

Литература

1. *Ragoisha G. A., Bondarenko A. S.* Разработка компьютеризованных электрохимических методов исследования ультрадисперсных веществ и тонких пленок. // Выбр. науч. працы БДУ. Т. 5. М., 2001. С. 139–154.
2. *Ragoisha G. A., Bondarenko A. S.* Fast electrochemical impedance spectroscopy for nanochemistry and nanophysics // Physics, chemistry and application of nanostructures. World Scientific. 2001. P. 308–312.
3. *Ragoisha G. A. and Bondarenko A. S.* Fast time-domain EIS for the non-stationary systems. 5th International Symposium on Electrochemical Impedance Spectroscopy. Marilleva Italy. June, 17–22. 2001. P. 65.
4. *MacDonald J. R.* Impedance Spectroscopy. N. Y. John Wiley & Sons. 1987.
5. *Ragoisha G. A.* Компьютеризованный электрохимический комплекс на осн. п-та ПИ-50-1 // Вестн. Белорус. ун-та. Сер. 2. 2000. № 3. С. 8–17 // Вестн. Белорус. ун-та. Сер. 2. 2000. № 3. С. 8–17.

ИЗУЧЕНИЕ РЕЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ФАЗЫ МОНОКАРБОКСИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ

А. Е. Варец

Основным способом оптимизации действия является иммобилизация лекарственных веществ (ЛВ) на полимерных носителях. Иммобилизация позволяет непосредственно воздействовать на орган-мишень, пролонгировать действие ЛВ, а тем самым снизить дозировки, частоту применения, что в свою очередь снижает побочное воздействие препарата на организм, его токсические проявления.

Из полимеров наиболее пригодными для иммобилизации являются производные полисахаридов (целлюлоза, хитин, декстран и др.), молекулы которых не содержат в своем составе структурных единиц, обуславливающих нежелательное действие на организм, и способны к полной биodeградации.

Особое значение приобретает вопрос активации полисахаридов путем введения в их состав функциональных групп, способных связывать ЛВ. В этом отношении исключительный интерес представляет монокарбоксилцеллюлоза (МКЦ), получаемая окислением первичных гидроксильных групп макромолекул целлюлозы оксидом азота (IV) до карбоксильных. МКЦ содержит в своем составе сорбционные центры различной химической природы и способна к формированию с молекулами ЛВ сорбционных контактов посредством ионообменных, ван-дер-ваальсовских, гидрофобных и других взаимодействий. Преобладание тех или иных контактов может оказать решающее влияние на кинетику высвобождения (релиза) ЛВ из фазы МКЦ, создание его оптималь-

ной концентрации вблизи пораженного органа, возможность создания препаратов, обладающих пролонгированным действием.

При создании препаратов путем модификации известных ЛВ иммобилизацией на полимерных носителях важным элементом является изучение релиза ЛВ из полимерной матрицы. В идеальном случае изучать изменение содержания ЛВ в полимерной матрице необходимо в реальных биологических условиях, т. е. *in vivo*. Такое изучение является дорогим, длительным и не всегда возможным. Для моделирования фармакокинетики препаратов приемлемыми являются существующие способы изучения релиза *in vitro*.

Целью работы являлось изучение релиза некоторых ЛВ различной структуры для возможности последующего предсказания скорости релиза в зависимости от растворимости вещества в воде и анализа структурных групп, входящих в состав вещества.

Релиз ЛВ изучался в изотоническом растворе на основе 0,1 М фосфатного буфера (рН 7,4) при температуре 37 °С.

Был изучен релиз (рис. 1) противоопухолевых препаратов спиро брома (СП), проспицина (ПР) и окситиамина (ОТ), антибиотиков цефалексина и метронидазола, аминокислоты L-пролина [1]. Формулы и молекулярные массы веществ приведены в таблице.

Так как кривая релиза ПР практически совпадает с кривой СП, она на рисунке не приводится. Из рис. 1 видно, что процесс высвобождения состоит из двух стадий – быстро протекающей начальной стадии и медленно протекающей конечной стадии, причем первая стадия плавно переходит во вторую. У СП и ПР переход начальной стадии в конечную продолжается приблизительно 5–6 часов и завершается высвобождением около 35 % насыщающего количества ЛВ. У ОТ, цефалексина, метронидазола и пролина переход от быстрой к медленной стадии продолжается приблизительно 2–3 часа и завершается высвобождением более 70 % насыщающего количества. Вторая стадия протекает очень медленно.

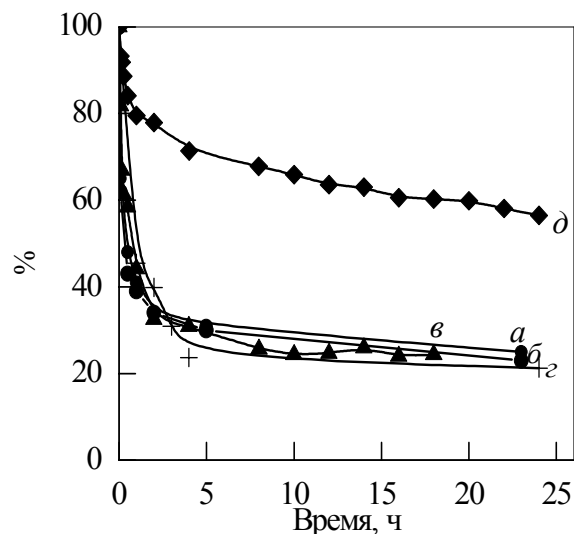


Рис. 1. Релиз изучаемых веществ из фазы МКЦ:

а – цефалексин, б – L-пролин, в – окситиамин, г – метронидазол, д – спиробромин, проспицин

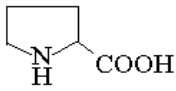
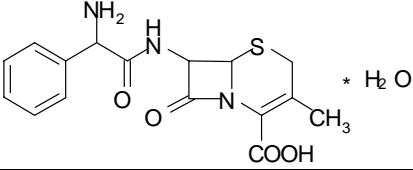
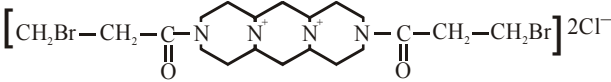
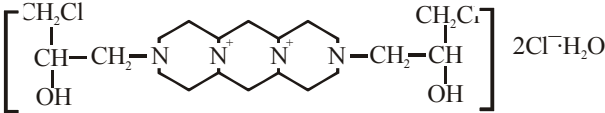
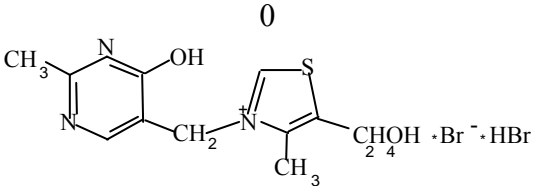
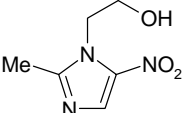
Мы полагаем, что первая (быстрая) стадия высвобождения ЛВ из МКЦ обусловлена вымыванием его из больших по диаметру капилляров, т. е. из наиболее доступных участков окисленного целлюлозного волокна, в которых отсутствуют стерические препятствия для проникновения молекул ЛВ. По мере завершения первой стадии наступит вторая (медленная) – вымывание ЛВ из труднодоступных участков МКЦ, проникновение реагентов в которые и выход ЛВ из которых растянуты во времени. Скорость релиза из труднодоступных участков мала, так как в этой структурной области гидрофобные взаимодействия отступают на второй план из-за жесткости структуры и трудной доступности гидрофобных центров матрицы МКЦ. На первый план выступают электростатические взаимодействия, которые приблизительно одинаковы у всех рассмотренных ЛВ. Разница в скорости релиза ЛВ на первой стадии может быть объяснена различием гидрофобных взаимодействий радикалов.

Весьма вероятно, что радикалы СП и ПР образуют в гидрофобных участках матрицы МКЦ «соединения включения», подобные образующимся при взаимодействии углеводов с целлюлозой, прочно удерживающие эти радикалы в матрице МКЦ. В результате ионы Na^+ среды релиза с трудом вытесняют четвертичные аммониевые катионы из ионообменных групп МКЦ, и скорость релиза СП (или ПР) сильно замедляется.

Таким образом, если предположить, что аналогичным образом протекает релиз ЛВ под воздействием кровотока, то в случае ОТ, цефалексина, метронидазола и пролина на первой стадии вблизи пораженного участка довольно быстро создается его высокая ударная концентрация (составляющая больше половины его насыщающего количества). В случае системы МКЦ-СП достижение такого эффекта невозможно из-за недостаточной скорости первой стадии.

Это подтверждается медико-биологическими испытаниями. Так, испытания образцов МКЦ-ОТ и МКЦ-СП на моделях асцитного рака Эрлиха и саркомы-180, проведенные в институтах биохимии (г. Гродно) и генетики и цитологии (г. Минск) НАН РБ, подтвердили выводы, сделанные на основании результатов, полученных при оценке скорости релиза противоопухолевых веществ физиологическим раствором. Препарат МКЦ-СП практически не влиял на продолжительность жизни животных-опухоленосителей по сравнению с контролем. Препарат МКЦ-ОТ увеличивал продолжительность жизни подопытных животных в 2,7–3,3 раза по сравнению с контролем.

Формулы и молекулярные массы изучаемых веществ

Формула	Название	Молекулярная масса
	Л-пролин	115,1
	Цефалексин	365,4
	Спиробромин	566,9
	Проспидин	500,3
	Окситиами- бромид гид- робромид	427,2
	Метронидазол	171,3

Литература

1. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства: В 2 т. Т. 2. М.: Медицина, 1998. 576 с.

ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ ГЕКСЕНА-1 НА КАТАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ $TiCl_4/Al(C_6H_{13})_3 \cdot NMG(C_6H_{13})_2$

И. В. Василенко

В последнее время большое внимание уделяется исследованию полимеризации в присутствии металлоценовых катализаторов, которые проявляют высокую активность и стереоспецифичность [1]. Однако трудности, связанные с синтезом циклопентадиенильных комплексов и использованием больших количеств метилалюмоксана, ограничивают практическое применение таких катализаторов. Поэто-