

УДК 678.06:615.45

Е. О. БАТЫРБЕКОВ, Г. Е. ЖУСУПОВА, Л. Я. ЗАЗУЛЕВСКАЯ,
К. К. БАЙБУЛОВА, А. А. ЗАЙНЕЛОВА, А. Ж. БАЙТУХА, Б. А. ЖУБАНОВ

ИММОБИЛИЗАЦИЯ ЛИМОНИДИНА И РИФАМПИЦИНА НА ПОЛИВИНИЛСПИРТОВЫХ ПЛЕНКАХ

Проведена иммобилизация лекарственных препаратов лимонидина и рифампицина на полимерных пленках. Исследована динамика высвобождения препаратов из полимерных форм. Сделано заключение о возможности использования поливинилового спирта для пролонгирования действия изученных лекарственных препаратов.

Актуальным направлением современной химии медико-биологических полимеров является разработка новых лекарственных форм, обладающих пролонгированным лечебным действием. Это обусловлено тем, что большинство используемых в практической медицине лекарственных средств обладают кратковременным периодом фармакологического действия (в среднем – 2–4 часа). Между тем, успешная терапия многих заболеваний возможна лишь при условии поддержания равномерной концентрации лекарственного вещества в организме в течение более длительного времени [1,2].

Одним из путей решения этой задачи является применение принципиально новых лекарственных форм, полученных на основе высокомолекулярных соединений. Такие препараты будут обладать не только продолжительным лечебным действием, но и позволят вводить лекарственные вещества в организм по заданной программе, причем в ряде случаев непосредственно в орган-мишень. Эффективность полимерных препаратов в значительной степени зависит от строения и физико-химических свойств полимерной матрицы и химической структуры лекарственного вещества.

Перспективной лекарственной формой являются лечебные пленки, полученных на основе биосовместимых полимеров. Лечебные пленки, содержащие различные препараты уже широко применяются в стоматологии, офтальмологии, а также для лечения ран и ожогов. Пролонгированный эффект в таких пленках достигается путем иммобилизации местных анестетиков и антибиотиков на различных полимерных носителях. Основным преимуществом лекарственных пленок является возможность программирующей подачи лекарственного препарата путем регули-

рования макромолекулярной структуры и химической природы полимерной матрицы. Используя разнообразные приемы, удается в широких пределах менять физико-химические свойства матрицы и соответственно связанную с ними кинетику высвобождения лекарственного вещества [3–5].

Целью настоящей работы являлась разработка полимерных лекарственных форм с пролонгированным лечебным действием путем иммобилизации лекарственных препаратов лимонидина и рифампицина на полимерных пленках.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Лекарственные вещества: лимонидин в виде субстанции получен на кафедре органической химии и химии природных соединений химического факультета Казахского Национального университета им. аль-Фараби, рифампицин – 3-(4-метил-1-пиперазинил-иминометил)-рифамицин, использовали фармацевтической степени чистоты. Поливиниловый спирт (ПВС) с ММ 70 000 фирмы «Aldrich» (США) использовали без дополнительной очистки.

Полимерные пленки получали из соответствующих растворов полимера и лекарственного вещества путем испарения растворителя (воды). Для получения лечебных пленок навеску ПВС заливали дистиллированной водой и выдерживали на магнитной мешалке при температуре 80°–90°C до полного растворения. После получения гомогенного раствора и его охлаждения до комнатной температуры к нему добавляли рассчитанное количество субстанции лимонидина или рифампицина. После размешивания полученный раствор выливали на стеклянную подложку и сушили в боксе, установленном горизонтально по уровню, при комнатной температуре

Таблица. Параметры высвобождения лекарственных препаратов из ПВС-пленок

ЛВ	Нагрузка, мг/г	Время выхода 50%, час	Время максим. выхода , час.	Dx10 ⁻⁷ , см ² /с
Лимонидин	25	0,4	1,8	5,6
	50	0,6	2,1	5,1
	100	1,2	2,2	4,8
Рифампицин	25	2,1	6,8	3,7
	50	2,5	6,9	3,5
	100	3,1	6,2	3,1

до постоянной массы. Полученная лекарственная форма имела вид тонкой эластичной прозрачной пленки, из которой с помощью штампа вырезали стандартные диски диаметром 0,45-0,5 см или квадраты толщиной 0,2-0,5 мм. Расчет дозы лекарственного препарата осуществлялся из критерия минимальной дозы.

Высвобождение лекарственных препаратов из полимерных образцов исследовали методом УФ-спектроскопии в соответствии с методикой, описанной в [6]. Спектры регистрировали в кварцевых кюветах толщиной 1 см на спектрофотометре «Specord UV-VIS» (Япония).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время интенсивно развиваются исследования по разработке новых высокоеффективных лекарственных форм в виде пленок, предназначенных для доставки лекарственных веществ в организм через слизистую поверхность или кожу. В качестве полимерной основы в разработанных лекарственных пленках использован поливиниловый спирт. Этот полимер уже нашел широкое применение в медицине в качестве эмульгатора, загустителя и стабилизатора супспензий, пленкообразователя для капсул и таблеток, пролонгатора действия ряда лекарственных веществ, компонента мазевых основ. На основе 3%-ного раствора низкомолекулярного ПВС в изотоническом растворе хлорида натрия выпускается дезинтоксикационное средство «Полидез». Применяют 2,5-10% растворы ПВС для пролонгирования действия антибиотиков, применяемых в глазной практике. Широкое использование в медицине в качестве антисептика нашел препарат «Йодинол», содержащий в качестве основы ПВС [7,8].

Нами разработаны лечебные пленки на основе ПВС, содержащие различные дозы нового

оригинального биологически активного вещества лимонидина, выделенного из корней *Limonium gmelini*, а также антибиотика рифампицина, и исследовано влияние различных физико-химических факторов на процесс выхода препаратов в модельные среды. Лимонидин впервые разработан казахстанскими учеными на кафедре органической химии и химии природных соединений химического факультета Казахского Национального университета им. аль-Фараби [9].

Исследовано высвобождение препаратов в условиях *in vitro* с помощью метода УФ-спектроскопии. Показано, что лекарственные вещества, равномерно диспергированные в полимерной матрице, высвобождаются в модельные среды по механизму диффузии с уменьшением скорости. Процесс диффузии описывается законом Фика и происходит согласно кинетике первого порядка, т.е. количество вышедшего в единицу времени лекарства пропорционально его концентрации в полимере. На рисунке 1 приведена зависимость высвобождения лимонидина при различной нагрузке препарата. Показано, что препарат практически полностью диффундирует из ПВС-пленок в течение 1,5-2 часов, не претерпевая каких-либо изменений. С увеличением толщины пленки процесс диффузии препарата замедляется. Установлено, что увеличение нагрузки препарата приводит к замедлению скорости диффузии анестетика из пленки.

На рисунке 2 приведена зависимость высвобождения антибиотика рифампицина из ПВС-пленок при различной нагрузке препарата. Показано, что для антибиотика выход происходит медленнее, чем для местных анестетиков. Полное высвобождение для рифампицина наблюдается за 5-6 часов.

В таблице обобщены данные по выходу лекарственных препаратов из полимерных лечеб-

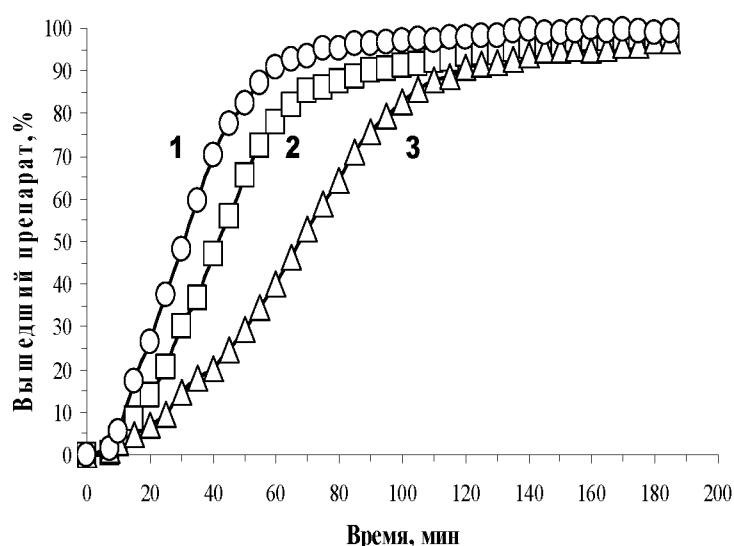


Рис. 1. Высвобождение лимонидина из ПВС-пленок при различной нагрузке лекарственного вещества: 25 мг/1 г ПВС (1), 50 мг/1 г ПВС (2), 100 мг/1 г ПВС (3)

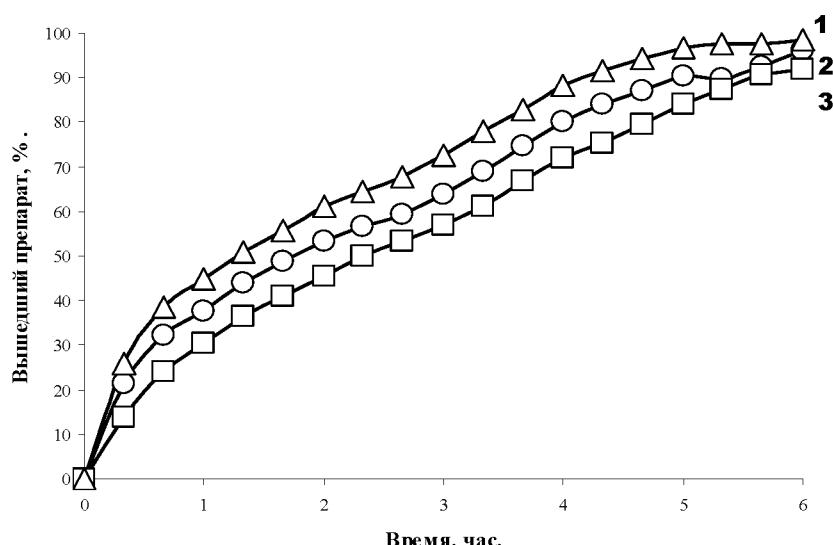


Рис. 2. Высвобождение рифампицина из ПВС-пленок при различной нагрузке лекарственного вещества: 25 мг/1 г ПВС (1), 50 мг/1 г ПВС (2), 100 мг/1 г ПВС (3)

ных пленок. Установлено, что процесс высвобождения препаратов из пленок в окружающую среду состоит из трех основных стадий: 1) сорбция воды полимерной пленкой и ее набухание; 2) диффузия препарата в пленке на границу раздела фаз полимерная система - окружающая среда; 3) диффузия препарата в объем растворителя.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности использования синтетического полимера поливинилового спирта для создания пленочных лекарственных форм биологически активного вещества лимонидина и ан-

тибиотика рифампицина. Установленные закономерности позволяют прогнозировать выход препаратов и создавать полимерные материалы с необходимой скоростью поступления лекарственных средств в организм.

ЛИТЕРАТУРА

- Батыrbеков Е.О., Исқаков Р.М., Ю В.К., Пралиев К.Д., Жубанов Б.А. Полимерные лекарственные формы местных анестетиков. Алматы: Принт-С, 2008. 163 с.
- Батыrbеков Е.О., Мошкевич С.А., Жубанов Б.А., Пралиев К.Д. Полимерные лекарственные препараты пролонгированного действия. –Алматы. КазгосИНИТИ. – 41 с.

3. Болдырев Д.Ю., Батырбеков Е.О., Кенжебаев А.М., Исаков Р.М., Ю В.К., Пратиев К.Д., Жубанов Б.А. Полимерные пленки и покрытия с пролонгированным анестезирующим действием // Химический журнал Казахстана. 2005. № 2. С.44-57.

4. Бейсебеков М.К., Токтабаева А.К., Жунусбекова Н.М., Абилов Ж.А., Ахмедова Ш.С. Иммобилизация рихлокайна на поливинилспиртовых гелях и пленках // Вестник КазГУ. Сер.хим.2000. № 2(19). С.90-96.

5. Исаков Р.М., Батырбеков Е.О., Рухина Л.Б., Жубанов Б.А. Физико-химические параметры, влияющие на высвобождение изониазида из полимерной системы // Известия МН-АН РК. Сер.хим. 1997. № 4. С.60-64.

6. Болдырев Д.Ю., Батырбеков Е.О., Джумагулова Ж.Х., Исаков Р.М., Жубанов Б.А. Диффузия новокаина из поливинилспиртовых пленок // Наука и техника Казахстана. 2003. № 1.С.43-47.

7. Aleyamma A.J., Sharma Ch.P. Polyvinyl Alcohol as a biomaterial // Blood compatible materials and devices. Ed. by Sharma Ch.P.& Szycher M. Technomic Publ.1991. P.123-130.

8. Алюшин М.Т. Полимеры и сополимеры винилацетата // Полимеры в фармации. П/р. Тенцовой А.И. и Алюшина М.Т.М.:Медицина.1985.С.39-49

9. Корулькина Л.М., Жусупова Г.Е., Шульц Э.Э., Абилов Ж.А., Чандри М.И. Биологически активные соединения *Limonium gmelini* и *Limonium Popovii* (*Plumbaginaceae*)// Химия прир. соед. 2004. № 5. С.383-387.

Резюме

Лимонидин және рифампицин дәрілік заттарын полимерлі қабыршаққа иммобилизациясы еткізілді. Полимерлі формадан дәрілік заттардың босау (шығу) динамикасы зерттелді. Дәрінің пролонгирлеу қасиетін зерттеуге поливинил спиртті қабыршақты қолдануға болатыны анықталды.

*Институт химических
наук им. А. Б. Бектурова МОН РК,
г. Алматы*

*Казахский Национальный университет
им. аль-Фараби,
г. Алматы*

*Казахский Государственный медицинский
институт им. С. Д. Асфендиярова,
г. Алматы*

Поступила 26.06.2008 г.