

О ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ СУКЦИНАМИДА ХИТОЗАНА В ПРИСУТСТВИИ МОДИФИЦИРУЮЩИХ ДОБАВОК

© Р. Ю. Лаздин, В. В. Чернова, М. В. Базунова*, В. П. Захаров, Е. И. Кулиш

Башкирский государственный университет,
450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32

* E-mail: mbazunova@mail.ru

Поступила в Редакцию 3 апреля 2019 г.

После доработки 17 сентября 2019 г.

Принята к публикации 27 сентября 2019 г.

Проведено изучение реологического поведения водорастворимого производного хитозана — сукцинамида хитозана в системе растворитель–модифицирующая добавка (этанол, этиленгликоль, глицерин, сорбитол) для нахождения условий формирования высоковязких гелей, пригодных для создания мягких лекарственных форм. Установлено, что в присутствии модифицирующих добавок многоатомных спиртов (глицерина и сорбитола) происходит увеличение комплексной вязкости растворов сукцинамида хитозана и более раннее формирование пространственной сетки макромолекул, прочность которой обуславливает возможность образования систем с пределом текучести. Показано, что в интервале концентраций сукцинамида хитозана в растворе 7.0–10.0 мас% использование многоатомных спиртов глицерина и сорбитола концентрацией 1.5–4.0 моль·л⁻¹ позволяет получать системы, пригодные для использования в качестве полимерной основы для мягких лекарственных форм, обладающих реологическими характеристиками, соответствующими оптимуму консистенции гидрофильных мазей в интервале температур от 20–40°C, т. е. в условиях, отражающих хранение и непосредственное применение мягких лекарственных форм.

Ключевые слова: вязкость; вязкоупругие свойства; реология; предел текучести; сукцинамид хитозана; мягкие лекарственные формы

DOI: 10.31857/S0044461820010077

Известно, что мягкие лекарственные формы, к которым относятся мази, гели, кремы и т. д., имеют ряд преимуществ [1]. Например, вследствие того, что они характеризуются высокой вязкостью, физико-химические процессы, в том числе окисление или гидролиз, в них протекают существенно медленнее, чем в обычных жидких формах. Также высокая вязкость основы мягких лекарственных форм обеспечивает пролонгированное высвобождение действующего лекарственного вещества и предотвращает их быструю элиминацию. При применении мягких лекарственных форм исключается механическое и химическое раздражение слизистой, возникающее при использовании твердых лекарственных средств.

Для обеспечения высокого уровня вязкости и связанного с этим определенного типа реологического поведения при создании мягких лекарственных форм

используют полимер-основу, от которого во многом зависит их качество, эффективность и безопасность. В связи с этим при разработке мягких лекарственных форм необходимо учитывать ряд требований, предъявляемых к основе: она должна обеспечить кислотность среды, не вызывающую реакций на коже, легко наноситься на поверхность кожи, выдавливаясь из туб, равномерно распределяться на поверхности и не стекать под действием собственного веса [2].

Исходя из этих требований перспективной основой для создания мягких лекарственных форм представляются гелевые материалы на основе био- и гемосовместимых биополимеров, например полисахаридов или белков. Однако не всегда прямое растворение полимера приводит к получению высоковязкого раствора, характеризующегося выраженными упругими свойствами, необходимыми для

эффективного использования мягких лекарственных форм. Выходом из данной ситуации может стать использование модифицирующих добавок, например, многоатомных спиртов, способных к образованию «мостичной» водородной связи между макромолекулами и способных за счет этого к формированию дополнительной сетки зацеплений [3, 4]. В результате такого «сшивания» макромолекулы лишаются кинетической самостоятельности, что в свою очередь приводит к повышению вязкости. В качестве полимера-основы было взято водорастворимое производное хитозана — сукцинамид хитозана (СХТЗ). Выбор полимера обуславливался спектром его уникальных свойств, среди которых биосовместимость с тканями организма, бактериостатичность, способность к биодеградации и многое другое [5, 6].

Цель данной работы — изучение реологического поведения сукцинамида хитозана в системе растворитель модифицирующая добавка для нахождения условий формирования высоковязких гелей, пригодных для создания мягких лекарственных форм.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использовали сукцинамид хитозана с молекулярной массой 67 кДа (ТУ 9284-027-11734126–08) производства ЗАО «Биопрогресс» (г. Щелково, Россия) [7]. Степень замещения СХТЗ по аминогруппам составляет 75%. Степень деацетилирования исходного образца хитозана, из которого был получен СХТЗ, — 82%.

В качестве растворителя использовалась бидистиллированная вода. Модифицирующие добавки — этанол, этиленгликоль, глицерин и сорбитол (в концентрации от 1.5 до 4.0 моль·л⁻¹) были добавлены в растворитель непосредственно перед растворением полимера. Растворение осуществлялось путем магнитного перемешивания при комнатной температуре в течение 24 ч.

ИК-спектры растворов получали на инфракрасном спектрофотометре с преобразованием Фурье со специальной приставкой для регистрации спектра зеркального и диффузного отражения, спектра нарушенного полного внутреннего отражения фирмы Шимадзу FTIR-8400S.

Реологические измерения систем проводили на модульном динамическом реометре Нааке Mars III при 20°C в режиме непрерывного сдвигового деформирования и в осцилляционном режиме.

Испытания в осцилляционном режиме выполнялись в области линейной вязкоупругости: в диапазоне амплитуд 0.1–10 Па и частот осцилляции 0.1–10 Гц,

что соответствует раствору СХТЗ в интервале концентраций 0.2–15 мас%.

Для снятия кривой гистерезиса вязкости получали кривые течения и кривые вязкости в зависимости от скорости сдвига в диапазоне 0.01–10 с⁻¹ в прямом и обратном направлении в пошаговом режиме контролируемой скорости. Когда скорость сдвига восходящей кривой течения достигает верхнего предела, она поддерживается постоянной некоторое время, за которое структура разрушается полностью, после чего по истечении времени скорость сдвига по нисходящей кривой возвращается к нулю.

Обсуждение результатов

Системы, относящиеся к мягким лекарственным формам, должны характеризоваться специфическими особенностями в реологическом (структурно-механическом) поведении, а именно: они должны быть структурированными системами с пределом текучести (бингамовскими телами) [8, 9].

Повышение концентрации СХТЗ в растворе сопровождается увеличением вязкости и формированием флуктуационной сетки зацеплений (рис. 1). Так, если для разбавленных растворов с концентрацией СХТЗ порядка 0.1–0.5 мас% кривые течения имеют вид, характерный для ньютоновской жидкости (кривая 1), то для растворов концентрацией 1–10 мас% они имеют вид кривых, характерных для псевдопластичных жидкостей. О формировании сетки зацеплений в растворах СХТЗ концентрацией 1.0 мас% и выше свидетельствуют и данные работы [10]. Однако можно предположить, что прочность сформированной пространственной сетки зацеплений незначительна, поскольку предел текучести в этих условиях не достигается (рис. 1, б).

При построении кривой течения (зависимости напряжения от скорости сдвига) или кривой вязкости (зависимости вязкости от скорости сдвига) в режиме равномерного возрастания скорости сдвига, так называемой «верхней» кривой, было обнаружено, что «нижняя кривая», построенная в режиме снижения скорости сдвига, не совпадает с «верхней кривой» и образует так называемую «петлю гистерезиса» (рис. 2), что свидетельствует о наличии в структуре раствора полимера восстанавливающихся после разрушения коагуляционных связей.

Наличие в растворе СХТЗ модифицирующей добавки — этанола приводит к существенным изменениям в состоянии полимера в растворе. Так, в работе [4] было доказано, что СХТЗ, не агрегирующий в разбавленном (до точки кроссовера) раство-

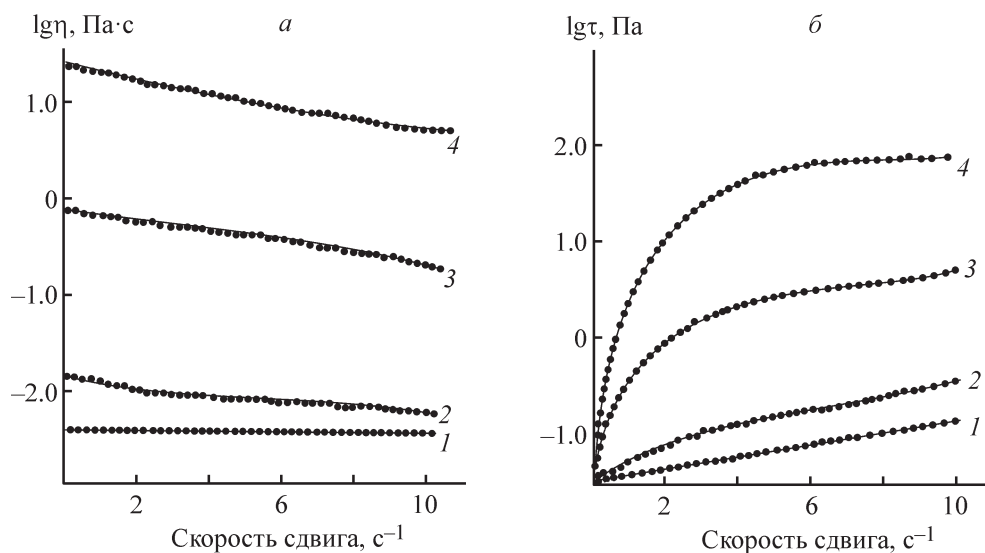


Рис. 1. Зависимость вязкости (а) и напряжения (б) от скорости сдвига в полулогарифмических координатах для растворов сукцинамида хитозана концентрацией 0.5 (1), 1.0 (2), 5.0 (3) и 10.0 мас% (4).

ре, в индивидуальном растворителе в присутствии этанола агрегирует даже в области больших разбавлений. Структурообразование полимера в растворе сопровождается образованием дополнительной сетки физических связей, узлами которой служат агрегаты макромолекул СХТЗ, сформированные в «модифицированном» растворителе. Формирование дополнительной сетки физических связей в данном случае происходит вследствие изменения термодинамических характеристик растворителя, вызванного добавлением осадителя — спирта в раствор СХТЗ.

Добавление этанола в концентрации 1.5–4.0 моль·л⁻¹ сопровождается возрастанием вязкости (рис. 3, а), а при высокой концентрации полимера — появлением упругости, о чем свидетельствует изме-

нение вида кривой зависимости напряжения от скорости сдвига (рис. 3, б). Как видно из рис. 3, б, кривая течения 7.0 мас%-ного раствора СХТЗ в присутствии модифицирующей добавки имеет аномальный вид, связанный с тем, что вследствие появления у раствора полимера нормальных напряжений образец начинает выдавливаться из измерительной ячейки (эффект Вайсенберга). Можно отметить, что при концентрации СХТЗ в растворе 10.0 мас% только при концентрации этанола 3.0 моль·л⁻¹ и выше раствор СХТЗ в смешанном растворителе (вода–этанол) характеризуется не только упругостью, но и наличием предела текучести (см. таблицу). Поскольку при проявлении эффекта Вайсенберга к полученным в режиме непрерывного сдвигового деформирования данным следует

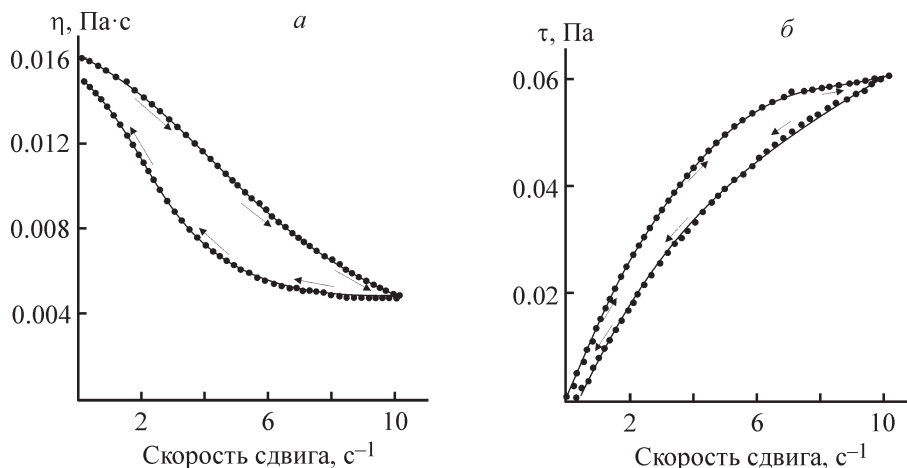


Рис. 2. Зависимость вязкости (а) и напряжения (б) 1.0 мас%-ного раствора сукцинамида хитозана от скорости сдвига, полученная в режиме возрастания и снижения скорости сдвига.

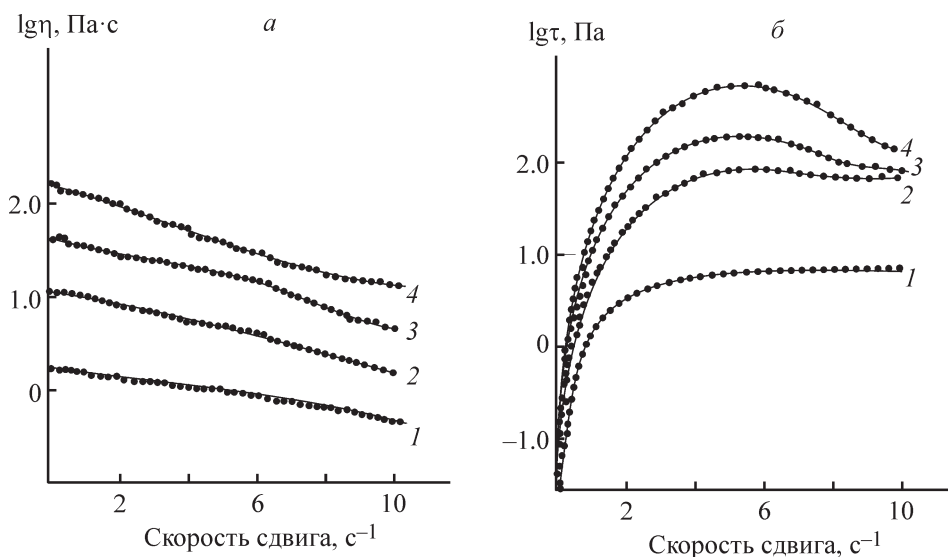


Рис. 3. Зависимость вязкости (а) и напряжения (б) от скорости сдвига в полулогарифмических координатах для растворов сукцинамида хитозана концентрацией 5.0 (1–3) и 7.0 мас% (4), содержащих этанол в концентрации 1.5 (1, 4), 3.0 (2) и 4.0 моль·л⁻¹ (3).

относиться с осторожностью из-за явно выраженной упругости растворов, дальнейшие исследования были проведены в режиме осцилляции. Тем не менее отметим, что результаты исследования влияния этанола на наличие у раствора СХТЗ предела текучести, полученные в режиме непрерывного сдвигового деформирования и осцилляции, качественно совпадают.

При применении в качестве модифицирующих добавок многоатомных спиртов этиленгликоля, глицерина и сорбитола причиной структурообразования растворов СХТЗ может являться образование «мо-

стичных» водородных связей между макромолекулами (за счет гидроксильных групп многоатомных спиртов и карбонильных и гидроксильных групп СХТЗ), что приводит к формированию дополнительной сетки зацеплений. Об отсутствии какого-либо химического взаимодействия СХТЗ с модифицирующими добавками, приводящего к образованию ковалентных связей, свидетельствуют данные ИК-спектров (рис. 4). Так, в ИК-спектрах растворов СХТЗ в присутствии модифицирующих добавок — этиленгликоля и глицерина — отсутствует изменение интенсив-

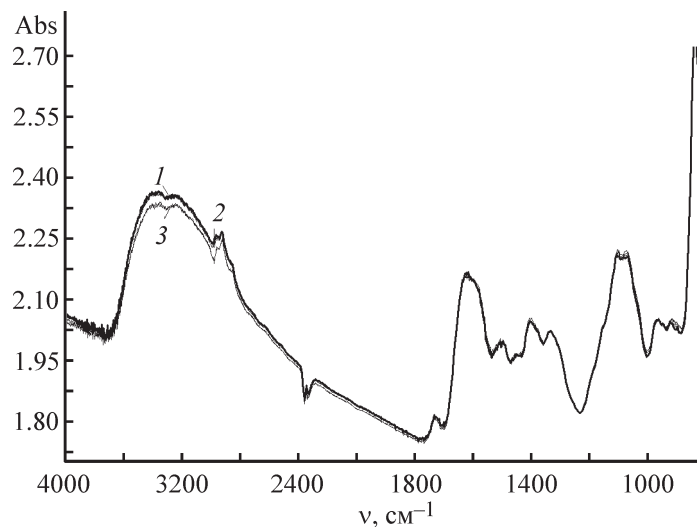


Рис. 4. ИК-спектры раствора СХТЗ (1), раствора СХТЗ в присутствии 4 моль·л⁻¹ этиленгликоля (2) и 4 моль·л⁻¹ глицерина (3).

Концентрация СХТЗ 1 мас%.

ности и смещение полос поглощения, характерных для СХТЗ [широкая полоса поглощения в области 3700–3100 см⁻¹, принадлежащая валентным колебаниям –ОН- и –NH-связей (неразрешенная структура), интенсивная полоса в области 1623 см⁻¹, соответствующая деформационным колебаниям вторичной аминогруппы, полосы в области 1500–1200 см⁻¹ с максимумами при 1400 см⁻¹ деформационного колебания СН₂- или СН₃-групп и 1390 см⁻¹ — деформационного колебания НО-связи, полосы поглощения при 1590 и 1480 см⁻¹ — валентные колебания СОО-группы], по сравнению с ИК-спектром раствора СХТЗ, т. е. наблюдается практически полное слияние спектров.

Замена модифицирующей добавки с одноатомного спирта (этанола) на двухатомный (этиленгликоль), трехатомный (глицерин) и шестиатомный (сорби-

тол) спирты приводит к тому, что предел текучести появляется при меньших концентрациях модифицирующей добавки, а в случае использования в качестве добавки глицерина и сорбитола — и меньших концентрациях полимера (см. таблицу, рис. 5). Если при использовании в качестве модифицирующих добавок этанола и этиленгликоля незначительная прочность сетки приводит к тому, что при повышении температуры предел текучести не достигается, то при использовании трех- и шестиатомного спиртов, наличие которых приводит к формированию трехмерной сетки физических связей макромолекул, существуют такие концентрации добавок, при которых предел текучести достигается в интервале температур 20–40°C.

Важно то, что в присутствии многоатомных спиртов (глицерина и сорбитола) предел текучести появ-

Предел текучести растворов СХТЗ в присутствии спиртов в качестве модифицирующих добавок

Концентрация СХТЗ в растворе, мас%	Модифицирующая добавка	Концентрация добавки, моль·л ⁻¹	Предел текучести, Па, при температуре, °C		
			20	30	40
7.0	—	—	—	—	—
	Этанол	1.5	—	—	—
		3.0	—	—	—
		4.0	6.4	4.8	—
	Этиленгликоль	1.5	—	—	—
		3.0	—	—	—
		4.0	7.3	5.5	—
	Глицерин	1.5	5.2	4.0	3.1
		3.0	15.3	13.4	10.2
		4.0	18.0	15.2	11.9
	Сорбитол	1.5	8.6	6.3	4.4
		3.0	14.7	11.8	9.3
		4.0	18.6	16.1	14.2
10.0	—	—	—	—	—
	Этанол	1.5	—	—	—
		3.0	5.8	—	—
		4.0	8.2	4.8	—
	Этиленгликоль	1.5	9.2	4.6	—
		3.0	10.3	7.1	—
		4.0	12.4	8.9	5.1
	Глицерин	1.5	60.5	56.9	50.3
		3.0	74.6	62.5	58.8
		4.0	120.1	113.6	98.4
	Сорбитол	1.5	59.8	57.6	46.3
		3.0	73.2	65.5	60.2
		4.0	128.8	116.7	100.4

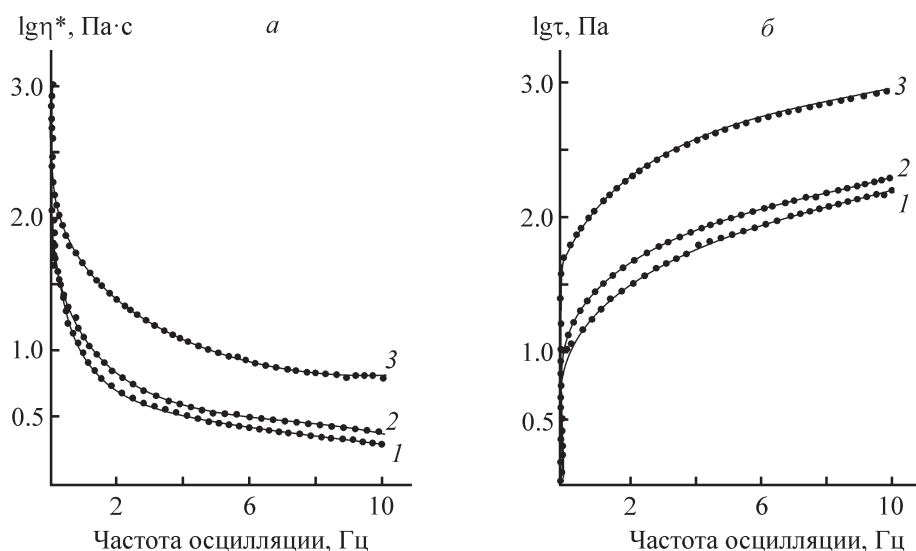


Рис. 5. Зависимость комплексной вязкости (а) и напряжения (б) от частоты осцилляции в полулогарифмических координатах для растворов СХТЗ концентрацией 7.0 (1, 2) и 10.0 мас% (3), содержащих глицерин (1, 3) и сорбитол (2) в концентрации 1.5 моль·л⁻¹.

ляется при невысоких концентрациях полимера, т. е. возникновение даже отдельных редких поперечных связей приводит к переходу от льющейся жидкости к бингамовскому телу.

Для исключения влияния изменения вязкости растворителя на реологическое поведение растворов СХТЗ в присутствии спиртовых модифицирующих добавок было проведено исследование зависимости

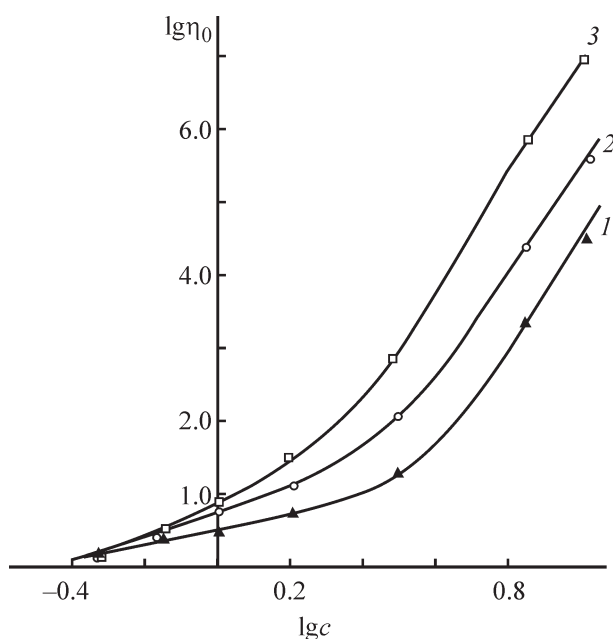


Рис. 6. Зависимость относительной вязкости от концентрации СХТЗ в растворе в отсутствие (1) и в присутствии (2, 3) модифицирующей добавки этанола (2) и глицерина (3), взятых в количестве 4 моль·л⁻¹.

относительной вязкости растворов СХТЗ от концентрации полимера (рис. 6), которое однозначно свидетельствует о том, что исследуемые модифицирующие добавки не являются обычными «загустителями», а вносят вклад именно в процессы агрегации полимера.

Таким образом, показано, что в интервале концентраций СХТЗ в растворе 7.0–10.0 мас% использование многоатомных спиртов глицерина и сорбитола с концентрацией 1.5–4.0 моль·л⁻¹ позволяет получать системы, пригодные для использования в качестве полимерной основы для мягких лекарственных форм, обладающих реологическими характеристиками, соответствующими оптимуму консистенции гидрофильных мазей [2] в интервале температур 20–40°C, т. е. в условиях, отражающих хранение и непосредственное применение мягких лекарственных форм. Использование мягких лекарственных форм, созданных на основе полученных полимерных основ, может гарантировать удобство и легкость их нанесения на кожные покровы или слизистую ткань.

Выводы

При изучении реологического поведения растворов сукцинамида хитозана в присутствии модифицирующих добавок (этанол, этиленгликоль, глицерин, сорбитол) для нахождения условий формирования высоковязких гелей, пригодных для создания мягких лекарственных форм, установлено, что растворы сукцинамида хитозана концентрацией 1% и выше обладают тиксотропными свойствами. В присутствии модифицирующих добавок многоатомных спиртов

(глицерина и сорбитола) происходит увеличение комплексной вязкости растворов сукцинамида хитозана и более раннее формирование пространственной сетки макромолекул, прочность которой обуславливает возможность образования систем с пределом текучести. Показано, что в интервале концентраций сукцинамида хитозана в растворе 7.0–10.0 мас% использование многоатомных спиртов глицерина и сорбитола концентрацией 1.5–4.0 моль·л⁻¹ позволяет получать полимерные основы, обладающие реологическими характеристиками, соответствующими оптимуму консистенции некоторых мягких лекарственных форм в интервале температур 20–40°C, т. е. в условиях, отражающих их хранение и непосредственное применение.

Финансирование работы

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках базовой части государственного задания в сфере научной деятельности, проект № 4.5032.2017/БЧ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация об авторах

Лаздин Роман Юльевич, аспирант, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4774-9994>

Чернова Валентина Витальевна, к.х.н., доцент, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3443-8911>

Бабунова Марина Викторовна, к.х.н., доцент, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3160-3958>

Захаров Вадим Петрович, д.х.н., проф., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5997-1886>

Кулиш Елена Ивановна, д.х.н., проф., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6240-0718>

Список литературы

- [1] Марченко Л. Г., Русак А. В., Сметова И. Е. Технология мягких лекарственных форм. СПб: СпецЛит, 2004. С. 15–19, 74–84.
- [2] Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Демина Н. Б. Обзор современных гелеобразователей в технологии лекарственных форм // Хим.-фарм. журн. 2015. Т. 49. № 9. С. 39–46 [Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Demina N. B. Review of contemporary gel-forming agents in the technology of dosage forms. // Pharmaceut. Chem. J. 2015. V. 49. N 9. P. 627–634. <https://doi.org/10.1007/s11094-015-1342-5>].
- [3] Лаздин Р. Ю., Чернова В. В., Бабунова М. В., Захаров В. П. Реологические свойства растворов сукцинамида хитозана в смешанном растворителе вода–глицерин // ЖПХ. 2019. Т. 92. № 1. С. 54–60. <https://doi.org/10.1134/S0044461819010079> [Lazdin R. Y., Chernova V. V., Bazunova M. V., Zakharov V. P. Rheological properties of chitosan succinimide in water-glycerol mixed solvent // Russ. J. Appl. Chem. 2019. V. 92. N 1. P. 50–56. <https://doi.org/10.1134/S1070427219010075>].
- [4] Бабунова М. В., Шурыгина А. С., Чернова В. В., Кулиш Е. И. Изучение молекулярной и надмолекулярной организации сукцинамида хитозана в смешанном растворителе вода–этанол реологическим методом // Хим. физика. 2016. Т. 35. № 12. С. 62–70. <https://doi.org/10.7868/S0207401X16120049> [Bazunova M. V., Shurshina A. S., Chernova V. V., Kulish E. I. A rheological study of molecular and supramolecular organization of chitosan succinamide in a mixed water–ethanol solvent // Russ. J. Phys. Chem. B. 2016. V. 10. N 6. P. 1014–1021. <https://doi.org/10.1134/S1990793116060178>].
- [5] Сливкин А. И., Лапенко В. Л., Арзамасцев А. П., Болгов А. А. Аминоглюканы в качестве биологически активных компонентов лекарственных средств (обзор за период 2000–2004 г.) // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Сер. Химия. Биология. Фармация. 2005. № 2. С. 73–87.
- [6] Алексеева Т. П., Рахметова А. А., Богословская О. А., Ольховская И. П., Левов А. Н., Ильина А. В., Варламов В. П., Байтукалов Т. А., Глушченко Н. Н. Ранозаживляющие свойства хитозана и его n-сульфосукциноилпроизводных // Изв. РАН. Сер. биол. 2010. № 4. С. 403–410 [Aleksееva T. P., Bogoslovskaya O. A., Olkhovskaya I. P., Glushchenko N. N., Rakhmetova A. A., Ilina A. V., Varlamov V. P., Baitukalov T. A., Levov A. N. Wound healing potential of chitosan and n-sulfosuccinoyl chitosan derivatives // Biol. Bull. 2010. V. 37. N 4. P. 339–345. <https://doi.org/10.1134/S1062359010040023>].
- [7] Пат. РФ 2144040 (опубл. 2000). Способ получения натриевой соли сукцината хитозана.
- [8] Камаева С. С., Поцелуева Л. А., Сафиуллин Р. С., Бейг С. М., Лебедева С. М. Изучение реологических свойств мазей с сульфацилом натрия на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы // Фундаментал. исследования. 2005. № 7. С. 89–92.
- [9] Шрамм Г. Основы практической реологии и реометрии / Пер. с англ. под ред. В. Г. Куличихина. М.: Колосс, 2003. С. 22–28 [Schramm G. A Practical approach to rheology and rheometry. 2nd Ed. Gebrueder HAAKE GmbH, Karlsruhe, Federal Republic of Germany, 2000. 291 p.].
- [10] Каримова Р. Д., Лаздин Р. Ю., Аллаяров И. Р. Получение мягких лекарственных форм на основе ацетата и сукцинамида хитозана // Вестн. Башкир. ун-та. 2017. Т. 22. № 1. С. 65–67.