

259400, ГДР, МКИ с 07.02.71/12 С 07 Д 285/14. / М. Heitzmann, A. G. Sandoz. – № 3019960. – Заявл. 21.04.87. // С.А. US 4515598 А. 4. Халецкий А.М. – Сб. Медгиз, 1962. – 146 с. 5. Заявка 3610407, ФРГ, Заявл. 27.03.86, №3610407.8, МКИ с 07 Д 417/12 // С.А. DE 3402383. 6. Дяченко Е.К., Песин В.Г., Смирнова А.А. [и др.] // ЖОрХ. – 1987. – Т. 23, № 11. – С. 2450–2454. 7. Песин В.Г., Сергеев В.А., Халецкий А. М. // ЖОХ. – 1964. – Т. 34. – С. 3753–3756. 8. Гончаренко Е.Н., Ю.Б. Кудряшов. – Издат: Московского ун-та, 1985. – 249 с. 9. Vehse M., Liu B., Edman L. [et al.] // Adv. Mater. – 2004. – Vol. 16, № 12. – P. 1001–1004. 10. Winder C., Mühlbacher D., Neugebauer H. [et al.] // Mol. Cryst. Liq. Cryst. – 2002. – Vol. 385. – P. 213–220. 11. Ren-Yu T., Ren-Quang Y., Jun-Biao P., Yong C. // Chinese Phys. – 2005. – Vol. 14. – P. 1032–1035. 12. Григорян Л.А., Калдрикан М.А., Арсенян Ф.Г. [и др.] // Химко-фармацевтический журнал. – 2000. – Т. 34, № 4. – С. 24–26. 13. Григорян Л.А., Калдрикан М.А., Степанян Н.О., С. А. Аристанкесян // Арм. Хим. Журн. – 1989. – Т. 42. – С. 116–120. 14. Лубенець В.І., Баранович Д.Б., Стадницька Н.Є., Паращин Ж.Д., Гой О.В., Василюк С.В., Новіков В.П. // Матеріали IV научно-практ. семінара “Научні основи створення лікарських засобів”. – 29–31 травня 2003. – Гурзуф, 2003. – С. 34–36. 15. Арчаков А.И., Поройков В.В. – М.: НИИ биомедицинской химии РАМН, 1999. – 47 с. 16. Глориозова Т.А., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Поройков В.В. // Хим.-фарм. журнал. – 1998. – Т. 32, № 12. – С. 32–39. 17. Пат. 2 573 077 Франція, МКИ С 07 D 235/28; А 61 К 31/47 / Sebille Bernard, Beuzard Yves, Demarne Henri (Франція). – № 8417286; Заявлен. 13.11.84; Опубл. 16.05.86 // РЖХ. 90138П. 18. Palumbo G., Caputo R. // Synthesis. – 1981. – № 11. – P. 888–889. 19. Chemla F. // Synlett. – 1998. – № 8. – P. 894–896

УДК 547. 543: 547. 26. 122

В. Зварич, Н. Заярнюк, С. Хом'як, О. Федорова, Г. Шиян, В. Новіков
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно-активних сполук, фармації та біотехнології

МОЖЛИВОСТІ ОДЕРЖАННЯ ВОДНОГО ІН'ЄКЦІЙНОГО ПРЕПАРАТУ “2 В 1” НА ОСНОВІ ДИСУЛЬФІРАМУ ТА НАЛТРЕКСОНУ

© Зварич В., Заярнюк Н., Федорова О., Хом'як С., Шиян Г., Новіков В., 2011

Досліджено можливість одержання водних ін'єкційних протиалкогольних та протинаркотичних пролонгів на основі дисульфіраму та налтрексону методом солюбілізації та емульгування з використанням фізіологічно активних полімерів.

Ключові слова: налтрексон, дисульфірам, пролонг, солюбілізація, біологічно активні полімери.

Obtaining of water-soluble prolongs including naltrexon and disulfiram, in medicinal forms of solutions for injections have been studied. Methods of solubilization and formation of emulsions by biological active polymers have been used.

Key words: naltrexon, disulfiram, prolong, solubilization, biological active polymers.

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими завданнями. Терапія синдрому алкогольної та наркотичної залежності є актуальною проблемою токсикології та наркології. Якісне проведення курсу протирецидивної терапії передбачає довготривале систематичне щоденне приймання необхідної дози лікарського препарату (ЛП). Використання пролонгованих препаратів дає змогу продовжити фармакотерапевтичний ефект і забезпечити безперервність лікувального процесу. Найзручнішими у використанні і найменш травмуючими для пацієнта є ін'єкційні пролонговані форми. Перевага у застосуванні надається водорозчинним лікарським формам, які є

більш спорідненими до фізіологічних рідин організму. Використання біологічно активних полімерів (БАП) як носіїв активної сполуки дає змогу створити водні препарати пролонгованої дії.

Мета. Метою роботи було дослідження можливостей одержання ін'єкційних препаратів «два в одному» на основі дисульфіраму та налтрексону методом солюбілізації утворенням надмолекулярних міцелоподібних структур.

Аналіз попередніх досліджень і публікацій. Використання дисульфіраму та налтрексону перспективне та широко розповсюджене в довготривалих терапевтичних програмах у поєднанні з психофармакологічними, психотерапевтичними та реабілітаційними методами [1, 2]. Дія препарату дисульфірам (тетурам) заснована на його здатності специфічно впливати на обмін алкоголю в організмі. Тетурам, блокуючи ферментну біотрансформацію алкоголю, приводить до збільшення після приймання алкоголю концентрації ацетальдегіду в крові і викликає стійку відразу до алкоголю. Є найпоширенішим сенсibiliзуючим засобом для створення так званого хімічного бар'єру, що робить неможливим вживання алкоголю, і вироблення у пацієнта почуття страху перед можливими неприємними наслідками вживання алкоголю. Налтрексон впливає на центральну нервову систему, це антагоніст (блокатор) опіатних рецепторів. Приймання налтрексону спричиняє зникнення ейфорії після вживання наркотиків опійної групи [3–5].

Кожна з цих речовин індивідуально використовується для створення пролонгованих імплантаційних лікарських форм, розроблені також ін'єкційна лікарська форма 25 % дисульфіраму «Тетлонг-250» в спеціальному комбінованому розчиннику та мікрокапсульована форма налтрексону «Вівітрол» для лікування алкоголізму. Можливість створення комбінованого водного препарату цих речовин одночасно обмежена різницею в фізико-хімічних властивостях.

Використання водорозчинних поверхнево активних біодеградабельних полімерів із визначеною молекулярною масою та вузьким молекулярно-масовим розподілом, здатних до міцелоутворення для контрольованих солюбілізації та виділення фізіологічно активних сполук надмолекулярними міцелоподібними структурами, які утворюються ними у водних розчинах, дає змогу одержати водні препарати цих сполук за одночасного збереження їх фізіологічної активності [6].

Проведення експерименту та обговорення результатів. Для використання функціональних олігомерів як носіїв ЛР та БАС вони повинні відповідати таким вимогам:

- бути водорозчинними та поверхнево-активними, що забезпечується співвідношенням гідрофільних та гідрофобних ділянок;
- мати молекулярну масу, достатню для забезпечення тривалої циркуляції в кров'яному руслі, і, до того ж, порівняно низьку для забезпечення виведення через нирки;
- не взаємодіяти з кров'ю, не викликати токсичних ефектів і не бути антигенами;
- бути доступними з економічного погляду [7].

У роботі використовувались відомі, дозволені Державною Фармакопеею України комплексоутворюючі олігомери неспецифічної дії: полівініловий спирт (ПВС) з молекулярною масою 30 000, полівінілпіролідон (ПВП) з молекулярними масами 10000 і 28000, неіоногенні поверхневоактивні полімери – поліетиленгліколь (поліетиленоксиди, ПЕГ) з молекулярними масами 400 та 5800.

Для використання в формі ін'єкції ЛП має бути істинним розчином, або стійкою емульсією. Оскільки налтрексон добре розчиняється у воді, тому дослідження надання водорозчинності визначається тільки фізичними властивостями дисульфіраму.

Умови проведення солюбілізації вибирали так, щоб одержана сполука зберігала специфічні властивості. По-перше, враховувалось рН середовища. Полімер розчинявся у нейтральному водному розчині з рН=7,0-7,6. Після проведення попередніх досліджень розчинності дисульфіраму, для розчинення останнього обрали хлороформ, етилацетат (ЕТА) та толуол.

З результатів попередніх досліджень із зміною відношення фаз (водний розчин полімеру: розчин дисульфіраму в хлороформі) зроблено висновок, що чим більша концентрація полімеру у водному розчині, тим більша кількість дисульфіраму поглинається молекулою полімеру [8]. У разі більшої

кількості води дисульфіраму важко добратися до полімерної глобули внаслідок появи додаткового стеричного бар'єру, що ускладнює зближення частинок. Тому під час проведення експерименту було вибрано рівні співвідношення об'ємів водного 10%-го розчину полімеру та розчину дисульфіраму в одному з обраних розчинників (2 мл: 2 мл). Перемішували на перемішувачі "WU-4" протягом 0,5 год. Розділення фаз проводили шляхом відстоювання протягом 3 діб, відділялась водна фаза, проводилось її дослідження. Схема проведення експерименту та результати візуальних спостережень наведені в табл. 1.

Результати візуальних спостережень солюбілізації

| № з/п | | ПВС М.м. 30 000 | ПЕО М.м. 400 | ПЕО М.м. 5800 | ПВП М.м. 10 000 | ПВП М.м. 28 000 |
|-------|--|--|---|--|--|--|
| 1 | дисульфідам в хлороформі концентрація р-ну 0,1 г/мл | наявні 2 фази: верхня прозора, нижня лимонно жовта | наявні 2 фази: верхня прозора, з блакитною флуоресценцією нижня лимонно жовта | наявні 2 фази: верхня молочно-біла емульсія, нижня жовта прозора | наявні 2 фази: верхня жовта, нижня жовта, межа розмита | наявні 2 фази: верхня жовта, нижня жовта |
| 2 | дисульфірам в хлороформі концентрація р-ну 1 г/мл | - | - | - | наявні 2 фази: верхня жовта, нижня жовта | наявні 2 фази: верхня жовта, нижня жовта |
| 3 | дисульфірам в етилацетаті концентрація р-ну 0,1 г/мл | наявні 2 фази: верхня лимонно жовта, нижня прозора | наявні 2 фази: верхня жовта, нижня прозора | наявні 2 фази: верхня жовта прозора, нижня – густа емульсія | наявні 2 фази: верхня лимонна нижня прозора | наявні 2 фази: верхня лимонна, нижня прозора |
| 4 | дисульфірам в толуолі концентрація р-ну 0,1 г/мл | наявні 2 фази: верхня лимонно жовта, нижня мутна, межа розмита | наявні 2 фази: верхня лимонно жовта мутна, нижня – майже прозора | наявні 2 фази: верхня прозора, нижня лимонно жовта | наявні 2 фази: верхня жовта мутна, нижня прозора | наявні 2 фази: верхня жовта, нижня прозора |

Наявність дисульфіраму у водній фазі була підтверджена якісними реакціями з сульфатом міді та хлоридом барію. Дослідження солюбілізату проведені на спектрофотометрі SPECORD M-40 в області 220–310 нм і були зняті спектри дисульфіраму в полімерному розчині ПВП. Результати УФ-спектроскопії не дають можливості стверджувати про наявність біологічно активної сполуки в ядрі полімерної глобули, оскільки область поглинання тетураму збігається з областю поглинання досліджуваних полімерів. Тому для кількісного визначення солюбілізованого дисульфіраму було проведено елементний аналіз водної фази на вміст сульфуру, виконаний на стандартній апаратурі для мікроаналізу, який показав входження дисульфіраму до 2-х відсотків у водну фазу.

Висновки. Були одержані водні розчини дисульфіраму методом солюбілізації з вмістом фізіологічно активної речовини до двох відсотків. Отже, метод солюбілізації є недоцільним для створення ін'єкційних пролонгованих препаратів дисульфіраму з вмістом діючої речовини не менше 10 відсотків.

1. Дмитриева Т.Б., Игонин А.Л. Современные возможности медицины в лечении лиц, страдающих наркологическими заболеваниями // *Наркология*. – 2006. – № 1. – С. 56–59. 2. Собетов Б.Г., Фітькало О.С. Значення комплайенсу в ефективності лікування опійних наркоманів // *Медицина світу: додаток / Хронічність у психіатрії: стан чи процес. Визначення та підходи до терапії*. – Львів, 2006. – С. 43–45. 3. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. – 1200 с. 4. Petrakis I., Ralevski E., Levinson C., Nich C. and other Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and current depression / *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2007. – Vol. 27, № 2. – P. 160–165. 5. Petrakis I., Poling, J, Carroll K., Ralevski E., Rounsaville B. Naltrexone and Disulfiram in Patients with Alcohol Dependence

and Comorbid Post-Traumatic Stress Disorder. /: *Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 60, № 7. – P. 777–783. 6. Грицкова І.А., Кедик С.А., Януль Н.А. // *Полимеры в технологии лекарственных препаратов*. – М.: МИТХТ, 2002. – 168 с. 7. Валуев Л.И., Валуева Т.А., Валуев И.Л., Платэ Н.А. *Полимерные системы для контролируемого выделения биологически активных соединений // Успехи биологической химии*. – 2003. – Т. 43. – С. 307–328. 8. Кухарська М.Р., Заярнюк Н.Л., Раєвська К.А., Хом'як С.В., Плотніков М.Ю., Канюка Ю.В., Комаровська-Порохнявець О.З., Марінцова Н.Г., Новіков В.П. // *Солюбілізація амінафтохінонових похідних // Вісн. Нац. ун-ту "Львівська політехніка"*. – 2007. – № 590: *Хімія, технологія речовин та їх застосування*. – С. 147–154.

УДК.547.673

Т.М. Тарас, Є.Р. Лучкевич, О.П. Сабадах, Л.Д. Болібрух, І.І. Губицька*
Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,
*Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно-активних сполук, фармації та біотехнології

РЕАКЦІЇ N-AЗОСПОЛУЧЕННЯ АНТРАХІНОН-ДІАЗОНІЙ КАТІОНА

© Тарас Т.М., Лучкевич Є.Р., Сабадах О.П., Болібрух Л.Д., Губицька І.І., 2011

Синтезовано триазени із ароматичними і аліфатичними амінами на основі похідних 9,10-антрахінону. Розроблена методика синтезу діазоаміносполук. Структуру підтверджено даними ЯМР H^1 -спектроскопії.

Ключові слова: синтезу діазоаміносполук, антибіотики.

It is synthesized triazeni with aromatic and aliphatic amines on the basis of derivatives of 9,10-antraquinons. The developed method of synthesis of diazoaminocompounds. A structure is confirmed information of H^1 NMR-spectroscopy.

Key words: to the synthesis of diazoaminopoluk, antibiotics.

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими завданнями. Серед різних груп антибіотиків, що використовуються для лікування онкологічних захворювань найбільш ефективними і значущими залишаються сполуки з алкілюючими типом дії. Це численна група, до якої входять похідні хлоретиламінів, похідні етиленіміну, нітрозосечовини тощо, серед яких є сполуки, що як канцеролітичну містять триазенову групу. Таких препаратів є декілька і їх успішно використовують у сучасній лікувальній практиці, наприклад, 5-(N,N-диметилтриазено)імідазол-4-карбоксиамід (DTIC) використовується у клінічній практиці для лікування меланоми [1]. Ці сполуки знайшли широке використання у інших галузях хімічної науки. Група $-N=N-NH-$ має комплексоутворюючі властивості, що успішно використовується для синтезу різних металовмісних комплексів. Через здатність триазенової групи розкладатися під дією світла сполуки, в яких вона є, широко використовуються як ініціатори в реакціях вільно-радикальної полімеризації та у твердофазному синтезі як якірна група. Серед препаратів, що успішно застосовуються у онкологічній практиці, є низка високоефективних антибіотиків антрациклінового ряду, що містять антрахіноновий фрагмент.

Мета роботи Метою дослідження є поєднання властивостей антрациклінових антибіотиків та антибіотиків з алкілюючою дією введенням до молекули 9,10-антрахінона триазенового фрагменту та інших фармакоформних груп.

Аналіз попередніх досліджень і публікацій. Утворення триазенів можливе під час реакції взаємодії первинних і вторинних, ароматичних та аліфатичних амінів з арендіазонієвими йонами. Вони є похідними неіснуючої речовини триазину – $HN=N-NH_2$. Синтез і механізм формування триазенів з арендіазонієвого йона й аміну досліджували у різні часи різні науковці. Діпрот одержав