

УДК 533.1, 536.75

**И. М. Гильмутдинов, И. И. Гильмутдинов, Р. З. Мусин,
И. В. Кузнецова, А. Н. Сабирзянов**

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА И СТРУКТУРЫ КОМПОЗИЦИОННЫХ ЧАСТИЦ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ГАЗОНАСЫЩЕННЫХ РАСТВОРОВ

Ключевые слова: состав, структура, композиционные частицы, масс-спектрометрический анализ.

В данной работе проведено исследование состава и структуры композиционных частиц полученных методом PGSS (Particle from Gas Saturated Solution – частицы полученные из газонасыщенных растворов). Температуры плавления частиц определялись методом термогравиметрического анализа. Обнаружено смещение температуры плавления композиционных частиц относительно температур плавления чистых компонентов. Структуры частиц определялись методом рентгенографического анализа. Исследованы составы композиционных частиц ибупрофен/ПЭГ 4000 методами хромато-масс-спектрометрии с электронной ионизацией для определения содержания ибупрофена, а также масс-спектрометрии матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (МАЛДИ) для определения содержания полиэтиленгликоля 4000(ПЭГ 4000).

Keywords: composition, structure, particle composition, mass-spectrometric analysis.

The composition and structure of composite particles obtained by PGSS (Particle from Gas Saturated Solution - particles produced from gas-saturated solutions) method were investigated. The melting temperature of the particles was determined by thermogravimetric analysis. The structures of the particles were determined by X-ray analysis. Investigated the composition of composite particles by gas chromatography-mass spectrometry for the determination of electron ionization ibuprofen content and mass spectrometry Matrix-assisted laser desorption / ionization (MALDI) for determining the content of polyethylene glycol 4000 (PEG 4000).

Введение

Одним из наиболее перспективных методов регулирования свойств фармацевтических субстанций является инкапсуляция, которую проводят с целью: предохранения неустойчивых лекарственных препаратов от воздействия вредных факторов внешней среды, обеспечения высвобождения лекарственных веществ в определенном участке желудочно-кишечного тракта, обеспечения пролонгированного действия лекарственного препарата, а именно, поддержания определенного уровня активного компонента в организме и его эффективное терапевтическое действие в течение длительного времени за счет замедленного высвобождения малых доз активного компонента [1]. На пролонгированное действие фармацевтической субстанции влияет структура и состав композиционных частиц. Одним из предлагаемых методов получения композиционных материалов является метод PGSS. В данном методе сверхкритический флюид растворяет в себе фармацевтическую субстанцию и абсорбирует в расплавленный полимер, образуя трех компонентный раствор. В процессе расширения раствора через канал микронных размеров понижается температура и давление потока. В результате чего понижается растворяющая способность СКФ, а температура падает ниже температуры плавления полимера, что вызывает осаждение фармацевтической субстанции за счет перенасыщения. Полимер осаждается за счет переохлаждения. Совместное осаждение двух и более веществ и позволяет получить

композиционный материал с заданными свойствами в зависимости от режимных и геометрических параметров.

Экспериментальные методы

Автором работы были получены композиционные частицы ибупрофен/ПЭГ 4000 и метилпарабен/ПЭГ 4000 методом PGSS в диапазоне давлений 10-30 МПа, температур 40-80 °С и диаметрах канала расширения 200-500 мкм [2].

В настоящей работе для исследования физико-химических свойств, структуры композиционных частиц применялись методы термогравиметрического анализа на приборе Perkin Elmer STA6000 и рентгенографический фазовый анализ (РФА) (СТО 01423659) на дифрактометре D8 ADVANCE фирмы Bruker. Для исследования состава композиционных частиц методом масс-спектрометрического анализа использовался хромато-масс-спектрометр DFS Thermo Electron Corporation (Германия). Энергия ионизирующих электронов составляла 70 эВ, температура источника ионов 220 °С. Использовалась капиллярная колонка ID-BPX5, длина: 60 м, диаметр: 0,32 мм. Газ носитель: гелий. Обработка масс-спектральных данных проводилась с использованием программы «Xcalibur». Проба исследуемого образца перед вводом в прибор разводилась в хроматографическом чистом этаноле. Условия получения хроматограммы: температура инжектора – 250 °С, деление потока (split) – 1:10; прогрев колонки осуществлялся в программном режиме: начальная температура – 120 °С (1 мин),

скорость нагрева 20 °С/мин, конечная температура – 280 °С (10 мин); поток газа-носителя через колонку – 2 мл/мин.; температура устройства коммуникации с масс-спектрометром – 280 °С; объем пробы – 0,1 мкл..

Масс-спектры МАЛДИ регистрировались на приборе Ultraflex III Bruker (Германия), оборудованном твердотельным лазером и время-пролетным анализатором масс. Ускоряющее напряжение 25 кВ. Образцы наносились на мишень Anchor Chip. В качестве матрицы применяли 2,5-дигидроксibenзойную кислоту (DHB) и п-нитроанилин (PNA). Для приготовления матриц использовали этанол. Нанесение образцов на мишень проводили методом «высушенных капель».

Результаты эксперимента

Для определения температуры плавления компонентов и композиционных частиц применялся метод термogrавиметрического анализа на приборе Perkin Elmer STA6000.

Результаты исследования представлены на рис.1.

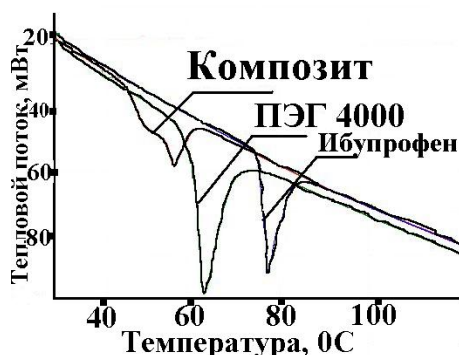


Рис. 1 - Результаты термogrавиметрического анализа

Как видно из рис. 1 температура плавления композиционной частицы имеет один пик, смещенный в сторону более низких температур относительно температур плавления чистых компонентов.

Для интерпретации смещения температуры плавления исследована структура композиционных частиц методом рентгенографического фазового анализа.

Результаты анализа изображены на рис. 2.

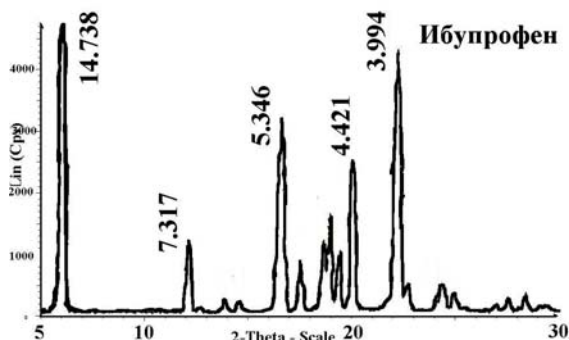


Рис. 2а - Рентгенографический фазовый анализ ибупрофена

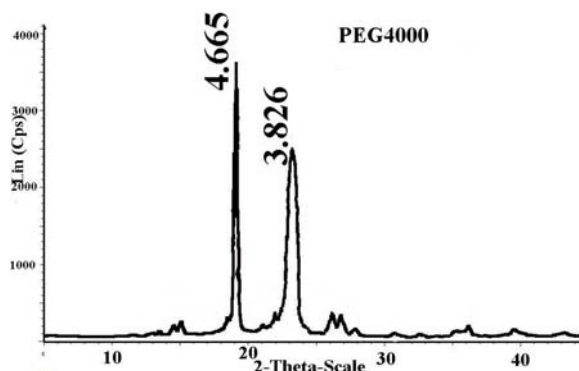


Рис. 2б - Рентгенографический фазовый анализ ПЭГ 4000

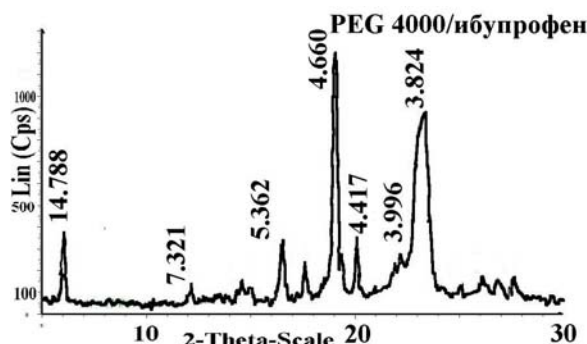


Рис. 2в - Рентгенографический фазовый анализ композита ибупрофен/ПЭГ 4000

Из полученных анализов можно увидеть то, что на рис. 2.а пик интенсивностью 3,994, соответствующий чистому ибупрофену наблюдается на рис. 2.в с меньшей интенсивностью, а все остальные пики сохраняют свое значение. Это говорит о том, что происходит встраивание отдельных молекул ибупрофена в монокристаллы ПЭГ 4000. В результате встраивания происходит изменение физико-химических свойств композиционного материала в отличие от механической смеси получаемых традиционными методами. Это и объясняет изменение температуры плавления композиционного материала относительно чистых компонентов.

Исследование состава композиционных частиц осуществляется методами масс-спектрометрического анализа.

В связи с сильно отличающимися физическими свойствами компонентов композиционных частиц одновременно идентифицировать не представляется возможным. ПЭГ 4000 представляет собой высокомолекулярный продукт, поэтому не представляется возможным исследовать его методом хромато-масс-спектрометрии с электронной ионизацией, так как материал не будет проходить через капиллярную колонку. Для решения данной проблемы была разработана методика, включающая в себя применение двух методик: хромато-масс-спектрометрия с электронной ионизацией для анализа содержания

ибупрофена и масс-спектрометрия матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (МАЛДИ) для анализа содержания ПЕГ 4000.

На первом этапе были получены масс-спектры отдельных компонентов ибупрофена и ПЕГ 4000. На рис.3 представлена хроматограмма ибупрофена в растворе этилового спирта.

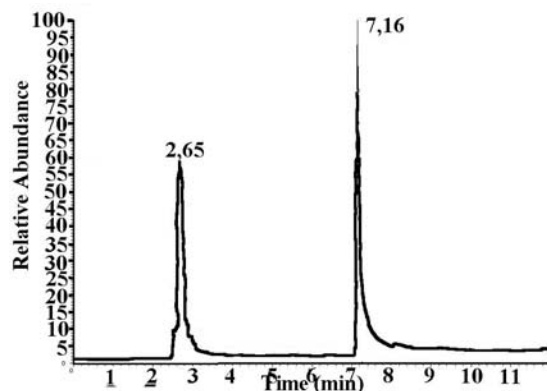


Рис. 3 - Хроматограмма ибупрофена в растворе этилового спирта

Из полученных данных видно, что ибупрофен легко может быть проанализирован этим методом. Этому соответствует совпадение масс-спектра полученного в хроматографическом пике с временем выхода 7,16 мин с масс-спектром компьютерного каталога масс-спектрометра. Пик в масс-спектре m/z 206 относится к молекулярному иону (M^+) молекулы ибупрофена. Хроматографический пик с временем выхода 2,65 относится к растворителю (этанолу).

Анализ ПЕГ 4000 в растворе этанола этим методом не дает никаких хроматографических пиков, из-за своей высокой молекулярной массы. Поэтому он был исследован методом МАЛДИ. На рис. 4 изображено молекулярно-массовое распределение ПЕГ 4000 в диапазоне m/z 3000-5000 а.е.м.

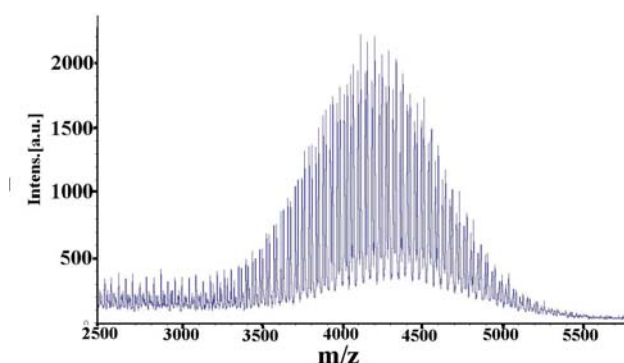


Рис. 4 - Молекулярно-массовое распределение ПЕГ 4000 в диапазоне m/z 3000-5000 а.е.м.

Метод МАЛДИ для ибупрофена не дает четких результатов. В масс-спектре присутствует мало интенсивный пик m/z 229, относящийся к иону $[M+Na]^+$. Других пиков свидетельствующих о наличии ибупрофена нет, вероятно это обусловлено ионно-молекулярными реакциями.

Таким образом, в качестве аналитических признаков при исследовании этих веществ были выбраны пик M^+ - иона m/z 206 для ибупрофена в методе хромато-масс-спектрометрии с электронной ионизацией и молекулярно-массовое распределение в диапазоне m/z 3000-5000 для ПЕГ 4000 в методе МАЛДИ.

На втором этапе аналогичные эксперименты были проведены для образцов композита. Масс-спектр МАЛДИ в диапазоне 3000-5000 полностью совпадает с масс-спектром ПЕГ 4000, что свидетельствует о его присутствии в композите. Также в масс-спектре МАЛДИ наблюдается мало интенсивный пик m/z 229, относящийся к иону $[M+Na]^+$ ибупрофена. Таким образом, данные метода МАЛДИ свидетельствует о присутствии в образце двух компонентов: ибупрофена и ПЕГ 4000. Эти экспериментальные данные могут быть использованы для качественной оценки наличия в образцах указанных выше компонентов. Известно, что количественный анализ методом МАЛДИ затруднен из-за многих параметров влияющих на образование ионов параметров [3]. В связи с этим количественный анализ компонентов в композите лучше всего осуществлять по содержанию в нем ибупрофена. В данной работе количественный анализ проводился путем сравнения площадей хроматографического пика известных концентраций ибупрофена с площадями, экспериментально найденными для образца композита [4].

Результаты расчетов содержания компонентов в композите приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Результаты расчетов содержания компонентов в композите

№	Давление насыщения, МПа	Температура насыщения, °C	Содержание ибупрофена, %	Содержание ПЕГ 4000, %
1	10	40	11	89
2	15		14	86
3	20		18	82
4	25		20	80
5	30		23	77

Увеличение концентрации ибупрофена в композите объясняется увеличением растворимости ибупрофена в СК CO_2 с увеличением давления при данной температуре [5]. Так как ибупрофен осаждается по RESS механизму за счет перенасыщения раствора.

Выводы

Образцы исследованы на изменение физико-химических свойств после процесса насыщения. Результаты показывают, что температура плавления композиционного материала изменяется относительно чистых веществ.

Разработана методика для исследования композиционных частиц на состав. Для этого было применены методы: хромато-масс-спектрометрия с

электронной ионизацией для анализа содержания ибупрофена и масс-спектрометрия матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (МАЛДИ) для анализа содержания ПЕГ 4000. Расчеты содержания каждого компонента в композите показали, что увеличение давления насыщения приводит к увеличению концентрации ибупрофена.

Благодарность

В данной работе исследование методом масс-спектрометрии выполнено на оборудовании ИОФХ им. А.Е. Арбузова Кнц РАН

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №12-08-31176 мол_а.

Литература

1. Гордиенко М.Г. Исследование и оптимизация процесса инкапсулирования лекарственного вещества в полимерную оболочку в аппарате псевдооживленного слоя / М.Г. Гордиенко, Ю.В. Маковская, А.О. Касимова, Н.В. Меньшутина // Вестник МИТХТ. – 2010., Т.5., №1.

2. Гильмутдинов И.И. Получение композиционных частиц ибупрофен-полиэтиленгликоль 4000, метилпарабен-полиэтиленгликоль 4000 и исследование их морфологии и дисперсности / И.И. Гильмутдинов, И.М. Гильмутдинов И.В. Кузнецова, А.Н. Сабирзянов // Вестник технологического университета. – 2013. - т.16, №13.- С.96-99.
3. А.Т. Лебедев. Масс-спектрометрия в органической химии, М.:Бином. Лаборатория знаний 2003. 493 С.
4. Зенкевич И. Г., Иоффе Б. В., Интерпретация масс-спектров органических соединений, Л., 1986
5. Кузнецова И.В. Описание растворимости ибупрофена с использованием уравнения состояния Пенга-Робинсона / И.В. Кузнецова, И.И. Гильмутдинов, И.М. Гильмутдинов, А.А. Мухамадиев, А.Н. Сабирзянов // Вестник технологического университета. – 2011. - т.14, №19.- С.7-11.

© **И. М. Гильмутдинов** – канд. техн. наук, асс. каф. теоретических основ теплотехники КНИТУ, gilmutdinov@kstu.ru; **И. И. Гильмутдинов** – асп. КНИТУ, ilnur1988@inbox.ru; **Р. З. Мусин** – сотр. ИОФХ им. А.Е. Арбузова Кнц РАН, musin@iopc.ru; **И.В. Кузнецова** – асс. каф. теоретических основ теплотехники КНИТУ, Irina301086@rambler.ru; **А. Н. Сабирзянов** – д-р техн. наук, проф. каф. теоретических основ теплотехники КНИТУ, sabirz@kstu.ru.