4. *Петренко О. В.* Синтез та дослідження подвійних фосфатів лужних металів та нікелю і кобальту (II) : Дис. канд. хім. наук: 02.00.01. – Київ, 1997. – 180 с.
5. *Лаврик Р. В.* Синтез та дослідження подвійних фосфатів лужних та 3d-металів (Mn, Co, Ni) : Дис. канд. хім. наук: 02.00.01. – Київ, 2003. – 176 с.
6. *Пешкова В. М., Савостина В. М.* Аналитическая химия. – Москва: Наука, 1966. – 204 с.
7. *Гиллебранд В. Ф., Лендель Г. Е., Брайт Г. А.* Практическое руководство по неорганическому анализу. – Москва: Наука, 1960. – 1111 с.
8. *Dutreilh M., Chevalier C., El-Ghozzi M., Avignant D., Montel J. M.* Synthesis and crystal structure of a new lithium nickel fluorophosphate Li2[NiF(PO4] with an ordered mixed anionic framework // Solid State Chem. – 1999. – **142**, No 1. – P. 1–5.
9. *Boultif A., Louer D.* Powder pattern indexing with the dichotomy. Method // J. Appl. Crystallogr. – 2004. – **37**. – P. 724–731.
10. *Erragh F., Boukhari A., Holt E. M.* Lithium dicobalt tripolyphosphate and lithium dinickel tripolyphosphate // Acta Crystallogr. Section C. – 1996. – 52 (8). – P. 1867–1869.
11. *Sheldrick G. M.* SHELXS – **97**. – Univ. of Göttingen, Germany, 1997.
12. *Sheldrick G. M.* SHELXL – 97: Program for crystal structure refinement // Univ. Göttingen, Germany, 1997.

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

Надійшло до редакції 28.02.2007

УДК 541.64:678:02

© **2007**

Р. А. Рожнова, Н. А. Галатенко, Л. І. Замуліна, Л. Ю. Нечаєва, І. І. Гладир

Дослідження динаміки вивільнення нестероїдного протизапального лікарського препарату амізону з полімерних лікарських форм пролонгованої дії

(Представлено академіком НАН України Є. В. Лебедевим)

Studying the dynamic release of NSAID amizon from new polymeric medicinal forms on the base of segmented lactose-containing polyurethane elastomers is performed. It is shown that the intensity and the period of prolonged release of the drug depend on the nature of isocyanate, with which lactose was modified.

Створення більш досконалих форм вже відомих активних лікарських препаратів і розв'язання проблеми доставки цих препаратів безпосередньо в орган — мішень при одночасному регулюванні швидкості їх дії і терміну перебування в організмі є одним із кардинальніших завдань хіміків, які працюють в області полімерів медичного призначення.

Привертає увагу клас нестероїдних протизапальних лікарських препаратів (НПЗП), терапевтична активність яких пов'язана з запобіганням розвитку або зниженням інтенсивності запалення. На сьогодні розроблено близько 40 різних за хімічною структурою лікарських форм, які класифікуються як НПЗП. Основним показником до їх застосування є запальні процеси різного генезу. Деякі НПЗП (зокрема похідні ацетилсаліцилової

та пропіонової кислот) мають дозвіл до використання їх в якості безрецептурних лікарських форм. Це розширило сферу їх використання та лікування та профілактики тромбозів [1, 2].

Відомо, що більшість з цих препаратів викликають небажані побічні ефекти [1]. Тому велику увагу приділяють проблемі безпечного використання НПЗП, розробці нових лікарських форм, здатних пролонговано вивільняти лікарські препарати при використанні.

При розробці пролонгованих лікарських форм перед дослідниками, поставлено задачі, які полягають у підборі полімерного носія фізіологічно активної речовини, виборі способу іммобілізації, у вивченні умов, при яких пролонгована форма лікарського препарату має оптимальну фармакологічну дію.

Вивчення впливу хімічної структури полімерних носіїв і способу іммобілізації лікарських препаратів на їх ефективність при створенні пролонгованих форм НПЗП на основі здатних до біодеградації поліуретанів є лише одним з питань, які повинні розглянути вчені при розробці лікарських форм пролонгованої дії.

Враховуючи наведене вище, метою даної роботи були дослідження динаміки вивільнення НПЗП амізону з полімерних лікарських форм пролонгованої дії та оцінка впливу хімічної структури полімерного носія на перебіг цього процесу. Таким чином, нами було проведено іммобілізацію амізону на сегментованих поліуретанових еластомерах [5], які (як подовжувачі макроланцюга) містили 1,4-бутандіол (БД) і лактозовмісні мономери 4,4′-дифенілметандіуретанолактозу (4,4′-ДФМДУЛ) та 2,4;2,6-толуїлендіуретанолактозу (ТДУЛ), що взяті в різних мольних співвідношеннях:

Л3(2)-6А — БД : ДФМДУЛ = 1 : 3.

Л10(2)-6А — БД : 4,4′-ДФМДУЛ = 1 : 1.

Л10–6А — БД : ТДУЛ = 1 : 1.

Л4–6А — БД : ТДУЛ = 0 : 1.

Р13–6А — БД : ТДУЛ = 1 : 0.

Макродіізоціанат отримували на основі 2,4;2,6-толуїлендіізоціанату (ТДІ) і поліоксипропіленгліколю ПОПГ-1000 у співвідношенні 2 : 1.

Для виконання роботи був застосований фармакологічно чистий амізон виробництва ТОВ "Фармак" (Україна). Амізон-N-метил-4-бензилкарбамідопіридиній йодид ($C_{14}H_{15}N_2OI$) належить до класу протизапальних нестероїдних лікарських засобів [3]. Препарат малотоксичний, не проявляє мутагенної активності [4].

Іммобілізацію лікарської речовини проводили шляхом розчинення наважок амізону в 20%-му розчині полімеру в диметилформаміді (ДМФА) з подальшим виливанням розчину на тефлонові форми і сушкою в сушильній шафі при 70 °С протягом 48 год до постійної ваги. Кількість амізону в зразках становила 6% від маси полімерного носія, що не перевищувало його терапевтичної дози. Структурні формули отриманих полімерних лікарських форм наведено на рис. 1.

Для спостереження і кількісного визначення вивільненого амізону з полімерної лікарської форми в модельне середовище (фізіологічний розчин: 0,9% водний розчин NaCl) був застосований екстракційно-фотометричний метод [5].

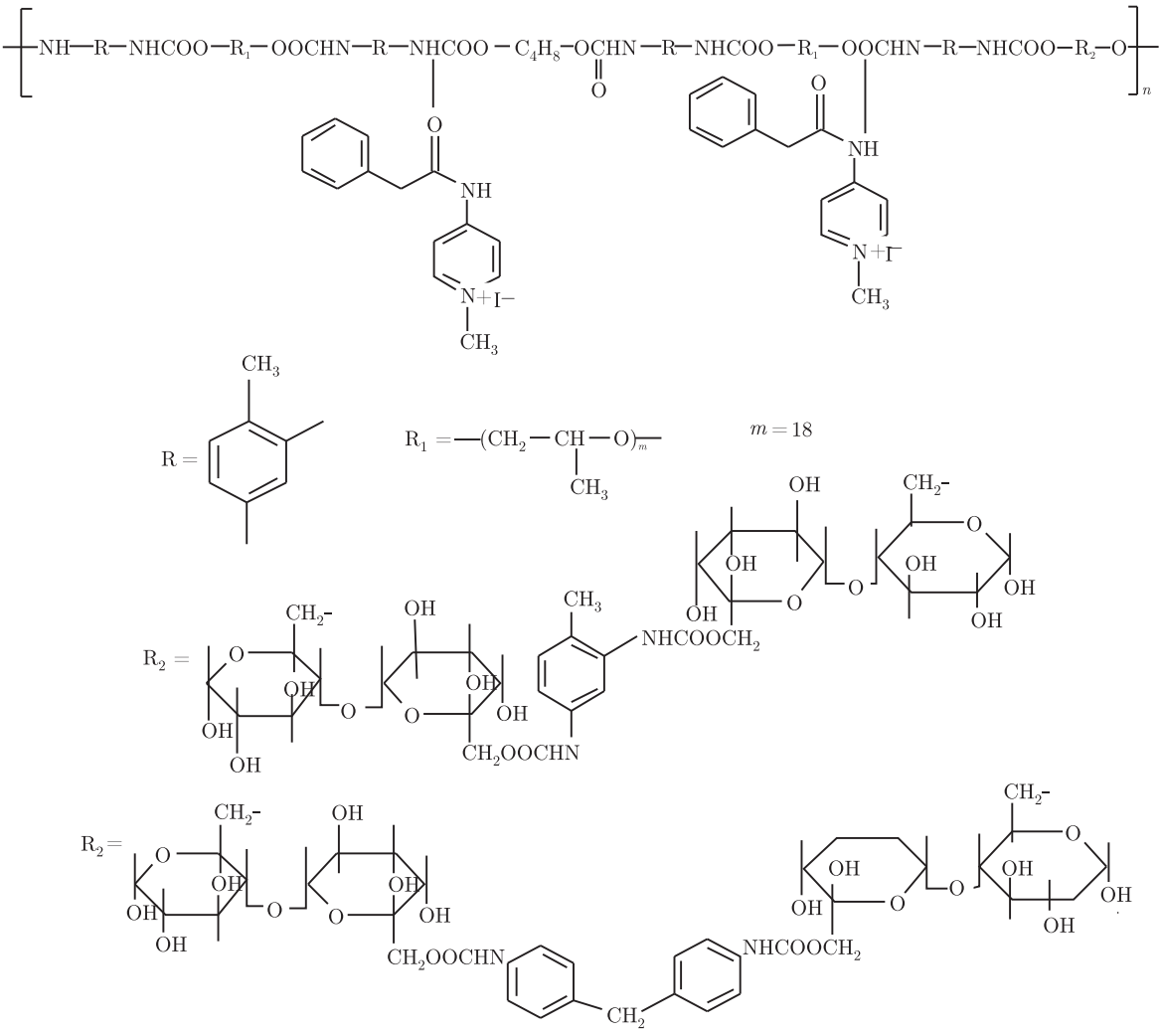

Рис. 1. Полімерні лікарські форми на основі сегментованих поліуретанових еластомерів з іммобілізованим НПЗП

По три зразки кожного полімеру поміщали в бюкси з притертими пробками, додавали 10 мл фізіологічного розчину, витримували в термостаті при 37 °С (маса полімерного носія $(0{,}5 \pm 0{,}0001)$ г, амізону — $(0{,}03 \pm 0{,}00001)$ г).

Спектри поглинання витяжок реєстрували на спектрофотометрі SPECORD M-40 в кюветах з товщиною шару 10 мм. Спектри витяжок збігаються зі спектром поглинання розчину чистого амізону і мають максимум при $\lambda = (267 \pm 1)$ нм.

Кількість амізону, який вийшов до фізіологічного розчину з досліджених композицій, визначали за такими формулами:

$$A(\text{г}) = \frac{C \cdot n \cdot V}{100},$$

$$A(\%) = \frac{\text{АМ(г)}}{m} \cdot 100\%,$$

де A(г) — кількість амізону, який вийшов у розчин, г; C — концентрація амізону в розчині,

визначена з калібрувального графіка, %; n — кількість розведень розчину в процесі аналізу (3–10 разів); V — об'єм розчину середовища, в якому проводилась інкубація одного зразка, мл; m — маса амізону введеного до зразків полімеру. $A(\%)$ — кількість амізону, який вийшов в розчин (%) від введеної кількості препарату.

Результати досліджень представлені в табл. 1–3.

Таблиця 1. Динаміка вивільнення амізону із зразків полімеру Р13-6А

Тривалість періоду експозиції в модельному середовищі, доба	Кількість вивільненого амізону, г	Кількість вивільненого амізону, %
1	0,00375	12,46
3	0,01075	35,71
4	0,01325	44,02
7	0,01675	55,65
8	0,01765	58,64
10	0,01850	61,46
11	0,01890	62,79
21	0,02050	68,11
23	0,020695	68,75
24	0,02079	69,07
27	0,020955	69,62
28	0,02101	69,80
30	0,0211	70,10
31	0,02116	70,30
34	0,02127	70,66
35	0,021305	70,78
37	0,02135	70,93
38	0,02138	71,03
41	0,02144	71,23
44	0,02148	71,36
51	0,021585	71,71
65	0,0217	72,09
72	0,02175	72,26
79	0,02178	72,36

Таблиця 2. Динаміка вивільнення амізону із зразків полімеру Л3(2)-6А та Л4-6А відповідно

Тривалість періоду експозиції в модельному середовищі, доба	Кількість вивільненого амізону, г	Кількість вивільненого амізону, %	Тривалість періоду експозиції в модельному середовищі, доба	Кількість вивільненого амізону, г	Кількість вивільненого амізону, %
1	0,01575	52,15	1	0,01675	54,56
3	0,02475	81,95	3	0,026	84,69
4	0,02775	91,89	4	0,028	91,21
7	0,02945	97,52	7	0,0295	96,09
8	0,02985	98,84	8	0,029705	96,76
10	0,030075	99,59	10	0,029855	97,25
11	0,03017	99,90	11	0,029915	97,44

Таблиця 3. Динаміка вивільнення амізону із зразків полімеру Л10-6А та Л10(2)-А6

Тривалість періоду експозиції в модельному середовищі, доба	Кількість вивільненого амізону, г	Кількість вивільненого амізону, %	Тривалість періоду експозиції в модельному середовищі, доба	Кількість вивільненого амізону, г	Кількість вивільненого амізону, %
1	0,0095	30,75	1	0,01025	32,03
3	0,01875	59,71	3	0,02375	74,22
4	0,02135	67,99	4	0,02675	83,59
7	0,02575	82,01	7	0,03005	93,91
8	0,026695	85,02	8	0,03068	95,88
10	0,027645	88,04	10	0,03123	97,69
11	0,02811	89,52			
14	0,02891	92,07			
15	0,02916	92,87			
17	0,029465	93,84			
24	0,030115	95,91			
38	0,03079	98,06			
45	0,03104	98,85			
52	0,03117	99,27			
59	0,03124	99,49			
66	0,031275	99,60			
73	0,031315	99,73			

Проведені дослідження показали, що наявність у структурі сегментованого поліуретанового еластомеру гідрофільної компоненти 4,4′-дифенілметандіуретанолактози призводить до збільшення кількості вивільненого в модельне середовище лікарського препарату з 72,36 до 99,90%, при цьому спостерігається скорочення періоду пролонгованого вивільнення лікарської речовини приблизно в 8 разів (з 79 діб до 10–11 діб). Необхідно відзначити, що найбільш інтенсивно амізон виходить на третю добу для полімерів складу Л4–6А, який не містить гліколевої компоненти і Л3(2)-6А, Л10(2)-6А, де за гідрофільну компоненту було використано лактозу, модифіковану ДФМДІ. Для зразків Р13–6А, який не містить лактози, і Л10–6А, до складу якого введена лактоза, модифікована ТДІ, спостерігається більш тривалий період пролонгованого вивільнення лікарського препарату (79 та 73 доби). Кількість амізону, який вийшов, 72,36 і 99,73 % відповідно. Отримані результати в ході виконання роботи пояснюються дослідженнями [5], які показали, що еластомери, модифіковані ДФМДУЛ, мають більш високий рівень вологопоглинання, ніж полімери, які містять в своїй структурі 2,4;2,6-толуїлендіуретанолактозу. Беручи до уваги іоногенну природу амізону, стає цілком зрозуміла залежність динаміки вивільнення препарату від вмісту і природи модифікованої лактози.

Таким чином, введення гідрофільної компоненти до складу сегментованих поліуретанових еластомерів призводить до проходження більш інтенсивного процесу вивільнення лікарської речовини в модельне середовище, причому період пролонгованого вивільнення залежить від природи ізоціанату, яким модифіковано лактозу. Варіювання співвідношень лактозовмісного фрагмента та гліколевої компоненти при синтезі полімерних носіїв надасть змогу регулювати період пролонгованого вивільнення лікарських препаратів у місце тканинного ушкодження.

1. *Насонов Е. Л.* Ингибиторы циклооксигеназы-2: Современная концепция // Терапевт. архив. – 1999. – **71**, № 11. – С. 54–57.
2. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. – Москва: Новая Волна, 2005. – 1200 с.
3. *Фролов А. Ф., Фролов В. М., Бухтиарова Т. А., Даниленко В. Ф.* Клинические аспекты применения амизона // Укр. мед. часопис. – 2004. – № 1, вип. 39. – С. 69–74.
4. *Кравчук А. П., Максимов Ю. Н., Григорьева Т. И.* Исследование мутагенной активности препарата амизон // Сучасні проблеми токсикології. – 2003. – № 2. – С. 54–58.
5. *Рожнова Р. А., Галатенко Н. А., Замуліна Л. І., Гладир І. І.* Синтез нових сегментованих лактозовмісних поліуретанових еластомерів. Фізико-механічні та фізико-хімічні дослідження // Полімер. технологія. – 2005. – № 5. – С. 96–100.
6. *Коренман И. М.* Экстракция в анализе органических веществ. – Москва: Химия, 1977. – С. 175–187.

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, Київ

Надійшло до редакції 13.03.2007