78.  
<https://doi.org/10.24411/1609-2163-2018-15943>

3. Кукев В.Г., Сычев Д.А. // Рацион. Фарм. Кардиол. 2006. № 1. С. 49–54.  
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2006-2-1-49-54>
4. De R., Mahata M.K., Kim K.-T. // Adv. Sci. 2022. V. 9. Art. 2105373.  
<https://doi.org/10.1002/advs.202105373>
5. Weerapol Y., Limmatvapirat S., Nunthanid J., Konthong S., Suttirueangwong S., Sriamornsak P. // Asian J. Pharm. Sci. 2017. V. 12. P. 335–343.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.01.002>
6. Yang Y.Q., Lin W.J., Zhao B., Wen X.F., Guo X.D., Zhang L.J. // Langmuir. 2012. V. 28. P. 8251–8259.  
<https://doi.org/10.1021/la301099q>
7. Li D.-Q., Li J., Dong H.-L., Li X., Zhang J.-Q., Ramaswamy S., Xu F. // Int. J. Biol. Macromol. 2021. № 185. P. 49–65.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.06.088>
8. Taokaew S., Ofuchi M., Kobayashi T. // Sustain. Chem. Pharm. 2020. V. 17. Art. 100284.  
<https://doi.org/10.1016/j.scp.2020.100284>
9. Chekunkov Y.V., Minzanova S.T., Khabibullina A.V., Arkhipova D.M., Mironova L.G., Nemtarev A.V., Khamatgalimov A.R., Gubaidullin A.T., Milyukov V.A. // Russ. Chem. Bull. 2020. V. 69. № 3. P. 572–580.  
<https://doi.org/10.1007/s11172-020-2801-z>
10. Kim H., Fassihi R. // J. Pharm. Sci. 1997. V. 86. № 3. P. 323–328.  
<https://doi.org/10.1021/js960307p>
11. Bektaş A., Cevher E., Güngör S., Özsoy Y. // Chem. Pharm. Bull. 2014. V. 62. № 2. P. 144–152.  
<https://doi.org/10.1248/cpb.c13-00579>
12. Bashir S., Asad M., Qamar S., Hassnain F., Karim S., Nazir I. // Trop. J. Pharm. Res. 2014. V. 13. № 4. P. 505–510.  
<https://doi.org/10.4314/tjpr.v13i4.3>
13. Ajaz N., Khalid I., Minhas M.U., Barkat K., Khan I.U., Syed H.K., Asghar S., Munir R., Aslam F. // Polymer Bull. 2020. V. 77. P. 6063–6083.  
<https://doi.org/10.1007/s00289-019-03065-7>
14. Horvat G., Pantić M., Knez Ž., Novak Z. // J. Non-Crystal. Solids. 2018. V. 481. P. 486–493.  
<https://doi.org/10.1016/j.jnoncrysol.2017.11.037>
15. Khvostov M.V., Chernonosov A.A., Borisov S.A., Borisova M.S., Meteleva E.S., Evseenko V.I., Polyakov N.E., Dushkin A.V., Tolstikova T.G. // Therapeutic Delivery. 2021. V. 12. № 2. P. 119–131.  
<https://doi.org/10.4155/tde-2020-0115>
16. Гурьянова Е.Н., Гольдштейн И.П., Ромм И.П. Дорно-акцепторная связь. М.: Химия, 1973. 400 с.

## CITRUS PECTIN COMPLEXES WITH NIFEDIPINE: PREPARATION AND PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES

S. T. Minzanova<sup>a,#</sup>, E. V. Chekunkov<sup>a</sup>, A. V. Khabibullina<sup>a</sup>, D. M. Arkhipova<sup>a</sup>, L. G. Mironova<sup>a</sup>,  
A. R. Hamatgalimov<sup>a</sup>, V. A. Milyukov<sup>a</sup>, and Corresponding Member of the RAS V. F. Mironov<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, "Kazan Scientific Center of Russian Academy of Sciences",  
420111 Kazan, Russian Federation*

<sup>#</sup>*E-mail: minzanova@iopc.ru*

The formation of stable complexes of pectin polysaccharides with the hypotensive drug "Nifedipine" was confirmed by IR and UV spectroscopy, their stoichiometry was determined and the conditions of their production were optimized. Peculiarities of thermal decomposition of pectin and synthesized complexes with nifedipine were studied by TGA/DSC method. The results obtained are a scientific basis for the creation of a new water-soluble non-toxic dosage form of nifedipine, which will significantly expand the use of the drug in medicine.

*Keywords:* citrus pectin, nifedipine, complexation, complexes, TGA/DSC