УДК 678.664:678.746.523-134.472:543.42

© 2006

Л. М. Мазур, Р. А. Рожнова, В. І. Дроздова, Н. А. Галатенко

Синтез нової полімерної лікарської форми

(Представлено академіком НАН України Є. В. Лебедевим)

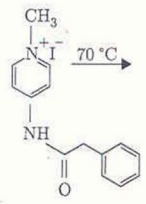
A new polymeric drug form with immobilized amizonum based on hydrophilic block-copolyurethane containing the copolymer of N*-vinylpyrrolidone and vinyl alcohol has been synthesized. The IR- and* ^{1}H *NMR-spectroscopy investigations showed that the medicinal substance has been immobilized chemically and physically.*

На сьогодні вже не має сумнівів у тому, що при розв'язанні ряду актуальних проблем медицини значної ролі набувають полімерні матеріали. З використанням полімерів для створення лікарських форм (ЛФ), систем та їх макромолекулярних похідних з'являється новий тип ліків — полімерні ЛФ. Звичайні низькомолекулярні лікарські речовини (ЛР)

не розраховані на тривале перебування в організмі — вони швидко виводяться або метаболізують. При цьому ЛР попадають не тільки в уражені органи, але й можуть розподілятися по всьому організму. Встановлено, що в уражений орган потрапляє не більш 10% введених ліків [1]. Ці недоліки можуть бути усунені або їх роль може бути значно знижена при включенні ліків до полімерного носія, що сприятиме створенню "депо" ЛР. Наприклад, введення ЛР до складу полімерного імплантату дозволить їй безпосередньо впливати на ушкоджений орган. Поступове та пролонговане вивільнення лікарського препарату до організму, швидкість якого можна регулювати, змінюючи структуру полімерного носія, дає змогу уникнути багатьох недоліків мономолекулярних ЛР [2–4]. Також відомі полімерні покриття для лікування ран та опіків, де лікарська дія покриття локалізована на поверхні рани [5]. На відміну від ЛФ внутрішнього застосування, дію препарату для лікування ран та опіків можна зупинити в будь-який момент шляхом забирання покриття.

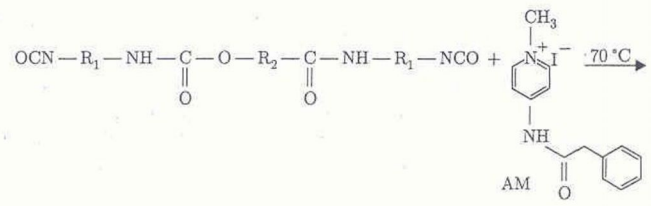
Мета нашої роботи — синтезувати нову полімерну лікарську форму на основі блок-кополіуретану, який містить фрагменти кополімеру N-вінілпіролідону з віниловим спиртом (ВП — ВС). Для цього була проведена іммобілізація протизапального препарату — амізону (АМ) одночасно з утворенням полімерного носія на основі макродіізоціанату (МДІ) та кополімеру ВП-ВС.

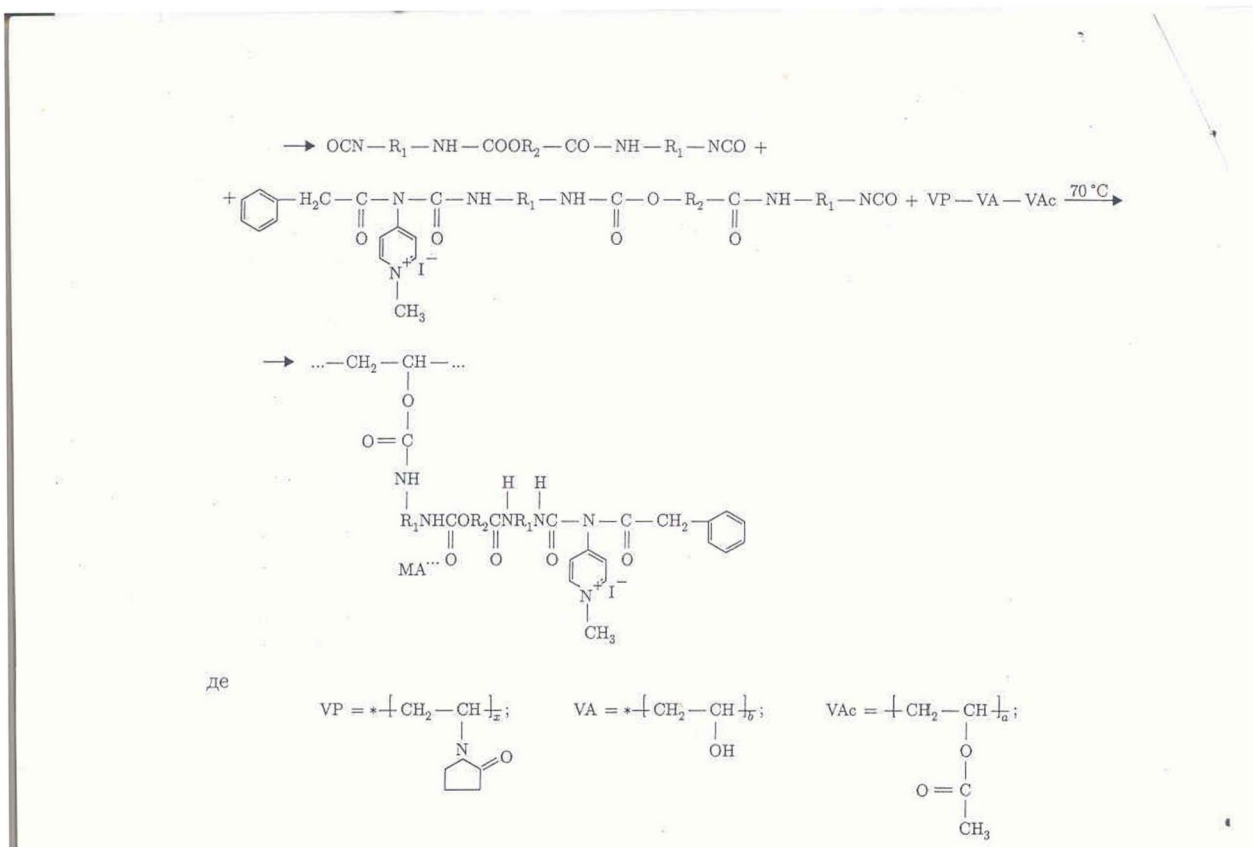
Амізон (N-метил-4-бензилкарбамідопіридиній йодид) належить до групи ненаркотичних анальгетиків та має протизапальну та інтерфероногенну дії [6]. Структурна формула:



Іммобілізацію амізону проводили при ретельному перемішуванні у ДМФА шляхом поступового додавання до МДІ (на основі поліоксипропіленгліколю (ПОПГ) та 2,4; 2,6-толуїлендіізоціанату (ТДІ 80/20) з кінцевими ізоціанатними групами) амізону та кополімеру ВП — ВС. Як каталізатор використовували $Fe(acac)_3$. Реакцію проводили при температурі (65 ± 5) °С. Синтезований полімер виливали на тефлонову основу та висушували до постійної маси. Отримана таким способом полімерна лікарська форма має вигляд прозорої плівки світло-жовтого кольору з такими механічними показниками: розривна міцність $\sigma = (5{,}53 \pm 0{,}08)$ МПа; відносне подовження $\varepsilon = (337 \pm 28)\,\%$.

Схема реакції синтезу полімерної ЛФ:





де

$R_1 = -C_6H_3(CH_3)-$; $R_2 = -(CH_2-CH(CH_3)-O-)n$; $n = 15-20$.

Хімічну будову синтезованої полімерної ЛФ з амізоном досліджували методами ІЧ (рис. 1) та ^{1}H ЯМР спектроскопії (рис. 2, 3).

На рис. 1 наведені фрагменти ІЧ-спектрів синтезованої ЛФ з амізоном (спектр *3*) та спектрів амізону (спектр *1*) і блок-кополіуретану (спектр *2*) для порівняння. ІЧ-спектр амізону свідчить про наявність в його структурі активної NH-групи: $\nu_{NH-зв'яз.}$ — 3270 см$^{-1}$, δ_{NH} — 1560 см$^{-1}$ (амід II) та $\nu_{C=O}$ — 1670 см$^{-1}$ (амід I). Амізон може приймати участь як в реакції з NCO групою МДІ (з утворенням складного угруповання –NH–CO–N–CO–), так і в утворенні водневих зв'язків з вже присутніми в МДІ уретановими групами.

На спектрах *2* та *3* можна побачити зміни профілів та перерозподіл інтенсивностей смуг 1560 см$^{-1}$ (δ_{NH}), 1650 й 1670 см$^{-1}$ ($\nu_{C=O}$) та 1730 см$^{-1}$(ν_{COO}). Крім того, в області 3200–3500 см$^{-1}$ збільшуються інтенсивності смуг 3280, 3360, 3450 см$^{-1}$ та поширюється смуга 3550 см$^{-1}$, що свідчить про додаткове утворення водневих зв'язків.

Дослідження свідчать, що в ході реакції амізон вступає в хімічну взаємодію з NCO-групами МДІ та утворює водневі зв'язки з активними групами макродіізоціанату та кополімеру ВП — ВС (акцепторами протонів — уретановими, атомами кисню ПОПГ, COO-групами ВА та C = O-групами ВП). Отримані результати підтверджуються даними ЯМР ^{1}H спектроскопії.

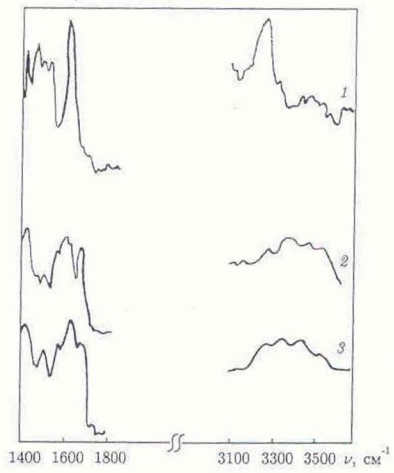


Рис. 1. Фрагменти ІЧ-спектрів: *1* — амізон; *2* — блок-кополіуретан; *3* — ЛФ з амізоном

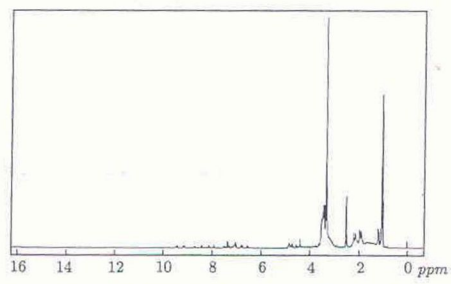


Рис. 2. ЯМР ^{1}Н-спектр полімерної ЛФ з амізоном

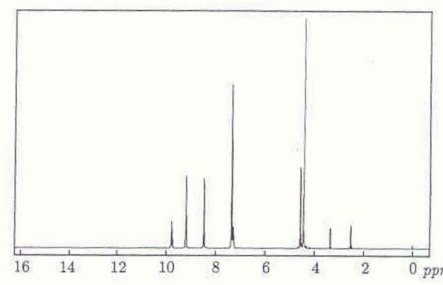


Рис. 3. ЯМР ^{1}Н-спектр амізону

На рис. 2 наведений ЯМР ^{1}Н спектр отриманої полімерної ЛФ (МДІ-кополімер ВП — ВС — амізон). Для порівняння використовували ЯМР ^{1}Н спектри амізону (див. рис. 3) та спектри блок-кополіуретану з вмістом кополімеру ВП — ВС (рис. 4).

На ЯМР ^{1}Н спектрі амізону (див. рис. 3) присутні такі сигнали:

4,4 м. ч. — $N - CH_3$ (3Н); 4,5–4,6 м. ч. — $C(O) - CH_2 - A_r$ (2Н); 7,3–7,4 м. ч. — A_r(5Н); 8,5–9,2 м. ч. — піридинова група (4Н); 9,8 м. ч. — NH (1Н).

Розглядаючи ЯМР ^{1}Н спектр ЛФ з амізоном (див. рис. 2) можна побачити чіткі сигнали в області 1,0–1,2 м. ч., які відповідають метильним групам ПОПГ. В області 1,6–2,5 м. ч. виявляють сигнали метиленових груп піролідонового кільця, CH_3COO-груп ВА та CH_3-груп ТДІ. В області 3,3–3,6 м. ч. сигнали метиленових груп піролідонового кільця накладаються на сигнали $-O - CH_2$-груп ПОПГ. Сигнали в області 4,4 м. ч. та 4,5–4,6 м. ч. відносяться до груп амізону $-N - CH_3$ та $C(O) - CH_2 - A_r$ відповідно. Сигнали протонів $-O - CH$-груп ПОПГ віднесені до області 4,8 м. ч. Сигнали бензольних кілець МДІ та амізону відповідно дають сигнали в областях 6,6–7,0 м. ч. та 7,3–7,4 м. ч. Сигнали в області 8,4–9,2 м. ч. нале-

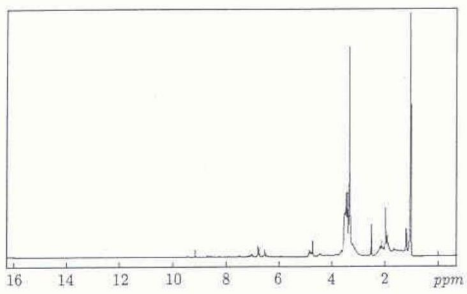


Рис. 4. ЯМР ^{1}H-спектр блок-кополіуретану з вмістом кополімеру ВП — ВС

жать метиленовим групам піридинію. Наявність уретанової групи підтверджують хімічні зсуви в областях 8,8–9,4 м. ч. NH-група амізону дає слабкий сигнал в області 9,8 м. ч.

Проаналізував спектри (див. рис. 2, 3), можна зробити висновки, що сигнал в області 9,8 м. ч. свідчить про наявність NH-групи амізону. Однак до цієї області можуть також належати сигнали — NH – C(O) – N – C(O)-групи, яка утворюється в результаті хімічної взаємодії між NH-групою амізону та NCO-групою МДІ. Тобто, в результаті проведеної реакції може мати місце як фізична, так і хімічна іммобілізація лікарського препарату. Також відзначається відсутність сигналів в області 4,1–4,4 м. ч., які характерні для OH-груп ВС.

Таким чином, у результаті виконаної роботи синтезована нова полімерна лікарська форма з іммобілізованим амізоном на основі гідрофільного блок-кополіуретану, який містить кополімер ВП — ВС. Проведенні ІЧ та ЯМР дослідження свідчать про хімічну та фізичну іммобілізацію лікарського препарату за рахунок утворення хімічних зв'язків між амідною групою амізону та ізоціанатними групами макродіізоціанату, а також водневих зв'язків з акцепторами протонів відповідно.

1. *Васильев А. Е., Давыдов А. Б.* Макромолекулярные терапевтические системы: проблемы и перспективы // Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева. – 1985. – **30**, № 4. – С. 395–402.
2. *Валуев Л. И., Валуев Т. А., Валуев И. Л.* Полимерные системы для контролируемого выделения биологически активных соединений // Успехи биол. химии. – 2003. – **43**. – С. 307–328.
3. *Штильман М. И.* Полимеры в биологически активных системах // Соров. образоват. журн. – 1998. – **4**, № 5. – С. 48–53.
4. *Швайка О.* Основи синтезу лікарських речовин. – Донецьк: Схід. видав. дім, 2002. – С. 234–256.
5. *Фельдштейн М. М., Якубович В. С., Раскина Л. П., Даурова Т. Т.* Полимерные покрытия для лечения ран и ожогов // Химия и технология медико-биологических полимеров. Сер. Химия и технология высокомолекулярных соединений. – Москва: ВИНИТИ, 1981. – **16**. – С. 120–167.
6. *Лікарські* препарати України 1999. – 2000. – Харків: Прапор, 1999. – Т. 1. – 45 с.

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, Київ

Надійшло до редакції 03.01.2006