

<sup>1</sup>В.В. Лунін, <sup>1</sup>Н.Л. Заярнюк, <sup>1</sup>О.В. Федорова, <sup>1</sup>Г.Б. Шиян, <sup>1</sup>М.В. Воробій,  
<sup>2</sup>О.П. Бондарчук, <sup>1</sup>В.П. Новіков

<sup>1</sup>Національний університет “Львівська політехніка”,  
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології  
<sup>2</sup>Івано-Франківський національний медичний університет

## РОЗРОБКА ІНКАПСУЛЬОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ НАЛТРЕКСОНУ ТА ДИСУЛЬФІРАМУ

© Лунін В. В., Заярнюк Н. Л., Федорова О. В., Шиян Г. Б.,  
Воробій М. В., Бондарчук О. П., Новіков В. П., 2014

Розглянуто можливість створення комбінованого ін'єкційного лікарського засобу пролонгованої дії на основі налтрексона та дисульфіраму методом інкапсулювання. Як допоміжну речовину було обрано полімери полі-D, L-лактид-ко-гліколід молочної кислоти. На основі аналізу літературних джерел, патентного пошуку та експериментальних даних була розроблена оптимальна методика процесу. Було одержано капсули мікро- та нанорозмірів на основі налтрексона та дисульфіраму для застосування у вигляді порошків для ін'єкцій.

Ключові слова: лікарський засіб пролонгованої дії, налтрексон, дисульфірам, біодеградабельний полімер, мікрокапсула, нанокапсула, інкапсулювання, порошок для дом'язевої ін'єкції.

The paper considers the possibility of creating a combined injection drug prolonged action based on naltrexone and disulfiram by encapsulation method. Polymers of poly-D, L-lactide-co-glycolide lactic acid were selected as adjuvant. Optimal method of process was developed based on the analysis of the literature, patent research and experimental data. Spheres of micro- and nano- sizes based on naltrexone and disulfiram as a powder for use as an injection were obtained.

Key words: drug prolonged action, naltrexone, disulfiram, biodegradable polymer, microcapsule, nanocapsule, encapsulation, powder for injections

**Постановка проблеми.** Підвищення вибіркової дії лікарських речовин (ЛР) є важливим завданням сучасної фармацевтичної технології. У зв'язку з цим особливе значення набуває пошук нових підходів до створення препаратів спрямованої дії (**drug delivery**) [1]. Однак основною перешкодою на шляху до досягнення максимальної ефективності лікарських речовин є неспецифічність їх розподілу в організмі після приймання. Це відбувається внаслідок того, що ЛР розподіляються відповідно до їх фізико-хімічних властивостей, які здебільшого перешкоджають проникненню речовин крізь фізіологічні бар'єри. У деяких випадках навпаки – природа ЛР сприяє пришвидшенню їх деградації. З розвитком фармацевтичних технологій з'явилась ідея щодо можливості контрольованого розподілу та вивільнення на тканинному, клітинному та субклітинному рівнях [2]. Одним із перспективних напрямків покращення ефективності лікарських засобів (ЛЗ) є розробка систем доставки ЛР у вигляді мікро- та нанокапсул [3].

**Аналіз літератури.** Алкоголізм та наркоманія є важливою проблемою сьогодення. Для вирішення цієї проблеми створюються нові препарати, методи лікування. У зв'язку із особистісними змінами свідомості людей, що тривалий час вживають наркотичні/алкогольні речовини, більшість з них не визнають своєї залежності та відмовляються від допомоги. Лікування таких

хворих за допомогою таблеток чи ін'єкцій, які необхідно приймати/вводити кожного дня для збереження концентрації діючої речовини є неефективним, оскільки можливим є те, що хворі пропускають приймання лікарських препаратів [4]. Виходом з такої ситуації є застосування комбінованих ін'єкційних ЛЗ пролонгованої дії з використанням біополімерів, як пролонгаторів. Одним із важливих напрямків створення ін'єкційних ЛЗ пролонгованої дії з погляду контрольованості параметрів вивільнення ЛР є вивчення можливостей введення в біоруйнівні полімерні мікро- /наночастинки.

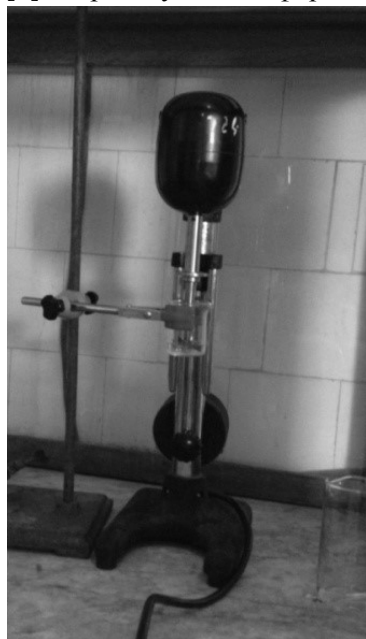
Як діючі речовини ми обрали лікарські ЛР різної дії налтрексон та дисульфірам. Кожна з цих двох речовин індивідуально використовується для лікування алкогольної та наркотичної залежностей в Україні та більшості провідних держав світу. В останні роки спостерігається тенденція до запровадження комбінованої терапії та комплексні програми з використанням налтрексону та дисульфіраму одночасно [5,6]. Перспективність розробки комбінованого ін'єкційного ЛЗ пролонгованої дії на основі цих ЛР для застосування у терапії алкогольної та наркотичної залежностей доведено в попередніх дослідженнях [7]. Проте сьогодні на фармацевтичному ринку України відсутні ЛЗ, які б містили комбінацію цих ЛР.

**Метою** нашої роботи було одержання методом інкапсулювання ін'єкційного ЛЗ пролонгованої дії, який би містив комбінацію налтрексону та дисульфіраму.

**Експериментальна частина.** Були визначені фізико-хімічні властивості ЛР. Одержання водорозчинної комбінації ускладнюється через властивості дисульфіраму, який є дуже малорозчинною речовиною (1 г в 5000 мл), на відміну від налтрексону гідрохлориду, який легко розчинний у воді (1 г в 10 мл). Отже, для створення такого ЛЗ необхідні допоміжні речовини.

В останні декілька десятиліть досліджена можливість використання біодеструктивної основи широкого кола як натуральних, так і синтетичних полімерних матеріалів. Найбільший інтерес становлять аліфатичні поліефіри – полілактид (ПЛ), полігліколід (ПГ), а також кополімери лактиду і гліколіду (ПЛГ) з різним співвідношенням мономерів. Це пов'язано з тим, що ці матеріали є повністю біосумісними, не викликають запалень, і продукти їх розкладання виводяться з організму за допомогою регулярного обміну речовин. Крім того, вони мають порівняно високі механічні характеристики і доволі легко обробляються [3].

Для вибору оптимальної методики створення мікрокапсул був проведений патентний пошук [8]. Враховуючи інформацію, одержану з патентів, був розроблений метод та проведені експерименти з одержання інкапсульованих ЛР.



*Рис. 1. Швидкісна мішалка  
2000–15000 об/хв*

Мікрокапсульований ЛЗ отримували так. Спочатку змішували ПЛГ зі співвідношенням мономерів 30:70 з хлороформом (ХФ). Повного розчинення полімеру досягали шляхом його струшування протягом 10–12 год з використанням шейкера. Потім додавали 0,75 г ЛР і отримали розчин ПЛГ-ЛР-ХФ.

Окремо змішували при постійному перемішуванні 94 мл води і 6 мл полівінілового спирту Fluka 488 (ПВС), який виконує функцію поверхнево активної речовини (ПАР). До отриманого розчину ПАР додавали 1,16 мл ХФ для насичення водного розчину і для запобігання екстракції ХФ. Продовжували перемішування ще 5 хв. при 850 об/хв. Мікрокапсули отримували шляхом додавання в розчин ПВС в ХФ попередньо отриманий розчин ПЛГ-ЛР-ХФ за постійного перемішування. Після додавання розчину проводили стадію затвердіння мікрокапсул. Розмішували на лабораторній мішалці при швидкості 850 об/хв. протягом 20 хв. Мікрокапсули відділяли від промивального середовища з використанням системи фільтрації Millipore. Мембрану промивали водою, одночасно змиваючи з цієї мембрани

мікрокапсули. Перша стадія сушіння проводилась з використанням повітря, підтримуваного під тиском 69000 Па протягом однієї години. Потім мікрокапсули переносили з мембрани в ексікатор під вакуумом на 2 – 3 дні. Після цього остаточно сушили у вакуумному термостаті при 35–40 °С до повного видалення хлороформу.

Капсули нанорозмірів одержували за аналогічною методикою: амфифільний полімер розчиняли в органічному розчиннику, додавали водну фазу для отримання емульсії, стабілізованої амфифільним полімером. Розмір крапель емульсії, зазвичай, зменшують за допомогою ультразвуку. Ми висаджували на-нокапсули при перемішуванні на швидкісній мішалці (рис. 1) при 2000 об/хв. Недоліком цього способу було утворення щільної піни, яка ускладнювала перебіг процесу висадження, що пов'язано з використанням ПВС як ПАР.

Випробовування “Розчинення” налтрексона у вигляді порошку мікрокапсул, що підтверджує пролонгування його вивільнення, проводили, використовуючи в якості середовища розчин з рН=7,4 за температури 25 °С. Визначення налтрексона проводили методом УФ-спектроскопії на приладі SPECORD M -40 в області 230–350 нм. Характерні для налтрексона піки в області 285–290 нм (рис. 2) дали можливість стверджувати, що налтрексон вивільняється поступово протягом місяця.

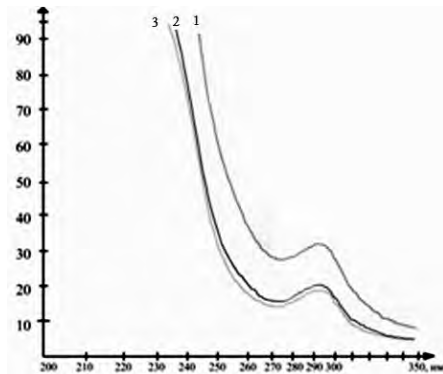


Рис. 2. УФ-спектр налтрексона у водному розчині з рН=7,4 на 1(1), 15(2) і 30(3) добу експерименту

**Результати та обговорення.** Були одержані капсули мікро- та нанорозмірів окремо з налтрексоном та з дисульфідом в полімерах ПЛГ 50:50 та ПЛГ 70:30 з співвідношенням ПЛГ: ЛР відповідно 1:2. Морфологічні характеристики мікрокапсул визначали методом світлової мікроскопії (рис. 3, а, б). Результати мікроскопії підтвердили перспективність методу, оскільки спостерігалися мікрокапсули, які містять ЛР в середині оболонки з кополімеру.

Кількісне визначення дисульфідату у мікрокапсулах проводили мікрометодом визначення сірки в органічних сполуках (колбовим методом Шенігера). Кількість ЛР (дисульфідату) становила 68 % від загальної маси зразка, що збігається з теоретичними розрахунками.

Тест на “Розчинення”, проведений в нейтральному та слабколужному середовищах показав вивільнення налтрексона з мікрокапсул протягом місяця.

Придатність одержаних зразків для використання як порошоків для ін'єкційних лікарських засобів була перевірена відповідно до вимог Державної фармакопеї України [9]. Порошок мікрокапсул білого кольору, твердий, сипкий, під час струшування із зазначеним об'ємом фізіологічного розчину або води швидко утворює однорідну суспензію.

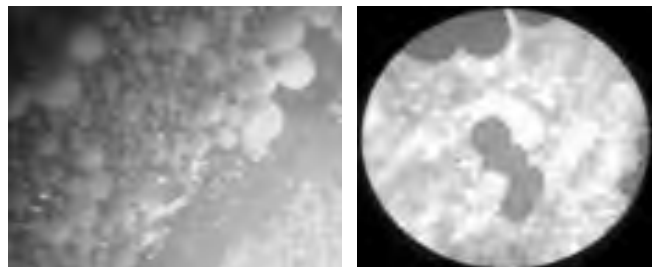


Рис. 3. Мікрокапсули з ЛР (світлова мікроскопія, 15x40): а – з налтрексоном; б – з дисульфідом

**Висновки.** Були одержані капсули мікро- та нанорозмірів на основі ЛР з різними фізико-хімічними властивостями: налтрексона та дисульфідату, які можуть бути використані як порошки для дом'язових ін'єкцій. Як допоміжну речовину для оболонки мікрокапсул були обрані полі-D, L-лактиди-ко-гліколіди. Були одержані капсули мікро- та нанорозмірів окремо з налтрексоном та з дисульфідом в полімерах ПЛГ 50:50 та ПЛГ 70:30 з співвідношенням ПЛГ: ЛР відповідно 1:2. Проведені дослідження показали, що метод інкапсулювання може бути використаний під час розроблення порошку для ін'єкційного ЛЗ пролонгованої дії.

1. Чекман І. С. Нанофармакологія. – К., 2009. – 301 с. 2. Чекман І. С. Клінічна фармакологія. – К.: Видавництво А. С. К., 2008. – 624 с. 3. Алексеев К. В. Полимеры для фармацевтической технологии: уч. пос. / К. В. Алексеев, И. А. Грицкова, С. А. Кедик – М., 2011. – 511 с. 4. Лесная Н. Н. Терапевтические установки и уровень комплаенса у больных с алкогольной зависимостью // Матеріали XII Укр. конф. “Довженківські читання”. – Х.: Пляда, 2008. – С.236–238. 5. Petrakis I. Psychotic spectrum disorders and alcohol abuse: A review of pharmacotherapeutic strategies and a report on the effectiveness of naltrexone and disulfiram / I. Petrakis, C. Nich, E. Ralevski // Schizophrenia Bulletin. – 2006. – 32(4). – P.644–654. 6. Short-term efficacy of Disulfiram or Naltrexone in reducing positive urinalysis for both cocaine and cocaethylene in cocaine abusers / [M. Grassi, A. Gioce, F. Giudici and other] // A pilot study Pharmacological Research – 2007. – 55(2). – P.117–121. 7 G. Zagoriy, N. Zayarnyuk, B. Sobetov [and othe]/ Development of THE optimal composition and the technology of new combined injectable drug with prolonged action based on disulfiram and naltrexone // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, – 4(2),2013, – P.221–227. 8. Pat. USA № 606425. Primary class 426/426. Injectable naltrexone microsphere compositions and their use in reducing consumption of heroin and alcohol / Tice T. R., Staas J. K., Ferrel T. M. – № 545064; filing date 07.04.2000, issue date 23.10.2001. 9. Державна фармакопея України / Держ. п-во “Науково-експериментальний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Х.: PIPEГ, 2001. – 532 с.

УДК 547-304.9-32-304.2

**О. І. Ковальчук, Н. Г. Марінцова, Л. Р. Журахівська, Л. Д. Болібрух,  
С. В. Половкович, І. В. Струбіцький, В. П. Новіков**  
Національний університет “Львівська політехніка”,  
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

## **СИНТЕЗ НОВИХ АЛІЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 1,4-ХІНОНІВ**

© Ковальчук О. І., Марінцова Н. Г., Журахівська Л. Р., Болібрух Л. Д.,  
Половкович С. В., Струбіцький І. В., Новіков В. П., 2014

**Синтезовано нові аліциклічні похідні 1,4-хінонів. Проведено реакцію приєднання з розкриттям лактонового циклу  $\gamma$  – кротонолактону до 2-аміно-3-хлоро-1,4-нафтохінону. Дослідженнями ВЕРХ встановлено, що в реакцію приєднання вступає одна з таутомерних форм  $\gamma$  – кротонолактону.**

**Ключові слова:** 1,4-хінони,  $\gamma$  – кротонолактон, таутомерія, вітамін К.

**Alicyclic derivatives of 1,4-quinones were synthesized. An addition reactions of lactones cycle  $\gamma$  – krotanolactone 2-amino-3-chloro-1,4-naphthoquinone was studied. HPLC research has revealed that the addition reaction involves one of the tautomeric forms  $\gamma$  – krotanolactone.**

**Key words:** 1,4-quinones,  $\gamma$  – krotanolactone, tautomerism, vitamin K.

Ряд хіноїдних сполук природного походження з системою гетероциклічних кілець було виділено з мікроорганізмів, грибів, вищих рослин. Широкий спектр біологічної активності, що проявляють ці сполуки, змушує розробляти нові методи синтезу вищенаведених систем. Це значний клас сполук, що діють як потужні антибіотики, протипухлинні, протигрибкові та протимікробні засоби.