

Д. В. Кулеш, Л. Ю. Нечаєва, Н. А. Галатенко

**Динаміка вивільнення нестероїдного протизапального препарату піроксикаму з полімерної композиції на основі олігоєфіретандіізоціанату *in vivo****(Представлено академіком НАН України Є. В. Лебедєвим)*

*Dynamics of liberation of piroxicam in vivo from polyurethane is investigated by determination of a residual quantity of piroxicam in polymeric samples after their implantation in the organisms of laboratory animals for different terms. It is shown that immobilized piroxicam liberates in the environmental fabrics of experimental animals within 90 day. More than 50% of introduced piroxicam is liberated till 14th day, which is important for the further development of the inflammatory process at a place of implantation.*

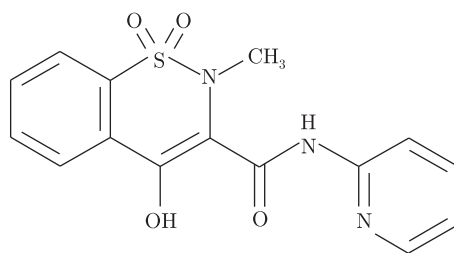
На сьогодні для іммобілізації лікарських препаратів все більш привабливими стають біодеструктивні полімерні матеріали. Відомо, що іммобілізація активних лікарських речовин на полімері сприяє посиленню терапевтичної дії препарату безпосередньо в місці імплантації, а також дає змогу пролонгувати його терапевтичний ефект. Пролонгація дії лікарських сполук представляє значний інтерес для таких напрямів медицини, як хіміотерапія та замісна терапія, для яких необхідна тривала і постійна концентрація препарату в біологічних середовищах [1].

Визначення динаміки вивільнення лікарських речовин з різноманітних форм пролонгованої дії *in vitro* дає лише наближене уявлення про вплив різних факторів, властивих живому організму, на терапевтичну ефективність тієї або іншої форми.

Метою даної роботи було вивчення динаміки вивільнення піроксикаму (ПІР) *in vivo* з поліуретанового носія шляхом визначення залишкової кількості ПІР у полімерних зразках після їх імплантації в організм лабораторних тварин на різні терміни.

Як активний компонент обрано нестероїдний протизапальний препарат — ПІР (“Софарма”, Болгарія) у капсулах по 20 мг, який попередньо очищали від допоміжних речовин [2].

Піроксикам — 4-гідрокси-2-метил-N-2-піридиніл-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксид має таку структурну формулу:



Активність ПІР пов'язана з попередженням розвитку або зниженням інтенсивності запалення. ПІР, зокрема, інгібує ексудативну й проліферативну фази запалення. Обмеження ексудації супроводжується зменшенням виходу в тканини формених елементів крові та білків плазми крові, що впливає на перебіг проліферативного процесу в тканинах.

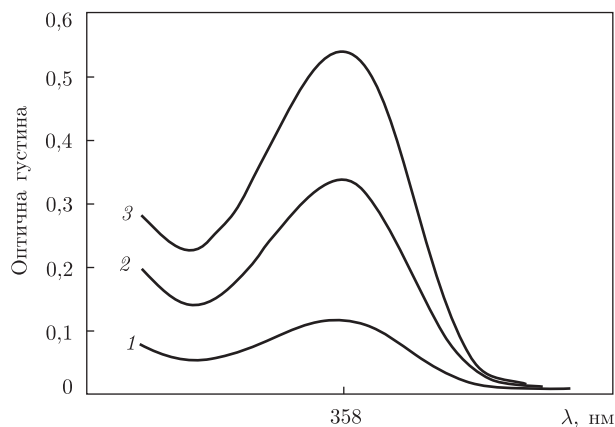


Рис. 1. Спектри поглинання спиртових розчинів ПІР. Концентрація, мг/мл: 1 — 0,0025; 2 — 0,0075; 3 — 0,0125

За полімерну матрицю використовували біосумісний [3], здатний до біодеструкції [4], олігоефіруретандіізоціанат на основі поліоксипропіленгліколю з молекулярною масою 2000 та суміші 2,4- й 2,6-толуїлендіізоціанату (ТДІ), масові частки яких становлять 80 : 20 (BAYER, Німеччина), вміст вільних NCO-груп — 7,78%.

Для отримання полімерних зразків з ПІР до олігоефіруретандіізоціанату додавали розчин лікарського препарату в N,N-диметилформаміді (у розрахунку 5 мг на 250 мг полімеру або 2% за масою), ретельно перемішували та додавали прискорювач реакції 2,4,6-трис(диметиламінометил)фенол (УП 606/2) та дистильовану воду, що сприяло утворенню пористості. За контрольні зразки брали полімерну матрицю без наповнення ПІР. Твердження полімерних композицій відбувалося при 20–25°C протягом 72 год.

Динаміку вивільнення ПІР з отриманих композицій вивчали таким чином: полімерні зразки однакової форми масою 250 мг субкутально імплантували в організм 35 білих лабораторних пацюків. Після того, як тварин виводили з експерименту шляхом передозування ефіром на 3, 7, 14, 30, 45, 60 й 90 добу після операції, імплантовані зразки відокремлювали від сполучнотканинної капсули, поміщали в бюкси з розчином 40° спирту, який має властивість розчиняти ПІР, не порушуючи структури поліуретану, і вимивати ПІР з полімерного носія. З метою визначення кількості ПІР, що залишився в полімері і не вимився розчином 40° спирту, вивчали вивільнення ПІР з полімерних зразків, які не імплантували в організм експериментальних тварин. Бюкси з полімерними зразками витримували в термостаті при 37°C. З визначеною періодичністю розчини зливали з бюксів, відфільтровували та досліджували спектрофотометричним методом. Виявлено, що спектри поглинання спиртових розчинів ПІР мають інтенсивний максимум при довжині хвилі  $\lambda = (358 \pm 2)$  нм (рис. 1).

Залежність оптичної густини в максимумі смуги від концентрації розчинів ПІР — пряма лінія, яка проходить через початок координат, це дає змогу використовувати запропоновану методика для кількісного визначення ПІР.

Спектри витяжок з полімерних зразків реєстрували на приладі “Spectord M40” у кюветах: товщина шару 10 мм. За контрольні використовували витяжки із зразків, що не містили ПІР.

Після того як концентрація ПІР у витяжці залишалася незмінною протягом певного часу, тобто увесь ПІР вимився і спектрофотометрично не визначався, ми підсумовували

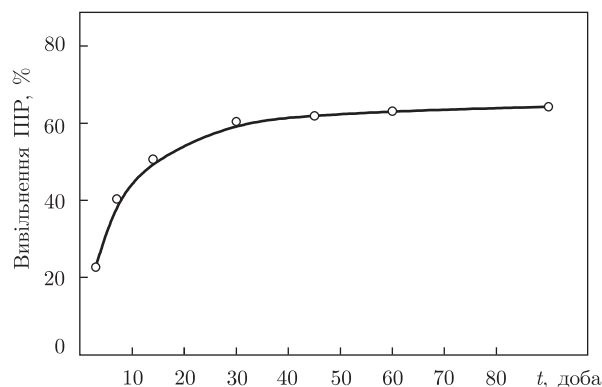


Рис. 2. Динаміка вивільнення ППР з полімерних зразків *in vivo*

виміряні концентрації ППР для кожного полімерного зразка та розраховували кількість ППР, який вимився в розчин 40°спирту.

Кількість ППР, який вивільнився з полімерних зразків у розчин 40°спирту, визначали за формулами:

$$\text{ППР (мг)} = CVn, \quad \text{ППР (\%)} = \frac{\text{ППР(мг)}}{m} \cdot 100\%,$$

де  $C$  — концентрація ППР у розчині, визначена з калібрувального графіка, мг/мл;  $V$  — об'єм розчину 40°спирту, в якому проводилося вимивання ППР, мл;  $n$  — кількість розведень розчину 40°спирту в процесі дослідження;  $m$  — маса введеного до полімеру ППР, мг.

Динаміку вивільнення ППР з поліуретанової композиції *in vivo* наведено в табл. 1. Згідно з даними таблиці, ППР поступово вивільнюється з полімерної композиції в організм експериментальних тварин протягом 90 днів. Кількість ППР, що вивільнився з полімерної композиції в розчин 40° спирту без імплантації, становить 64,82%. Сумарна кількість вивільненого ППР протягом 90 днів перебування в організмі експериментальних тварин становить 64,22% загальної кількості введеного лікарського препарату. Це дозволяє стверджувати, що основна кількість ППР вивільнюється до 90-ї доби і вивчення динаміки вивільнення ППР на більш пізніх термінах є недоцільним. Таким чином, спостерігається пролонговане вивільнення ППР з досліджуваних зразків (рис. 2).

Таблиця 1

Термін імплантації, доба	Кількість ППР у витяжці, мг	Кількість ППР, що вивільнився в організм		Метрологічні характеристики	
		ППР, мг	ППР, % введеної кількості	$S\bar{x}$	$\varepsilon_\alpha$
0 (без імплантації)	3,241	—	—	0,21	0,58
3	2,107	1,134	22,68	0,13	0,36
7	1,221	2,020	40,40	0,23	0,64
14	0,707	2,534	50,68	0,18	0,50
30	0,218	3,023	60,46	0,12	0,33
45	0,147	3,094	61,88	0,29	0,81
60	0,099	3,142	62,84	0,07	0,19
90	0,030	3,211	64,22	0,27	0,75

Таким чином, згідно з результатами досліджень доведено, що ПІР, іммобілізований на полімері, пролонговано вивільнився в оточуючі тканини експериментальних тварин протягом 90 діб. При цьому понад 50% введеного ПІР вивільнюється вже до 14-ї доби, що має важливе значення для подальшого перебігу запального процесу в місці імплантації та детально описано в роботах [5, 6].

1. Макаров К. А., Кибардин С. А. Иммуобилизованные биопрепараты в медицине. – Москва: Медицина, 1980. – 128 с.
2. *European Pharmacopoeia*. 4-th ed. – Strasbourg: CIVEX I, 2002. – P. 1771–1773.
3. Липатова Т. Э. Физико-химические проблемы применения полимеров в медицине // Полимеры в медицине. – Киев: Наук. думка, 1976. – С. 3–15.
4. Пхакадзе Г. А. Биодеструктурируемые полимеры. – Киев: Наук. думка, 1990. – 160 с.
5. Кулеш Д. В., Савицкая Е. С., Галатенко Н. А. Сравнительное изучение местных тканевых реакций на полимерный носитель с различным содержанием пироксикама // Доп. НАН України. – 2005. – № 6. – С. 160–164.
6. Кулеш Д. В., Рожнова Р. А., Галатенко Н. А. Морфологические особенности протекания тканевых реакций при имплантации биологически активных полимерных систем экспериментальным животным // Вісн. морфології. – 2007. – № 13. – С. 4–9.

Інститут хімії високомолекулярних сполук  
НАН України, Київ

Надійшло до редакції 27.11.2007

УДК 541.138.3

© 2008

Ю. К. Пирский, В. С. Кублановский, А. В. Березовская,  
А. А. Безнищенко, В. Н. Кокозей, В. Г. Маханькова

## Гетерометаллический оксалатный Cu(II)/Mn(II) комплекс с этилендиамином как прекурсор электрокатализаторов восстановления кислорода

(Представлено академиком НАН Украины С. В. Волковым)

*The catalytic activity of products of the thermal decomposition of the heterometallic complex [Cu(en)<sub>2</sub>][Mn<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)<sub>3</sub>] · 6H<sub>2</sub>O applied to the surface of activated carbon SIT-1 in the oxygen electroreduction reaction has been investigated at various temperatures. The optimal conditions of the synthesis of catalysts which affect the efficiency of oxygen electroreduction have been determined.*

Електрокатализаторы восстановления кислорода, полученные из гетерометаллических комплексов, могут быть перспективными для замены драгоценных металлов в химических источниках тока [1–3]. Ранее было показано [4], что аминокарбоксилатные Cu(II)/Mn(II) комплексы в полимерных композитах проявляют электрооптический эффект и могут быть