

УДК 615.246.9/546.28-02

Перспективы создания лекарств на основе высокодисперсного кремнезема

И. И. Геращенко, А. В. Ильченко, А. А. Пентюк

Институт химии поверхности НАН Украины, медико-биологическая лаборатория
ул. Пирогова, 56, 286018, Винница, Украина

Приведены результаты работы по созданию новых комплексных препаратов и лекарственных форм на основе высокодисперсного кремнезема, кратко описаны свойства и технология получения ферментсодержащей ранозаживляющей композиции, комплексной сорбционной повязки, пролонгированного препарата хинидина. Адсорбционные свойства высокодисперсного кремнезема, в частности способность сорбировать белки, лежат в основе механизма терапевтического действия и некоторых технологических приемов получения комплексных кремнеземсодержащих препаратов. Намечена перспектива дальнейших исследований.

В результате комплексного изучения свойств высокодисперсного кремнезема (ВДК) была доказана его эффективность как фармакологической субстанции, разработана и внедрена в лечебную практику лекарственная форма (ЛФ) ВДК – “Силикс”. Препарат отличается высокой адсорбционной активностью в отношении микроорганизмов (до 10^{10} микробных тел на 1 г) и белков, в том числе микробных токсинов (300–800 мг на 1 г), водопоглощающая способность через полупроницаемую мембрану достигает 500 %. “Силикс” эффективен при местном лечении гнойных ран и гнойно-септических очагов; как детоксицирующее средство с успехом применяется при диареях различного генеза, вирусном гепатите [1]. Вместе с тем стало очевидным, что “Силикс” следует рассматривать как базовый препарат и в дальнейшем сосредоточить усилия на создании новых комплексных препаратов и ЛФ на основе ВДК.

Согласно современной классификации [2], к препаратам 1-го поколения, кроме базовых, можно отнести композиции ВДК с лекарственными субстанциями, в том числе твердые дисперсии (порошки), суспензии и коллоидные растворы ВДК. Препараты 2–3-го поколений (терапевтические системы) включают иммобилизованные на частицах ВДК с помощью различных технологических приемов лекарственные средства (ЛС) и предназначены в основном для пролонгирования их лечебного действия.

© И. И. Геращенко, А. В. Ильченко, А. А. Пентюк, 1999

Следует отметить, что ВДК до настоящего времени широко применяется в отечественной и зарубежной фармации как вспомогательное вещество. Химическая структура поверхности ВДК придает ему свойства уникального межфазного стабилизатора несовместимых веществ, общает необходимые реологические свойства порошкам, мягким ЛФ, улучшает распадаемость таблеток, продлевает сроки хранения лекарств [3]. В отличие от этого ВДК в составе комплексных кремнеземсодержащих ЛС используется не только как вспомогательное вещество, но главным образом как терапевтически активная субстанция.

Физико-химической предпосылкой для создания комплексных кремнеземсодержащих препаратов являются уникальные адсорбционные свойства ВДК, которые лежат как в основе механизмов терапевтического действия, так и некоторых технологических приемов получения комплексных препаратов.

Установлено, что ВДК может сорбировать из водного раствора азотсодержащие низкомолекулярные соединения: алкалоиды, хинидин, амидопирин, антипирин, бензофуурокаин, ортофен, однако адсорбция не наблюдается в случае водорастворимых аминокислот, мочевины и моносахаридов [4]. Наиболее выражена для ВДК способность сорбировать белки. Полученные нами изотермы адсорбции для некоторых водорастворимых белков изображены на рис. 1. Все

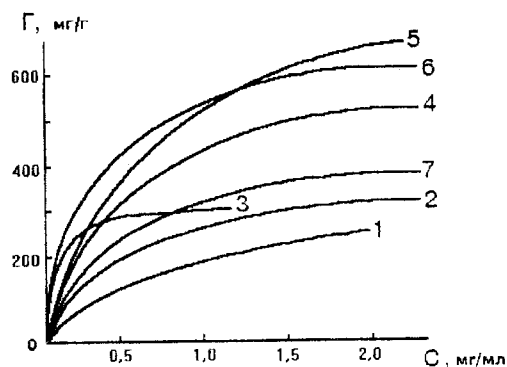
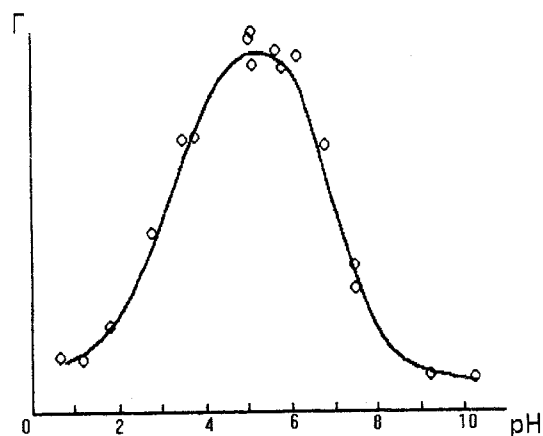


Рис. 1. Изотермы адсорбции белков на ВДК при pH 5,7: 1 – яичный альбумин, 2 – БСА-2, 3 – БСА-2 (ветвь десорбции), 4 – гемоглобин лошади, 5 – плазма крови человека, 6 – БСА-1, 7 – желатин.

кривые имеют вид изотермы Ленгмюра с выходом на плато. Наибольшее значение предельной сорбции, достигающее 600 мг/г (в оптимальном pH), имеют бычий сывороточный альбумин (БСА) с повышенным содержанием липидного компонента и сумма белков плазмы. Установлено, что белки плазмы крови сорбируются на кремнеземе практически необратимо, в то время как остальные частично десорбируются в раствор. Затрудненность десорбции, очевидно, является следствием поливалентного связывания глобул белка поверхностью кремнезема [5]. Изучение влияния кислотности среды показало, что максимум адсорбции белков на ВДК наблюдается при значениях pH, близких к соответствующим изоэлектрическим точкам (ИЭТ). Например, для БСА максимум адсорбции установлен при pH 5,0 (ИЭТ – 4,8). Изучение влияния ионной силы показало, что величина адсорбции белков монотонно возрастает с увеличением концентрации хлорида натрия. Для одного из препаратов БСА адсорбция из физиологического раствора более чем в два раза превышала адсорбцию из дистиллированной воды.

Теоретической моделью адсорбции белковых макромолекул на ВДК служит адсорбционное взаимодействие полиэлектролита с заряженной поверхностью. Очевидно, что исходя из этой модели повышенное сродство белка к кремнеземной поверхности определяется главным образом электростатическими силами. На рис. 2 приведена диаграмма, в определенной мере объясняющая изменение адсорбции БСА в зависимости от pH среды. Так, взаимное притяжение будет наблюдаться в интервале pH между точкой нулевого заряда (pH = 2) поверхности кремнезема и ИЭТ белка. В интервалах,



ЗАРЯД ГЛОБУЛЫ АЛЬБУМИНА											
+	+	+	+	+	+	+	+	0	-	-	-
ЗАРЯД ПОВЕРХНОСТИ SiO ₂											
+	+	+	0	-	-	-	-	-	-	-	-

Рис. 2. Вклад электростатического притяжения в адсорбцию белка на поверхности кремнезема. Зависимость величины адсорбции от pH по данным [6].

выходящих за эти границы, сродство будет определяться иными силами – водородными и гидрофобными. Следует учесть, что рост концентрации отрицательных зарядов на поверхности ВДК незначителен в интервале pH 2–6 и лишь при более высоких значениях pH происходит резкое увеличение отрицательного заряда поверхности [7], что и обуславливает быстрое снижение способности сорбировать белок. Максимум адсорбции в ИЭТ обусловлен тем, что незаряженные глобулы белка имеют минимальный размер и их больше умещается на единице площади поверхности.

При разработке композиций на основе ВДК необходимо учитывать взаимодействие ингредиентов, причем оптимальным является вариант, когда ингредиенты композиции взаимно усиливают свою специфическую активность.

Примером препарата 2-го поколения может служить разработанная нами ранозаживляющая порошковая композиция “Лизетокс”, обладающая детоксицирующей, дегидратирующей, антимикробной и протеолитической активностью. Композиция включает в качестве основы ВДК и небольшие добавки, не более 2%, протеолитического фермента и КПАВ этнония. Композиция оптимизирована по составу, изучены ее физико-химические, биофармацевтические и лечебные свойства. Основное лечебное действие ком-

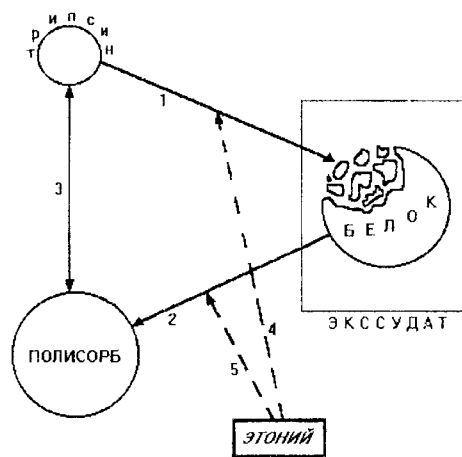


Рис. 3. Гипотетическая схема взаимодействия композиции "Лиззтокс" с раневым экссудатом: 1 — расщепление белкового субстрата раны, 2 — адсорбция белкового субстрата и продуктов протеолиза на ВДК, 3 — частичная инактивация фермента после его адсорбции на ВДК, 4 — активация протеолиза этонием, 5 — усиление адсорбционной способности ВДК в присутствии этония.

позиции — детоксицирующее — обусловлено белоксорбирующими свойствами ВДК. Синергизм действия ингредиентов композиции, показанный на рис. 3, заключается в том, что этоний, во-первых, благодаря эффекту мицеллярного катализа повышает активность фермента и, во-вторых, усиливает способность ВДК сорбировать белки. Водопоглощающая способность композиции, определенная по поглощению воды через полупроницаемую мембрану, составляет около 400 %, что выше показателя многих осмотически активных материалов [8]. Результаты апробации разработанной композиции в хирургическом стационаре подтвердили ее более высокую эффективность в сравнении с прототипом (ВДК) и гипертоническим 10 % раствором натрия хлорида при лечении гнойных ран в первой фазе раневого процесса [9].

Перспективна, на наш взгляд, разработка порошковых композиций ВДК с антибиотиками и другими антибактериальными средствами. Так, повышение чувствительности раневой микрофлоры в присутствии ВДК было отмечено для эритромицина (с 40 до 100 %), стрептомицина (60–100 %), гентамицина (60–100 %), тетрациклина (40–67 %), левомицетина (40–67 %) [10].

Основой для разработки композиций, предназначенных для внутреннего применения, может служить обнаруженный нами эффект ускорения всасывания ЛС из желудочно-кишечного тракта при их совместном приеме с ВДК. Так, при перо-

ральном введении малорастворимого антибиотика — амфотерицина Б концентрация в крови не превышает 0,3 мкг/мл, а биодоступность — лишь 3 % [11]. Совместный прием терапевтической дозы антибиотика с водной взвесью ВДК приводит к увеличению максимальной концентрации препарата в крови с 2 до 21 мкг/мл. Резкое увеличение всасываемости лекарственного вещества обеспечивает повышение его биодоступности. Аналогичный эффект увеличения биодоступности был получен для антиаритмического препарата — хинидина, углевода ксилозы, вольтарена [12].

При создании терапевтических систем на основе ВДК возможны различные технологические приемы, одним из которых является иммобилизация ЛС на поверхности микрочастиц ВДК при участии поверхностно-активных веществ (ПАВ). Возможные варианты подобной иммобилизации показаны на рис. 4. Если в качестве ПАВ использовать полимерные пленкообразующие вещества, например белки, то данный подход можно рассматривать как разновидность метода микрокапсулирования.

Упомянутая выше схема была использована нами для иммобилизации на поверхности частиц ВДК антиаритмического средства — хинидина с целью создания его пролонгированной формы. Технология иммобилизации заключалась в солюбилизации малорастворимого хинидина-основания в концентрированном растворе сывороточного альбумина с последующей адсорбцией образовавшихся мицелл на поверхности ВДК. После центрифугирования продукт высушивали и измельчали.

Как показали результаты лабораторных исследований, полученный продукт характеризуется наилучшими фармакокинетическими параметрами в сравнении с контрольным препаратом хинидина сульфатом и другими известными ЛФ данного препарата. Так, в испытаниях *in vitro* показано, что контрольный препарат хинидина полностью переходит в раствор при pH 1 в течение 10 мин, а при pH 8 — за 20 мин, то время как из комплексного препарата хинидин полностью переходил в кислый раствор лишь через 8 ч, а в нейтральный раствор к этому времени перешло лишь около половины лекарственного вещества. При введении этого препарата кроликам отсутствовал резкий пик концентрации в крови, а дальнейшее падение концентрации было незначительно на протяжении длительного времени (препарат 3, рис. 5).

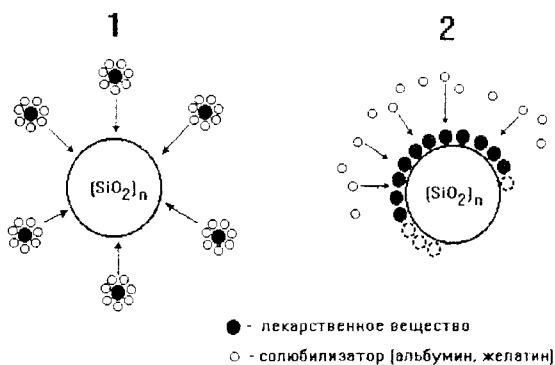


Рис. 4. Возможные способы иммобилизации лекарственных веществ на микрочастицах кремнезема при участии полимерных ПАВ.

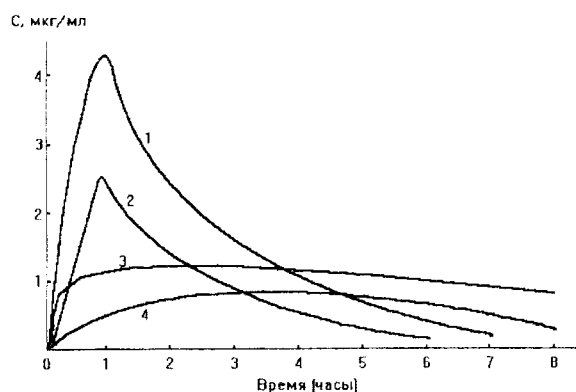


Рис. 5. Концентрация хинидина в крови кроликов после введения исследуемых лекарственных форм: 1 – препарат, полученный физической адсорбцией хинидина сульфата на ВДК, 2 – контрольный препарат хинидина сульфата, 3 – продукт адсорбции на ВДК комплексов хинидина с альбумином, 4 – продукт соосаждения на ВДК хинидина основания и трилаурина из органической фазы (по зарубежному патенту).

Кроме этого, данная форма в большей степени способствовала повышению биодоступности хинидина [13]. В настоящее время схемы иммобилизации, представленные на рис. 4, апробируются на нестероидном противовоспалительном препарате ортофене.

Свойство ВДК прессоваться, сохраняя при этом значительную часть адсорбционной способности, может быть использовано при конструировании кремнеземсодержащих повязок, пластырей, аппликаторов и других ЛФ, которые можно классифицировать как устройства или изделия. Нами была разработана комплексная адсорбционная повязка, которая представляет собой несколько слоев марли, наполненных композицией ВДК (силикса) с лекарственными

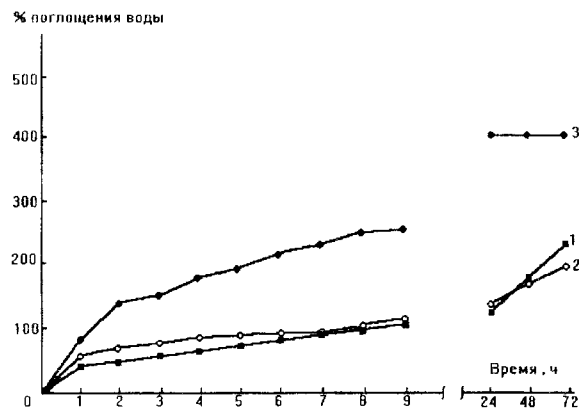


Рис. 6. Кинетика поглощения воды комплексной сорбционной повязкой (1), «Дебризаном» (2), силиксом (3).

веществами и спрессованных гидравлическим прессом при определенном давлении. С целью оптимизации технологии изготовления повязки изучали зависимость ее механической прочности и адсорбционных свойств от двух параметров – давления прессования и состава повязки. Установлено, что оптимальное давление прессования составляет 10–15 кг/см², а состав должен включать 35–45 % марлевой основы, 35–45 % силикса, 10–20 % веществ-наполнителей (натрия хлорид, антисептики, анестетики и др.). По осмотической активности повязка (45 % силикса, 10 % натрия хлорида) близка к набухающему декстрану «Дебризану», однако несколько уступает силиксу (рис. 6). На модели ран у крыс показано, что повязка характеризуется сниженной адгезией к раневой поверхности в сравнении с марлей. Основным достоинством комплексной сорбционной повязки является удобство применения, особенно в полевых условиях [14].

Таким образом, успешное внедрение в клиническую практику силикса дало импульс для разработки новых комплексных препаратов на основе ВДК. Системный подход к созданию новых препаратов состоит в том, что это могут быть механические композиции либо препараты, в которых лекарственные вещества иммобилизованы на ВДК с помощью различных физико-химических методов.

Литература

1. Кремнеземы в медицине и биологии / Под ред. А. А. Чуйко. – Киев–Ставрополь, 1993. – 259 с.
2. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В. П. Георгиевского. – Харьков: ООО «Рипег», 1996. – 784 с.

3. Полимеры в фармации / Под ред. А. И. Тенцовой, М. Т. Алюшина. – М.: Медицина. 1985. – 256 с.
4. Ильченко А. В. Имобилизация некоторых алкалоидов на поверхности дисперсных кремнеземов: Автореф. дисс. ... канд. хим. наук. Киев. – 1992. – 15 с.
5. Камышин А. Л. // Журн. физ. химии. – 1981. – Т. 55, № 3. – С. 562–580.
6. Holt P. F., Bowcott J. E. L. // AMA Arch., Ind. Hyg. Occup. Med. 1954. – V. 9. – P. 503–506.
7. Айлер Р. Химия кремнезема. – М.: Мир, 1982. – Т. 1, 2. – 1127 с.
8. Геращенко И. И. // Вестник проблем биологии и медицины. – 1997, № 11. – С. 19–23.
9. Геращенко И. И., Вильцанюк А. А., Желиба Н. Д., Сандер С. В. // Вопросы гнойно-септических осложнений в неотложной хирургии: Тез. респ. конф. – Харьков, 1995. – С. 251–253.
10. Бондарчук О. И., Кадоцук Т. А., Сандер С. В. и др. // Кремнеземы в медицине и биологии / Под ред. А. А. Чуйко. – Киев–Ставрополь, 1993. – С. 141–146.
11. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 1994. – Т. 2. – 688 с.
12. Ильченко А. В., Луцюк Н. Б., Борисенко Б. А. и др. // Современное состояние и перспективы развития фармакокинетики: Тез. 3 Всесоюз. конф. – М., 1991. – С. 155.
13. Ильченко А. В., Серкова В. К., Пентюк А. А. и др. // Актуальні проблеми клінічної фармакології: Тез. 1 Укр. наук. конф. за участю країн СНД. – Вінниця, 1993. – С. 209.
14. Геращенко И. И., Сандер С. В. // Научные достижения и проблемы производства лекарственных средств: Тез. докл. научно-практ. конф. – Харьков, 1995. – С. 178–179.

Получено 25.05.98

Перспективи створення ліків на основі вискодисперсного кремнезему

І. І. Геращенко, О. В. Ильченко, О. О. Пентюк

Наведені результати роботи по створенню нових комплексних препаратів і лікарських форм на основі вискодисперсного кремнезему, стисло описані властивості та технологія отримання ферментвмісної ранозагоювальної композиції, комплексної сорбційної пов'язки, пролонгованого препарату хінідину. Адсорбційні властивості вискодисперсного кремнезему, зокрема його білосорбуюча здатність, є основою механізму терапевтичної дії і деяких технологічних засобів отримання комплексних кремнеземвмісних препаратів. Намічено перспективу подальших досліджень у цьому напрямку.

Outlook on elaboration of drugs based on highly dispersed silica

I. I. Gerashchenko, A. V. Il'chenko, A. A. Pentyuk

The results of activities directed on the elaboration of some new drugs based on highly dispersed silica are considered in this paper. The properties and the methods of preparation of the enzymatic composition for wound treatment & the complex soaking bandage & the prolonged formulation of the quinidine are briefly described. The adsorptive properties of highly dispersed silica, in particular its ability to absorb proteins, are of great importance both for therapeutic effect and for the preparation of the complex drugs based on highly dispersed silica. A plan of the future researches was developed.