

Синтез и характеристика пустых полиэтилцианоакрилатных нанокапсул

Synthesis and characterization of hollow polyethyl cyanoacrylate nanocapsules

Жапарова Л.Ж.¹, Тажбаев Е.М.¹, Буркеев Е.М.¹, Али С.И.², Ван Херк А.М.²

¹Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова (e-mail: tazhbaev@mail.ru);

²Эйнховенский технологический университет, Эйнховен, Нидерланды

Макалада бос полимерлі нанокапсулаларды кері эмульсияда алудың мүмкіндіктері келтірілген. Сонымен қатар бұған дейін әр түрлі мақсатта инверсиялы миниэмульсияларда полиалкилцианоакрилатты капсулаларды синтездеу жұмыстарына қысқаша шолу жасалған. Анионды полимерлену әдісімен су-май фазаларының бөліну бетінде миниэмульсияда бос полиэтилцианоакрилатты нанокапсулалар синтезделді. Алынған полимерлі нанокапсулаларды дәрімен толтыруға пайдалануға болады.

The possibilities of preparation of hollow polymeric nanocapsules in the inverse emulsion are shown in this article. Also the works on synthesis of polyalkyl cyanoacrylate capsules in inverse miniemulsions for different purposes are briefly reviewed. Hollow capsules of polyethyl cyanoacrylate have been successfully synthesized by anionic polymerization in water-in-oil interface in miniemulsion. Obtained polymeric nanocapsules can be used for loading them with drugs.

В настоящее время существуют различные методы приготовления пустых структур для различных целей [1–14]. Пустые микро- и нанокапсулы играют немаловажную роль и в фармацевтическом производстве. Капсулирование лекарств в пустые полимерные нанокапсулы дает специальные возможности, такие как защита лекарства от разложения в биологической среде, скрывание неприятного вкуса лекарства, более того, возможно осуществление контролируемого высвобождения лекарственного вещества через полупроницаемую и/или стимул-чувствительную (термо- и/или pH-чувствительную) мембрану или обеспечение высвобождения биологически активного вещества созданием биодegradуемой оболочки.

Используются различные методы для получения нанокапсул: например, нанесение одного слоя на другой в случае липосом и везикул [1–5]; метод «жертвенного» ядра, при котором ядро капсулы удаляют после образования плотной, стабильной оболочки [1]; межфазная полимеризация или поликонденсация в миниэмульсиях [1, 6–14] и другие [1]. Один из наиболее эффективных способов синтеза пустых или наполненных полимерных капсул — проведение полимеризации на поверхности соприкосновения фаз вода в масле (в/м) или масло в воде (м/в). Этот метод позволяет получить нанокапсулы, содержащие жидкое ядро, в одну стадию, с хорошими характеристиками.

В качестве полимера для синтеза пустых капсул могут быть использованы как природные, так и синтетические высокомолекулярные соединения. Список синтетических мономеров и полимеров, допущенных к применению в медицине, ограничен. Среди них наиболее широко используемыми являются поливинилпирролидон, поливинилкапролактан, полиалкилцианоакрилаты, а также полимеры молочной и гликолевой кислот и их сополимеры. Важность и потенциал использования полиалкилцианоакрилатов в качестве полимерных наночастиц и нанокапсул по доставке лекарств уже доказаны многими авторами [6–12]. Благодаря высокой скорости полимеризации алкилцианоакрилаты могут служить многообещающими мономерами для использования их в этих целях. Лекарства или другие вещества (краски, чернила, косметические средства и т.д.) могут быть успешно инкапсулированы в полиалкилцианоакрилатные нанокапсулы, так как они образуют полимерный резервуар с хорошей морфологией, т.е. стабильной и твердой оболочкой. В данной работе в качестве мономера выбран этилцианоакрилат (ЭЦА).

Схема получения нанокапсул методом межфазной полимеризации в инверсионных миниэмульсиях показана на рисунке 1.

Некоторые примеры получения полимерных нанокапсул в миниэмульсиях с использованием подобного метода приведены на рисунке 2 [10, 14].

Цель настоящей работы — синтез пустых капсул полиэтилцианоакрилата (ПЭЦА).

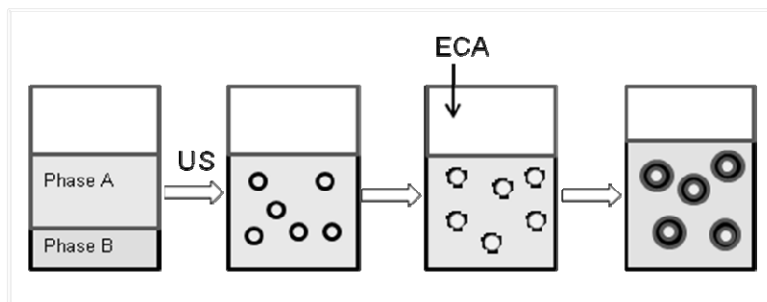


Рис. 1. Упрощенная схема принципа полимеризации в инверсионных миниэмульсиях: А — органическая фаза; В — водная фаза

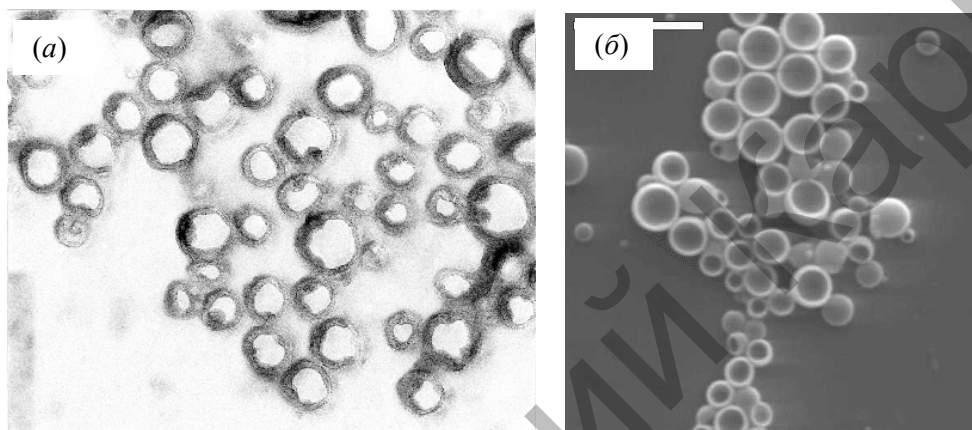


Рис. 2. Нанокapsулы, полученные методом межфазной полимеризации [10, 14]: а — замороженный ТЭМ; б — СЭМ

Экспериментальная часть

Материалы. Этилцианоакрилат, циклогексан, Твин 80 и Спен 80 были предоставлены Sigma Aldrich (Германия) и использованы сразу, без предварительной очистки.

Приготовление ПЭЦА нанокapsул. Инверсионную полимеризацию ЭЦА в миниэмульсии проводили по методике, схожей с приведенной в работе [7]. Органическую фазу, состоящую из 76 г циклогексана и смеси (Твин 80 : Спен 80 = 1:1, в целом 10 % от массы органической фазы), добавляли на 20 г воды, и эту смесь интенсивно перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем макроэмульсию подвергали ультразвуку в течение 20 мин (по 2 мин с перерывами и 10 мин без перерыва) при амплитуде 50 % с режимом (5 с — УЗ, 10 с — пауза). В течение этого процесса систему охлаждали льдом. Затем, отобрав из этой миниэмульсии 10 мл, по каплям добавляли рассчитанное количество ЭЦА при постоянном перемешивании (600 об/мин). После 4-х часов полимеризации ПЭЦА капсулы отделяли от органической фазы центрифугированием при 14000 об/мин в течение 1ч., промывали и диспергировали в воде. Эту стадию повторяли 3 раза.

Характеристика ПЭЦА нанокapsул

Гель-проникающая хроматография

Молекулярная масса синтезированного полимера измерена на приборе Waters 410 differential refractometer and a Waters 486 UV-detector (УФ-детектор) ($\lambda = 254$ нм).

Трансмиссионная электронная микроскопия

Полученные капсулы были охарактеризованы методом трансмиссионной электронной микроскопии на микроскопе Philips TEM (CM 12) при температуре -170 °С.

Результаты и их обсуждение

Впервые метод межфазной полимеризации в инверсионной микроэмульсии для приготовления полиалкилцианоакрилатных наночастиц был внедрен Gasco и Trotta более 20 лет назад [8]. Позднее авторами работы [7] было показано, что с помощью полимеризации алкилцианоакрилатов на меж-

фазной поверхности вода-масло можно получить стабильные и плотные по структуре нанокапсулы. Так, по модифицированной методике авторами работы [7] синтезированы полибутилцианоакрилатные нанокапсулы, содержащие молекулы ДНК, а также ими исследовано влияние на физико-химические характеристики (толщину оболочки, размер капсул, морфологию, молекулярную массу полимера и эффективность капсулирования) формирующихся нанокапсул таких параметров, как pH среды, концентрация мономера, природа поверхностно-активного вещества и среды. Watnasirichaikul с сотрудниками получили нанокапсулы ПЭЦА, наполненные инсулином, в микроэмульсии [9]. Также авторам работы [10] удалось получить полибутилцианоакрилатные нанокапсулы, иммобилизованные индометацином, и включить их в состав геля, таким образом улучшив трансдермальную доставку лекарства. Интересные результаты получены M.Fresta с сотрудниками [11] при инкапсулировании противосудорожных препаратов, где в качестве органической фазы использована смесь Miglyol 812 и органических растворителей (этанола, ацетона или ацетонитрила). В этом случае ими установлено, что присутствие этанола приводит к образованию как нанокапсул, так и твердых наночастиц ПЭЦА с размерами, варьирующими в интервале 100–400 нм. Li G. с сотрудниками методом межфазной полимеризации получены микрокапсулы, состоящие из диакрилата трипропиленгликоля и содержащие краску [12]. Ими исследован характер высвобождения краски из полимерной оболочки и найдено, что скорость высвобождения краски может быть отрегулирована с помощью УФ-света.

Авторами работы [13] получены пустые нанореакторы полимочевины, политиомочевины и полиуретана методом межфазной поликонденсации в инверсионной миниэмульсии. В этом случае также наблюдалось образование твердых наночастиц или нанокапсул в зависимости от условий процесса. При этом показано, что формирование нанокапсул со стенками довольно широкой толщины предпочтительнее, так как в ином случае следует ожидать образования твердых частиц в результате коагуляции капсул при обработке ультразвуком [13]. Также показана возможность использования синтезированных ими нанореакторов в качестве резервуара для различных веществ, в том числе и лекарственных препаратов.

Так как нанокапсула, полученная межфазной полимеризацией в инверсионной эмульсии, состоит из гидрофильного ядра и гидрофобной оболочки, этот метод может быть наиболее эффективным при капсулировании водорастворимых веществ, в частности, гидрохлоридов лекарственных препаратов. Эффективность капсулирования различных водорастворимых веществ в полиалкилцианоакрилатные нанокапсулы зависит от молекулярной массы капсулируемого соединения. В работе [14] показано, что с увеличением молекулярной массы капсулируемого вещества эффективность включения возрастает. Так, при получении нанокапсул, иммобилизованных модельным веществом — изоцианатом флуоресцеина, соединенного с декстраном-10, эффективность капсулирования составила 55 %, тогда как использование изоцианата флуоресцеина, соединенного с декстраном-70, повысило эффективность включения до 90 %.

В работе [15] исследована зависимость эффективности включения вещества в структуру капсул от времени добавления модельного соединения в полимеризационную среду. Так, Grangier с сотрудниками найдено, что для гормоно-высвобождающего фактора оптимальным является добавление его в реакционную среду через 15–30 мин после начала полимеризации. Однако при использовании изобутилцианоакрилата в качестве мономера это время увеличивается до 5 часов [15]. Также ими показано, что добавлением этого вещества до начала полимеризации можно достичь высокой степени включения (90 %) [15]. Однако при этом часть лекарства может израсходоваться в начале реакции, сыграв роль инициатора, что неэффективно, так как может негативно отразиться на биологической активности лекарства или привести к ее полной потере.

Нами синтезированы пустые нанокапсулы ПЭЦА анионной полимеризацией в инверсионной миниэмульсии на поверхности фаз вода-масло. На рисунке 3 приведены ТЭМ снимки полученных ПЭЦА нанокапсул после промывки и диспергирования частиц в водной среде.

Промывание водой образовавшихся наноструктур является необходимым условием для использования полученных капсул в медицинских целях, так как присутствие остатков органического растворителя (циклогексана) нежелательно.

Молекулярная масса полученных нанокапсул полиэтилцианоакрилата составила около 600 (596), что соответствует приблизительно 4 звеньям мономера. Образование полимера относительно малой молекулярной массы вполне объяснимо, так как скорость процесса высокая вследствие высокого значения pH среды (7,4), что приводит к образованию коротких олигомерных цепей.

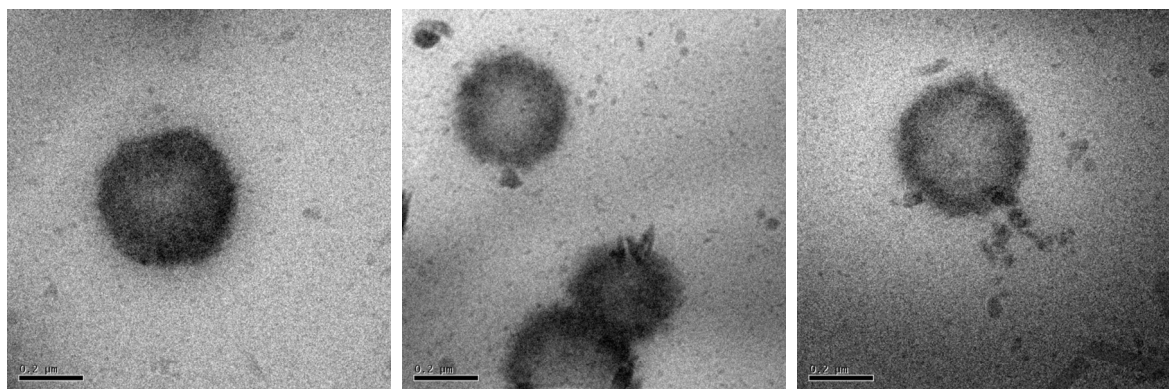


Рис. 3. ТЭМ снимки пустых нанокapsул ПЭЦА

Одной из важнейших характеристик при синтезе нанокapsул является толщина оболочки капсулы, так как толщина стенки нанокapsул и деградирующая способность полимера определяют характер и скорость высвобождения капсулированного соединения. Из приведенных ТЭМ снимков видно, что полученные нанокapsулы имеют правильную сферическую форму и оболочку средней толщины.

Средний размер нанокapsул составил 300–400 нм. Полученные нанокapsулы, ядром которых является вода, дают возможность в дальнейшем осуществить капсулирование водорастворимых соединений (например, лекарств, ДНК и т.п. вещества).

Таким образом, методом межфазной полимеризации в инверсионной миниэмульсии синтезированы пустые нанокapsулы ПЭЦА, которые могут быть использованы, главным образом, для наполнения их лекарством.

References

1. Caruso F. Hollow Capsule Processing through Colloidal Templating and Self-Assembly // *Chem. Eur. J.* — 2000. — Vol. 6. № 3. — P. 413–419.
2. Fujimoto K., Toyoda T., Fukui Y. Preparation of bionanocapsules by the layer-by-layer deposition of polypeptides onto a liposome // *Macromolecules.* — 2007. — Vol. 40. — P. 5122–5128.
3. Kępczynski M., Lewandowska J., Romek M., Zapotoczny S., Ganachaud F., Nowakowska M. Silicone nanocapsules templated inside the membranes of cationic vesicles // *Langmuir.* — 2007. — Vol. 23. — P. 7314–7320.
4. Kępczynski M., Ganachaud F., Hemery P. Silicone nanocapsules from cationic vesicle templates // *Adv. Mater.* — 2004. — Vol. 16. — № 20. — P. 1861–1863.
5. Fukui Y., Fujimoto K. The preparation of sugar polymer-coated by the layer-by-layer deposition on the liposome // *Langmuir*, XXX American Chemical Society. — 2009. — XXX (XX). — P. 234.
6. Arias J.L., Gallardo V., Gómez-Lopera S.A., Plaza R.C., Delgado A.V. Synthesis and characterization of poly(ethyl-2-cyanoacrylate) nanoparticles with a magnetic core // *J. Controlled Release.* — 2001. — Vol. 77. — P. 309–321.
7. Musyanovich A., Landfester K. Synthesis of polybutylcyanoacrylate nanocapsules by interfacial polymerization in miniemulsions for the delivery of DNA molecules // *Prog. Colloid. Polym. Sci.* — 2008. — Vol. 134. — P. 120–127.
8. Gasco M.R., Trotta M. Nanoparticles from microemulsions // *Int. J. Pharm.* — 1986. — № 2. — P. 251–258.
9. Watanasirichaiikul S., Davies N.M., Rades T., Tucker I.G. Preparation of biodegradable insulin nanocapsules from biocompatible microemulsions // *Pharmaceutical Research.* — 2000. — Vol. 17. — № 6. — P. 684–689.
10. Miyazaki Sh., Takahashi A., Kubo W. Poly-n-butylcyanoacrylate (PNBCA) nanocapsules as a carrier for NSAIDs: in vitro release and in vivo skin penetration // *J. Pharm. Pharmacol.* — 2003. — № 4. — P. 34–39.
11. Fresta M., Cavallaro G., Giammona G., Wehrli E., Puglisi G. Preparation and characterization of polyethyl-2-cyanoacrylate nanocapsules containing antiepileptic drugs // *Biomaterials.* — 1996. — № 17. — P. 751–758.
12. Li G., Guo J., Wang X., Wei J. Microencapsulation of a functional dye and its UV-crosslinking controlled releasing behavior // *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* — Vol. 47. — 2009. — P. 3630–3639.
13. Crespy D., Stark M., Hoffmann-Richter C., Ziener U., Landfester K. Polymeric nanoreactors for hydrophilic reagents synthesized by interfacial polycondensation on miniemulsion droplets // *Macromolecules.* — 2007. — Vol. 40. — P. 3122–3135.
14. Pitaksuteepong T., Davies N.M., Tucker I.G., et al. Factors influencing the entrapment of hydrophilic compounds in nanocapsules prepared by interfacial polymerization of water-in-oil microemulsions // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* — 2002. — № 53. — P. 335–342.
15. Grangier J.L., Pyugrenier M., Gautier J.C., et al. Nanoparticles as carriers for growth hormone releasing factor // *J. Control Release.* — 1991. — Vol. 15. — P. 3–13.