

ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМУ

О.В.Ільченко, О.С.Азаров, Р.А.Мусін, Е.В.Столярчук

Інститут хімії поверхні НАН України, Вінницький державний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Ключові слова

Силлард П
Полісорб
Ліки пролонгованої дії

Резюме

Наведено дані стосовно можливості створення лікарських препаратів із змінною фармакокінетикою, одержані кон'югацією лікарських речовин з поверхнею високодисперсного кремнезему. Метод кон'югації є нехімічним та дозволяє досягти значень максимальної питомої сорбції до 200-800 мкмоль/г.

Вступ

Відомо, що значна кількість лікарських засобів має досить вузький діапазон терапевтичної дії. Перевищення верхньої межі призводить до появи побічної дії ліків на організм, що пов'язано з токсичним ефектом, зниження концентрації препарату в крові нижче мінімального рівня веде до зникнення терапевтичної дії. В зв'язку з цим є актуальним створення лікарських форм пролонгованої дії, фармакокінетика яких характеризується відсутністю різкого піку після введення препарату та повільним зниженням концентрації препарату в крові [Голиков с соавт., 1989]. Одним з шляхів вирішення цієї проблеми є здійснення кон'югації лікарської речовини з матрицею, повільне відщеплювання від якої препарату й забезпечує досягнення необхідних фармакокінетичних характеристик. Для зниження маси та об'єму готової лікарської форми необхідно, щоб кількість ліків, що привито на одиницю маси носія була максимальною. Подібні кон'югати, до складу яких входять дезінфектанти або антисептики, знаходять застосування для знезаражування раневої поверхні. Як один з можливих носіїв може бути використаний високодисперсний кремнезем [Луцюк с соавт., 1993].

Важливе значення має вибір метода іммобілізації речовини на матриці. Адже поширені в наш час методи іммобілізації – хемосорбція та безпосередня адсорбція – або не дозволяють досягти достатньо високої щільності іммобілізації, або потребують складного обладнання та пов'язані із зміною хімічної структури речовини, що іммобілізується, призводять до появи помітної кількості небажаних домішок.

Нами розроблено методику іммобілізації, що дозволяє значно збільшити кількість лікарської речовини, що прищеплюється на поверхні носія. При цьому лікарська речовина попередньо солюбілізується у розчині за допомогою поверхнево-активної речовини (ПАР), яка є біологічно нешкідливою, та має високу спорідненість до поверхні носія (дисперсного кремнезему).

Матеріали та методи

Як носій лікарської речовини використано аеросил А-300 (сировина для виробництва ентеросорбента "Силлард"). Лікарськими засобами, що іммобілізувалися на його поверхні, а також модельними речовинами були атропін, скополамін, хінідин, холестерин, парацетамол, фуросемід, преднізон, фенобарбітал, ментол, токоферол, рибофлавін. Для солюбілізації цих речовин використовували ТВІН 20, цетавлон, альбумін.

Технологія солюбілізації залежала від властивостей конкретної речовини. Так, солюбілізація скополаміну проводилася в воді повільним додаванням 6% розчину альбуміну (рН=11,5) до 8% розчину скополаміна гідрохлориду при енергійному перемішуванні.

Таблиця 1. Максимальна питома сорбція різних лікарських речовин на поверхні дисперсного кремнезему за умов солюбілізації різними ПАР.

| Речовина | Максимальна питома сорбція (мкмоль/г) | | |
|--------------|---------------------------------------|----------------|----------------|
| | у відсутності ПАР | ПАР – альбумін | ПАР – цетавлон |
| Атропін | 160±24 | 740±43 | 360±46 |
| Скополамін | 120±18 | 490±41 | 270±23 |
| Хінідин | 280±38 | 1190±56 | 810±47 |
| Холестерин | 0 | 220±19 | 160±28 |
| Парацетамол | 46±8 | 210±46 | 120±13 |
| Фуросемід | 42±14 | 120±27 | 780±12 |
| Преднізон | 12±2 | 160±22 | 140±19 |
| Фенобарбітал | 52±7 | 210±15 | 110±14 |
| Ментол | 0 | 350±62 | 200±17 |
| Токоферол | 0 | 520±36 | 290±27 |
| Рибофлавін | 18±2 | 140±14 | 75±8 |

У випадку холестерина (модельна речовина, що взагалі не розчиняється у воді, та не сорбується на кремнеземі з розчинів у органічних розчинниках) солюбілізація здійснювалась енергійним перемішуванням 2% водного розчину ТВІН 20 з 5% розчином холестерина у гексані при поступовому підвищенні температури (для видалення органічного розчинника).

В усіх випадках солюбілізат являє собою непрозору рідину молочно-білого кольору (жовтого для рибофлавіна), яка не розшаровується при центрифугуванні при 3000 об/хв на протязі 10 хвилин.

До одержаних солюбілізатів додавалася наважка дисперсного кремнезему. Після 10 хвилин перемішування розчинник видалявся центрифугуванням. Величина питомої адсорбції визначалася за різницею концентрації речовини в солюбілізаті до та після адсорбування.

Визначення питомої адсорбції речовин, що досліджувалися, на дисперсному кремнеземі проводилося з насичених розчинів їх розчинних солей додаванням фіксованої кількості аеросилу А-300 та перемішуванням на протязі 10 хвилин. Після цього сорбент видалявся центрифугуванням. За різницею концентрацій речовини в розчині до та після сорбування обраховувалась кількість речовини, що приєдналася до сорбента. Кількісні обрахунки проводилися на основі чотирьох паралельних дослідів.

Результати. Обговорення

Продемонстровано принципіальну можливість використання метода кон'югації органічних речовин, в тому числі лікарських, на поверхні носія шляхом їх включення у склад міцел з ПАР, які мають високу спорідненість до матеріа-

ла носія. Одержані кон'югати придатні для подальшого використання в клінічній практиці, відповідають вимогам, що висуваються до пролонгованих форм лікарських засобів та позбавлені деяких вад вихідних лікарських речовин.

Порівнювалася максимальна питома сорбція на поверхні сорбента лікарських речовин та модельних речовин як за

умов безпосередньої сорбції з водних розчинів, так й за умов сорбції з розчинів у складі комплексів з ПАР. Одержані результати наведено в таблиці 1. Очевидно, що сорбція органічних речовин на поверхні дисперсного кремнезему у складі комплексів з ПАР значно збільшує питому сорбцію, причому цей ефект більший для тих речовин, у яких значення безпосередньої сорбції є найменшим.

Література

Голиков С.Н., Гурьянов Г.А., Козлов В.К. Пути и способы пролонгирования действия лекарственных веществ (состояние вопроса и перспективы) // Фармакология и токсикология.- 1989.- Т.52, №2.- С.5-15.
 Медико-биологические свойства кремнезема /Луцок Н.Б., Чуйко А.А., Богомаз В.И. с соавт. //Кремнеземы в медицине и биологии /Под ред.А.А.-Чуйко.- Киев-Ставрополь, 1993.- С.89-97.

THE PREPARATION OF THE MEDICINES BASED ON THE DISPERSIVE SILICA

A.V.Il'chenko, A.S.Azarov, R.A.Musin, E.V.Stolyarchuk

Institute of Surface Chemistry, Ukraine National Academy of Science, Vinnitsa State Medical University n.a. N.Pirogov

Key Words

Sillard P
 Polysorbum
 Drugs with prolonged action

Summary

It was described the ability of the synthesis if the medicines with changed pharmacokinetics obtained by the conjugation of the drugs with the high-dispersive silica surface. The method of the conjugation is nonchemical and gives the maximal specific sorbtion up to 200-800 mcMol/g.

| № | Речовина | Сорбція, мг/г | Сорбція, мг/г | Сорбція, мг/г |
|----|-------------|---------------|---------------|---------------|
| 1 | Метформін | 10,7 | 30,7 | 3 |
| 2 | Діазепам | 7,1 | 12,8 | 3 |
| 3 | Лідокаїн | 4,4 | 11,4 | 8 |
| 4 | Аспірин | 0,8 | 10,8 | 0 |
| 5 | Вітамін В1 | 0,8 | 2,4 | 0 |
| 6 | Вітамін В2 | 0,8 | 2,4 | 0 |
| 7 | Вітамін В6 | 0,8 | 2,4 | 0 |
| 8 | Вітамін В12 | 0,8 | 2,4 | 0 |
| 9 | Вітамін С | 0,8 | 2,4 | 0 |
| 10 | Вітамін Е | 0,8 | 2,4 | 0 |
| 11 | Вітамін К | 0,8 | 2,4 | 0 |
| 12 | Вітамін Р | 0,8 | 2,4 | 0 |
| 13 | Вітамін РР | 0,8 | 2,4 | 0 |
| 14 | Вітамін РН | 0,8 | 2,4 | 0 |
| 15 | Вітамін РР | 0,8 | 2,4 | 0 |
| 16 | Вітамін РР | 0,8 | 2,4 | 0 |
| 17 | Вітамін РР | 0,8 | 2,4 | 0 |
| 18 | Вітамін РР | 0,8 | 2,4 | 0 |
| 19 | Вітамін РР | 0,8 | 2,4 | 0 |
| 20 | Вітамін РР | 0,8 | 2,4 | 0 |