

ПОЛУЧЕНИЕ И АНАЛИЗ МИКРОКАПСУЛ РИВАНОЛА В ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНЕ

© 2013 Е. В. Грехнёва¹, О. Ю. Домашева²

¹ канд. хим. наук, доцент каф. химии
e-mail: grekhnyovaev@yandex.ru

² студент

Курский государственный университет,

Изучен процесс микрокапсулирования этакридина лактата (риванола) в поливинилпирролидон. Выбраны наиболее эффективные условия проведения процесса. Выполнен количественный анализ полученных продуктов методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и УФ-спектроскопии. Подтверждена способность микрокапсулированного риванола образовывать в воде ультрамикроретерогенные суспензии.

Ключевые слова: микрокапсулирование, риванол, поливинилпирролидон, высокоэффективная жидкостная хроматография, УФ-спектроскопия, ультрамикроретерогенная суспензия.

В настоящее время довольно широко применяется микрокапсулирование лекарственных веществ [Daniel 2008; Моуа 2000; Полковникова 2012]. Это обусловлено необходимостью придать препарату новые свойства, в частности пролонгированное высвобождение из микрокапсул, маскировка вкуса горьких и тошнотворных субстанций, направленное действие препарата [Bansode 2010; Dijkhuizen-Radersma 2002; Солодовник 1980].

В качестве капсулируемого вещества был выбран риванол (этакридина лактат) – лекарственное средство акридинового ряда. В настоящее время риванол широко применяется как антисептик для наружного и внутреннего введения, а также с профилактической целью, причем отмечают значительную дезинфицирующую силу, купирование болезненного процесса, заживление ран первичным натяжением, ускорение образования демаркационной линии [Майский 2003]. Этакридина лактат обладает достаточно низкой устойчивостью к внешним воздействиям, а микрокапсулирование позволяет повысить эту устойчивость [Солодовник 1980]. Микрокапсулирование этакридина лактата проводили физико-химическим методом, основанным на замене растворителя [Маркович 2011]. В качестве оболочки микрокапсул использовали поливинилпирролидон (ПВП), так как он индифферентен для организма, не расщепляется ферментами и выводится в неизменном виде.

Для получения продукта с заданным набором свойств подбирались оптимальный состав микрокапсул и условия проведения процесса. При этом варьировались массовое соотношение вещество – полимер, а также способ диспергирования образующейся суспензии. Для диспергирования реакционной системы применялись интенсивное перемешивание на магнитной мешалке и измельчение на ультразвуковом диспергаторе. Опытным путем установлено, что использование ультразвуковой установки как диспергатора суспензии нецелесообразно, так как в этом случае полимер, как правило, не покрывал поверхность риванола и полученный продукт представлял собой не микрокапсулы, а смесь двух субстанций. К тому же выход целевого продукта был слишком мал (~ 20–30%). Самым оптимальным способом являлось использование магнитной мешалки для поддержания

тонкой дисперсии в условиях охлаждения реакционной смеси до $t \sim 5^{\circ}\text{C}$. В этом случае выход целевого продукта составлял $\sim 80\text{--}85\%$.

Микрокапсулирование риванола в ПВП в соотношении 1:1 позволило перевести водорастворимый субстрат в продукт, образующий в воде ультрамикрорегетерогенную суспензию. Данный факт подтвержден фотографиями сделанными на рамоновском микроскопе Omega Scope AIST-NT. На фотографиях изображены структурированные системы, образовавшиеся при высыхании тонкой пленки 1%-ной водной суспензии микрокапсул риванола в ПВП. При анализе рисунка 1 можно утверждать, что частицы расположены не хаотически, а выстроены в определенном порядке, просматривается наличие капиллярных волн, а в некоторых случаях образование фракталов [Koennings 2007, Широкова 2010]. Этот факт косвенным образом свидетельствует о том, что водную суспензию микрокапсул составляют наноразмерные частицы.



Рис. 1. Фракталы, образовавшиеся из 1% водной суспензии риванола в ПВП

Количественный состав получаемых микрокапсул (а именно процентное содержание риванола) в продукте устанавливался методом УФ-спектроскопии, на спектрофотометре Shimadzu UV 1800 и методом ВЭЖХ с масс- и УФ-детекторами на хроматографе Waters MSD SQD-ESI.

При спектрофотометрическом исследовании предварительно был снят УФ спектр водного раствора риванола. Экспериментально была выбрана оптимальная область длин волн, содержащая все характеристические полосы поглощения риванола. УФ-спектр риванола приведен на рисунке 2. Как видно из приведенного спектра, максимумы поглощения наблюдаются при следующих длинах волн: 410, 362 нм, соответствующих поглощению ауксохромных групп $-\text{NH}_2$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$. Исходя из полученной информации количественный анализ проводился по результатам обработки спектров при указанных длинах волн. Это позволило исключить ошибку определения, связанную с погрешностью в приготовлении растворов.

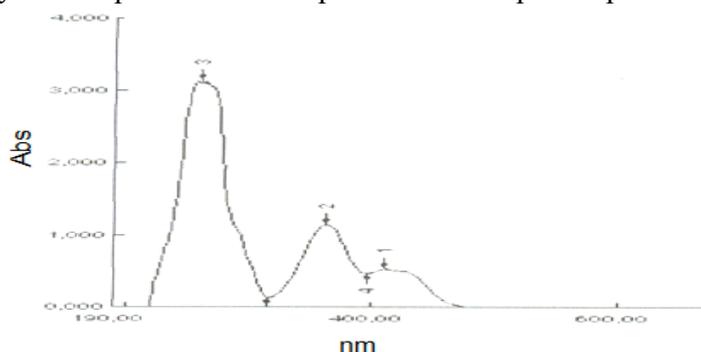


Рис. 2. УФ-спектр водного раствора риванола

Для определения количества риванола в микрокапсулах был построен градуировочный график серии водных растворов этакридина лактата в интервале концентраций от 0,0003 до 0,005% масс. (рис. 3).

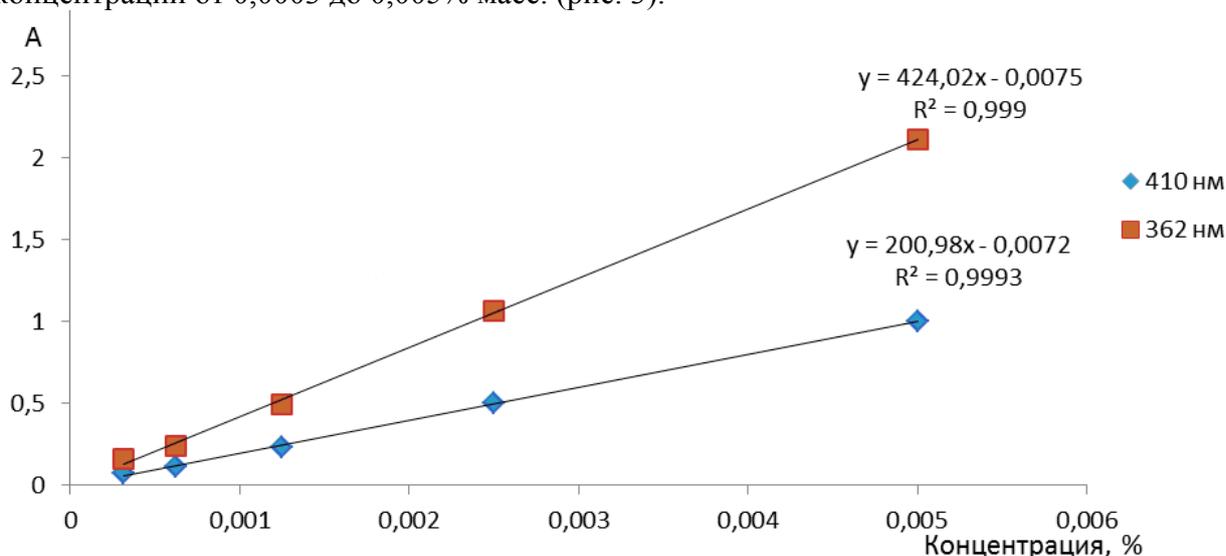


Рис. 3. Зависимости оптической плотности от концентрации водного раствора риванола

На следующем этапе была определена оптическая плотность водного раствора микрокапсулированного в ПВП риванола на всех характеристических длинах волн. Массовую долю риванола в микрокапсулах вычисляли по уравнениям градуировочных кривых. Полученные данные приведены в таблице.

Количественное определение риванола в микрокапсуле методом УФ-спектроскопии

λ , нм	410	362
Оптическая плотность	0,217	0,465
	0,215	0,463
	0,219	0,467
W, %, масс	62,700±0,005	61,360±0,005

Количественное содержание риванола в микрокапсулах, определенное спектрофотометрически, хорошо коррелирует с данными, полученными методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс- и УФ-детекторами на хроматографе Waters MSD SQD – ESI (офВЭЖХ; детекторы: спектрофотометрический, 220 нм, масс-спектрометрический, ESI, 95-700 Da, source t –140°, desolvation t –400°, cone 40V, capillary 3kV; колонка Acquity BEH C18 2.1mm × 50mm*1.7um; подвижная фаза: вода (0,1 % муравьиная кислота) – ацетонитрил (0,1 % муравьиная кислота); режим элюирования – градиентный: 0,4 мл/мин).

Количественный хроматографический анализ выполнялся по методу градуировочного графика (рис. 4).

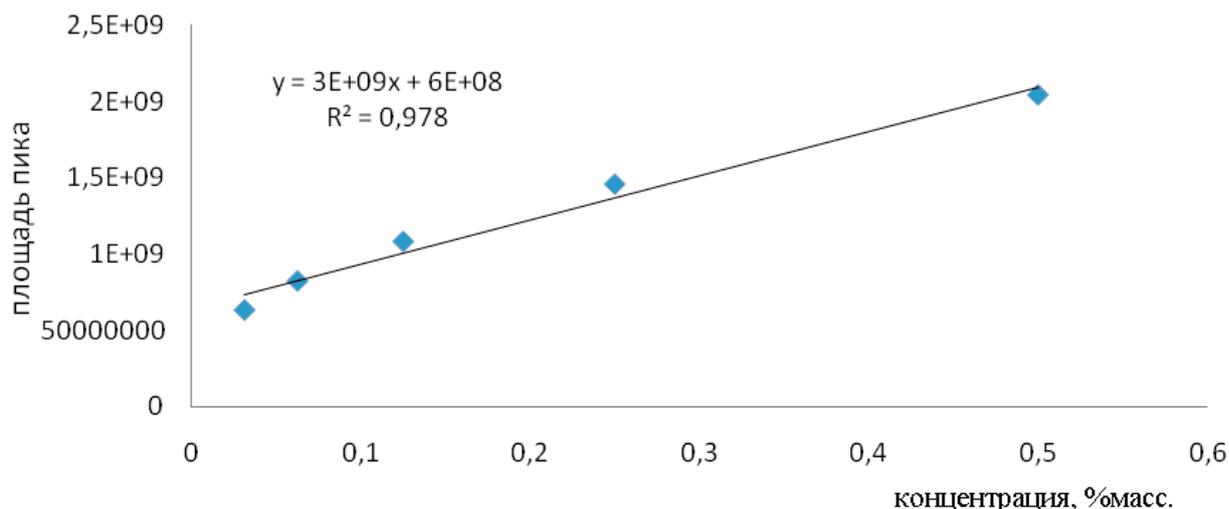


Рис. 4. Зависимость площади пика от концентрации водного раствора риванола

Зная уравнение градуировочной кривой и используя основные характеристики хроматографирования раствора микрокапсул (time – 2,21; height – 4879856640; area – 787153984.00; area% – 100), определили количественное содержание этакридина лактата в микрокапсуле – $59,985 \pm 3,903\%$.

Таким образом, установлено, что риванол, инкапсулированный в поливинилпирролидон может, образовывать нанодисперсные водные суспензии, которые, вероятнее всего, представляют собой исходное вещество (риванол), солюбилизованное ПВП. Ожидается, что риванол, закапсулированный таким образом в оболочку из ПВП, обладает значительно большей устойчивостью к действию факторов окружающей среды и может служить источником для создания новых лекарственных форм.

Количественный анализ инкапсулированных продуктов возможен методами УФ-спектроскопии и ВЭЖХ без проведения специальной пробоподготовки. Приведенные здесь методики количественного анализа полученных микрокапсул достоверны, воспроизводимы и могут быть использованы для исследования любых других инкапсулированных продуктов.

Библиографический список

Bansode S.S., Banarjee S.K., Gaikwad D.D., Jadhav S.L., Thorat R.M. Microencapsulation: A Review // Volume 1, Issue 2, March – April 2010; Article 008 // International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research Page 38.

Daniel J., Rosenkrands Ida; Else M., Andersen Peter, Allan G. PLGA microspheres for the delivery of a novel subunit TB vaccine // Journal of Drug Targeting / Online Publication Date: 01 May 2008. URL: <http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713640314> (12.03.2013)

Koennings S., Tessmar J., Blunk T., and CÖpferich A. Confocal Microscopy for the Elucidation of Mass Transport Mechanisms Involved in Protein Release from Lipid-based Matrices // Pharmaceutical Research. 2007. Vol. 24. No. 7.

Moya S., Donath E., Sukhorukov Gleb B., Auch M., Baumler H., Lichtenfeld H., and Helmuth M. Lipid coating on Polyelectrolyte Surface Modified Colloidal Particles and Polyelectrolyte Capsules // Macrocapsules. 2000. № 33. P. 4538–4544.

Dijkhuizen-Radersma R. van, Hesseling S.C., Kaim P.E., Groot K. de, Bezemer J.M., IsoTis N.V. Biocompatibility and degradation of poly(ether-ester) microspheres: in vitro and in vivo evaluation // *Biomaterials*. 2002. 23. 4719–4729.

Майский В.В. Фармакология: учеб. пособие. М., 2003. С. 8–12.

Полковникова Ю.А. Перспективы создания оригинальных лекарственных форм афобозола // *Пятигорская государственная фармацевтическая академия*. URL: <http://www.pharm.vsu.ru/sources/conf5pr.pdf> (дата обращения 16.11.2012).

Солодовник В.Д. Микрокапсулирование. М.: Химия, 1980. 216 с.

Широкова А.Г., Пасечник Л.А., Борисов С.В., Яценко С.П. Электронная микроскопия для изучения микрокапсулированных объектов. URL: <http://server.ihim.uran.ru/files/lab/comprare/2010.pdf> (дата обращения: 15.10.2011).

Маркович Ю.Д., Грехнёва Е.В., Ефанов С.А., Юдина О.П. Свойства производных акридона инкапсулированных в водорастворимые полимеры // *Известия КурскГТУ*. Курск: Курск гос. техн. ун-т. 2011. №1. (34). С. 50–55.