

УДК 615.214.032.014;541.64;542.91

## ПРОБЛЕМИ СТВОРЕННЯ КОМБІНОВАНИХ ІН'ЕКЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ВИКОРИСТАННЯМ БІОДЕГРАДАБЕЛЬНИХ ПОЛІМЕРІВ

Заярюк Н.Л.<sup>1</sup>, Лунін В.В.<sup>1</sup>, Кричковська А.М.<sup>1</sup>, Федорова О.В.<sup>1</sup>, Чернак О.М.<sup>2</sup>,  
Новіков В.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний університет „Львівська політехніка”,

<sup>2</sup>ТзОВ «Фарма Лайф»

E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua

В статті розглянуто можливі методи створення ін'екційних лікарських засобів пролонгованої дії з використанням біодеградабельних полімерів як допоміжних речовин. Було одержано дисперсні системи на основі відомих лікарських субстанцій різної фармакологічної дії та нових біологічно активних речовин, синтезованих на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка». Одержано водні розчини методом сольобілізації, розроблено комбінований ін'екційний лікарський засіб з використанням допоміжного розчинника, розглядається можливість створення ін'екційного лікарського засобу методом інкапсулювання.

**Ключевые слова:** ін'екційний лікарський засіб пролонгованої дії, біодеградабельний полімер, сольобілізація, інкапсулювання.

### ВСТУП

Сучасний розвиток синтетичної хімії визначив можливість направленої пошуку та розробки нових лікарських засобів (ЛЗ) та виробів медичного призначення. Завдяки цьому вітчизняна фармацевтична промисловість переживає період бурхливого розвитку й оновлення та потребує модернізації обладнання, процесів виробництва, стандартизації відповідно до міжнародних вимог GMP, упровадження та розробки нових субстанцій і лікарських форм (ЛФ). Прогрес цієї галузі також визначається застосуванням синтетичних полімерів як допоміжних речовин.

Важливою складовою успішної терапії хронічних захворювань є забезпечення безперервності лікувального процесу, що вирішується за допомогою ЛЗ пролонгованої дії. Зменшення кількості прийомів ЛЗ є зручним як для медичного персоналу в стаціонарах, так і для тих пацієнтів, які здійснюють лікування амбулаторно. Для створення в підшкірній клітковині (м'язовій тканині) депо лікарської речовини, з якого вона поступово вивільняється в кров, застосовують дом'язеві ін'екції та імпланти. Ін'екційні ЛЗ більш зручні у застосуванні, забезпечують точність дозування активної речовини та є менш травмуючими для пацієнтів порівняно з імплантами. Ін'екційні ЛЗ - це системи з рідким дисперсійним середовищем, які виготовляють як шляхом розчинення, так і

суспендування або емульгування діючих та допоміжних речовин у відповідному розчиннику або суміші розчинників.

Одним із шляхів вдосконалення традиційних ліків є створення комбінованих ЛЗ пролонгованої дії, які завдяки комплексу декількох діючих речовин створюють лікувальний ефект впливаючи на різні ланцюги патогенезу захворювання. Однак, існує велика кількість перспективних біологічно активних речовин (БАР), застосування яких у розчинах ускладнюється через їх фізико-хімічні властивості. Розробка ЛЗ пролонгованої дії потребує введення в рідку ЛФ малорозчинної речовини або одночасного введення комбінації декількох речовин, часто з різними фізико-хімічними властивостями.

Ця мета може бути реалізована шляхом використання синтетичних полімерів. Такі допоміжні речовини прийнято називати пролонгаторами, проте одночасно вони виконують роль носіїв, стабілізаторів, загусників, гелеутворювачів, солюбілізаторів тощо. Полімери для введення в склад ін'єкційного розчину повинні задовольняти ряду вимог: бути водорозчинними та поверхнево активними, що забезпечується наявністю гідрофільних та гідрофобних груп; не містити залишкових мономерів та інших низькомолекулярних сполук; бути олігомерами, а саме - молекулярна маса (М.м.) полімеру не повинна перевищувати 35-50 тис.; молекулярно-масовий розподіл полімеру не повинен бути широким; склад полімеру може впливати на фармакологічну активність ЛЗ, його токсичність, розчинність. Краще збереження біологічної активності вихідної сполуки забезпечують композиції, в яких полімер-носії зв'язані з діючими речовинами нековалентними зв'язками (водневими, гідрофільно-гідрофобними тощо).

#### **МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

Нами як біологічно активні сполуки використовувались відомі лікарські субстанції різної фармакологічної дії: левоміцетин, есулан, дисульфірам тощо, а також нові БАР, синтезовані на нашій кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету "Львівська політехніка", а саме: аміно- та сульфопохідні 4-гідрокси-3,5-ди-*трет.*-бутилфенолу та 1,4-нафтохінону, які мають біологічну активність. Вибір полімера визначався конкретним типом дисперсної системи рідкої ЛФ.

У роботі було розглянуто можливість одержання водних розчинів методом солюбілізації із застосуванням комплексоутворюючих полімерів неспецифічної дії, розчини яких пролонгують дію БАР: полівінілового спирту (ПВС) з М.м. 30000, полівінілпіролідону (ПНВП) з М.м. 10000 і 28000; неіоногенних поверхнево активних речовин (ПАР): поліетиленгліколів ПЕГ-400 та ПЕГ-5800, які, крім пролонгуючої дії, мають здатність покращувати розчинність, як самостійно, так і у комбінації. Для солюбілізації синтезованих нафтохінонів та дитіоліліденів використовували також водорозчинні поверхнево активні функціональні олігомери, отримані кополімеризацією вінілацетату (ВА), бутилакрилату (БАК), (1-трет-бутилперокси-1-метил)-ізопропілбензолу (МІП), малеїнового ангідриду (МАНГ), 2-трет-бутилперокси-2-метил-5-гексен-3-іну (ВЕП), вінілпіролідону (ВНВП), стиролу (СТ) та інших функціональних вінільних мономерів відповідно до методик,

розроблених на кафедрі органічної хімії Національного університету “Львівська політехніка” [1].

Солюбілізацію здійснювали змішуванням водних розчинів функціональних поверхнево-активних олігомерів з органічними розчинами БАР при кімнатній температурі та постійному перемішуванні протягом 1 год, при значенні рН в межах 6,5-7,5 до утворення стабільних водних емульсій. Вихідні концентрації розчинів полімерів були 0,05 г/мл, а розчинів досліджуваних нафтохінонів –1,5 – 2 %. Співвідношення компонентів процесу солюбілізації – 1:1 по об'єму. Розділення водної та органічної фази проводили шляхом відстоювання утворюваних емульсій в каліброваних бюретках. Чітка межа розділу фаз спостерігалась при концентраціях полімеру у водних розчинах, не нижчих за величину критичної концентрації утворення ними міцелоподібних структур. Перехід БАР у водну фазу підтверджували колоїдно-хімічними, спектроскопічними та мікробіологічними дослідженнями. Кількісне визначення вмісту БАР в солюбілізаті здійснювали декількома незалежними методами (наприклад, титруванням та УФ-спектроскопією). Була підтверджена можливість одержання солюбілізатів для багатьох БАР з ряду похідних 4-гідрокси-3,5-ди-*трет.*-бутилфенолу та 1,4-нафтохінону, наприклад, для 2-хлоро-3-(3,5-дитретбутил-4-гідрокси-феніл)-1,4-нафтохінону та полімеру ВА-ВЕП-МАНГ, для 2-[3,5-дитретбутил-4-окси-2,5-циклогександієніліден]-нафто-[2,3-d][1,3]-дитіол-4,9-діону та полімеру ВА-ВЕП-МАНГ. В деяких випадках спостерігалось підсилення біологічної активності. Так, кількісне визначення вмісту БАР аналітичними методами, солюбілізованої в водному розчині олігомеру, показало, що в процесі солюбілізації полімером НВП-ВА-МАНГ амінохлорнафтохінону з розчину в етилацетаті у водний шар перейшло 0,000242 г/мл, що складає близько 0,02%. При цьому на відмін від вихідного розчину з такою концентрацією БАР, солюбілізат проявляє виражену бактерицидну та фунгіцидну активності на культури бактерії *S.aureus*, *E.coli*, дріжджі *C.tenuis* [2, 3].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження показали, що одержання солюбілізату технологічно просте, застосування цього методу можливе майже для кожної БАР, але потребує спеціального підбору поверхнево активних функціональних олігомерів, а головне часто не підходить для створення ін'єкційного ЛЗ пролонгованої дії. В багатьох випадках недостатньо вивчена біологічна активність та токсичність нових синтезованих олігомерів, непередбачувана зміна їх біологічної активності при взаємодії з БАР. Так, при розробці нами комбінованого ін'єкційного лікарського засобу пролонгованої дії на основі дисульфіраму та налтрексону для застосовування у комплексному лікуванні хворих від алкоголізму та опійної наркоманії метод солюбілізації виявився неперспективним. Вміст дисульфіраму у солюбілізаті (0,02 г/мл) виявився недостатнім для забезпечення терапевтичної концентрації пролонгованого засобу. В результаті патентного пошуку та експериментальних досліджень ми вибрали раціональну ЛФ – неводний розчин та відомі, дозволені до застосування, допоміжні речовини: розчинник – диметилсульфоксид, і олігомери – полівініловий спирт з М.м. 30000 та полівінілпіролідон з М.м. 10000. За

результатами експериментальних досліджень визначено оптимальні умови зв'язування полімерів-носіїв з лікарськими речовинами з утворенням нековалентних міжмолекулярних зв'язків міцелоподібної структури. Дослідження динаміки вивільнення налтрексону з пролонгованої форми за допомогою моделі біологічної мембрани методом діалізу дозволило визначити прогнозовану дію лікарського засобу, яка складає 30 діб. На основі фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень обґрунтовано склад та розроблено технологію нового комбінованого ін'єкційного ЛЗ пролонгованої дії «Налтетлонг» [4]. За результатами фармакологічних досліджень специфічності активності та токсичності «Налтетлонгу» було доведено його фармакологічну активність, LD<sub>50</sub> складало 58,0 мг/кг.

В останні декілька десятиліть одним із важливих напрямків створення ін'єкційних ЛЗ пролонгованої дії з точки зору контрольованості параметрів вивільнення БАР є вивчення можливостей введення лікарських речовин в біодеструктивні полімерні мікро(нано) частинки [5, 6]. Серед здатних до біодеструкції натуральних полімерних матеріалів досліджено сироваткові альбуміни, гемоглобін, желатин і колаген. Серед синтетичних полімерів особливий інтерес викликають полімери і кополімери молочної кислоти, оскільки вони нетоксичні, у разі кополімеру лактид-гліколіду найбільша швидкість біодеструкції досягається при співвідношенні мономерів 50:50. Цей напрямок представляється нам перспективним. Звичайна технологія іммобілізації полімерів лікарськими речовинами включає наступні етапи: розчинення лікарської речовини у відповідному розчиннику; відділення препарату від розчинника і полімеру; видалення розчинника, що залишився. Третій етап є особливо важливим для отримання прийняттого продукту з регульованим вмістом залишкового розчинника. Відповідно до вимог Державної Фармакопеї України рівень вмісту розчинника у ЛЗ найчастіше зменшений до декількох ppm.

### **ВИСНОВКИ**

1. Перспективою наших подальших пошуків є дослідження можливості одержання ін'єкційного ЛЗ протинаркотичної та протиалкогольної дії методом інкапсулювання лікарської речовини з використанням кополімерів молочної та гліколевої кислот в органічному розчиннику.
2. Попередні результати показали перспективність методу, оскільки нами були одержані мікрокапсули з введеною БАР. Розробка оптимального складу, вибір допоміжних речовин та методів осадження є метою подальших досліджень.

### **Список літератури**

1. Заярнюк Н.Л. Одержання солюбілізованих препаратів на основі дитіололіденів/ Н.Л.Заярнюк, С.В. Хом'як, В.Г. Червцова [та інш.]// Фармацевтичний часопис - наук.-практ. журн. Тернопільського держ. мед. університету. – № 1(1). – 2007. – С. 41–43.
2. Кухарська М.Р. Солюбілізація амінонафтохінонових похідних/ М.Р. Кухарська, Н.Л.Заярнюк, К.А. Раєвська [та інш.] // Вісник НУ “ЛП” Хім., техн. реч.та їх заст. – 2007. – № 590. – С. 147–154.

3. Zaichenko A. Functional Interoligoelectrolyte Complexes with Micelle-Like Core as Carriers for Poor Soluble Drug Delivery/ A. Zaichenko, N. Mitina, O. Komarovska [et al.]// *Reactiv Polimer in inhom/ System, in Melts, and at interfaces.* - 2007. – Dresden, P. 203.
4. Zagoriy G. Development of THE optimal composition and THE technology OF NEW combined injectable drug with prolonged action based on disulfiram and naltrexone/ G. Zagoriy, N. Zayarnyuk, B. Sobetov, [et al.]// *RJPBCS.* – № 4 (2), 2013, – P. 221–227.
5. Алексеев К. В. Полимеры для фармацевтической технологии: учебное пособие/ К. В. Алексеев, И. А. Грицкова, С.А. Кедик – М., 2011. – 511 с.
6. Uchegbu I. *Polymers in Drug Delivery* / I. Uchegbu - CRC Taylor & Francis Group. – 2006. – 280 p.

**Заярнюк Н.Л. Проблемы создания комбинированных инъекционных лекарственных средств с использованием биоразлагаемых полимеров/ Н.Л. Заярнюк, А.М. Кричковская, А.В. Федорова, А.Н. Черпак, В.П. Новиков // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С.253-258.**

В статье рассмотрены возможные методы создания инъекционных лекарственных средств пролонгированного действия с использованием биоразлагаемых полимеров в качестве вспомогательных веществ. Было получено дисперсные системы на основе известных лекарственных субстанций различного фармакологического действия и новых биологически активных веществ, синтезированных на кафедре технологии биологически активных соединений, фармации и биотехнологии Национального университета «Львівска политехніка». Получены водные растворы методом солюбилизации, разработан комбинированный инъекционный препарат с использованием вспомогательного растворителя, рассматривается возможность создания инъекционного лекарственного средства методом инкапсулирования.

**Ключевые слова:** инъекционное лекарственное средство пролонгированного действия, биоразлагаемый полимер, солюбилизация, инкапсулирование.

## PROBLEMS OF CREATING OF COMBINED INJECTION DRUGS WITH BIODEGRADABLE POLYMERS USING

*Zayarnyuk N.<sup>1</sup>, Krychkovska A.<sup>1</sup>, Fedorova O.<sup>1</sup>, Cherpac A.<sup>2</sup>, Novikov V.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*National University "Lviv Politechnic"*

<sup>2</sup>*Co Ltd Pharma Life*

*E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua*

Development of combined drugs with prolonged action (DPA) requires presence of substances or combinations of several materials with different physical-chemical properties in the liquid phase. This goal is realized using biodegradable synthetic polymers. Approved drug substances and new substances such as: amino- and sulfoderivatives of 2,6-di-*tert*-butylphenol and 1,4-naphthoquinone were used as biologically active compounds (BAS). The choice of the polymer was determined by a specific type of dispersed liquid dosage form.

The paper examined the possibility of obtaining aqueous solutions by solubilization with the application of non-specific complexing polymers, which prolong the action of drugs. The presence of BAS in the aqueous phase have been confirmed the colloid-chemical, microbiological and spectroscopic analysis methods. Quantitative determination of BAS in solution was carried out by several independent methods. The possibility of obtaining water solutions for many BAS was confirmed. In some cases, the biological activity of

drugs received was greater than the parent compounds. Studies have shown that getting solution by solubilization is technologically simple.

This method is possible for almost every compound. But the method requires a special selection of surface active functional oligomers, and most often for creating an injectable DPA. In many cases poorly understood biological activity and toxicity of newly synthesized oligomers, unpredictable changes in their biological activity when interacting with BAS. Thus, the method of solubilization was unpromising for development of our combined injectable drug with prolonged action based disulfiram and naltrexone for use in complex treatment of alcoholism and opiate addiction. As a result, patent search and experimental studies, we chose a rational dosage form - non-aqueous solution. New injectable drug with prolonged action "Naltetlong" was developed based on experimental research. Conditions of interaction of the polymer-carrier with active substances for saving molecules structures of active components and formation of particles in the nanospheres form with a uniform size distribution were proposed. Uniform distribution size of provides to the prolongation of drug activity.

Prospect of our future research is to investigate the possibility of obtaining combined injectable DPA by method of encapsulation using copolymers of lactic and glycolic acid in an organic solvent. The obtained preliminary results show promising method because we were out of state microcapsules introduced BAS. The objectives of our future research are to develop optimal composition, choice of excipients and methods of deposition.

**Keywords:** injectable long-acting drug, biodegradable polymer, solubilization, encapsulation

#### References

1. Zayarnyuk N., Homyak S., Chervetsova V. Preparation of solubilized preparations based dytioloilideniv, Pharm. J. - scientific and practical. J.of Ternopil State Medical University, **1**, 41 (2007).
2. Kuharska M., Zayarnyuk N., Raevskaya K. Solubilization derivatives of aminonaftohinons, Visnyk "LP" Chem., Technology substances and their applications., **590**, 147 (2007).
3. Zaichenko A., Mitina N., Komarovska O. Functional Interoligoelectrolyte Complexes with Micelle-Like Core as Carriers for Poor Soluble Drug Delivery, Reactiv Polimer in inhomogeneous System, in Melts, and at interfaces, 203 (Drezden, Germany, 2008).
4. Zagoriy G., Zayarnyuk N., Sobetov B., Development of THE optimal composition and THE technology OF NEW combined injectable drug with prolonged action based on disulfiram and naltrexone, RJPBCS. **4(2)**, 221 (2013).
5. Alekseev K., Gritskova I., Kedik S., Polimers for pharmaceutical technology: turtorial., Moscow, LSAFCT, p.511 (2011).
6. Uchegbu I., Polymers in drug delivery, CRC Talor&Francis Group., p. 280 (2006).

*Поступила в редакцію 25.11.2013 з.*