

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК 615.2/3.015.154.07/048.8/

РАХИМОВА ЯКИТЖОН АЗИМОВНА

**5А 522902 – Технология иммунологических и
микробиологических препаратов**

**Диссертация
на соискание академической степени
магистра**

**Научный руководитель:
д.т.н. Худайбердиев М.А.**

ТАШКЕНТ - 2015

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

Факультет: Саноат фармацияси

Кафедра: Биотехнология

Ўқув йили 2013-2015.

Магистратура талабаси: Рахимова

Яқитжон Азимовна

Илмий раҳбар: т.ф.д Худойбердиев

Мутахассислиги:

Иммунобиологик ва микробиологик
препаратлар технологияси

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АННОТАЦИЯСИ

Мавзунинг долзарблиги. Ҳозирги даврда инсоният томонидан кўплаб микдорда дори моддалари яратилмоқда. Улар асосида кўпгина дори шакллари тайёрланади. Аксарият ҳолларда ушбу дори шаклларининг жиддий камчилиги бу, бир марта қабул қилинган модданинг фармакологик самарадорлик муддати қисқалигидадир (ўртача 3 - 6 соат). Унинг таъсир муддатини узайтириш учун препаратни сутка ва кун давомида бир неча марта қабул қилиш лозим.

Юқоридаги камчиликни бартараф этиш мақсадида дори моддасини организмдан бир неча соатга секинлаштирилган ажралишини таъминлайдиган, яъни таъсири узайтирилган дори препаратларини яратиш бўйича кўплаб ишлар тавсия қилинмоқда.

Таъсири узайтирилган препаратлар юқори молекуляр бирикмалардан фойдаланган ҳолда тайёрланади ва оддий препаратлар билан солиштирганда бир қанча афзалликларга эга ҳисобланади.

Биринчидан, дорининг концентрацияси қоннинг таркибида маълум даражада доимий сақланиб турилади.

Иккинчидан, дори воситасини тез – тез қўллаганда келиб чиқадиган кутилмаган кўшимча ножўя таъсирларни камайишига ёки умуман йўқолишига эришилади.

Тадқиқот мақсади ва вазифалари. Диссертация ишининг асосий мақсади сувда кам эрувчан кичик молекулали массага эга бўлган дори воситасини макромолекулали полимер асосида таъсири узайтирилган препаратларни ишлаб чиқариш технологиясини яратишдан иборат.

Тадқиқот объекти ва предмети. Тадқиқотнинг объекти акад. А.С. Содиков номидаги “Биоорганик кимё институти”, “Ўсимлик моддалари институти”. Тадқиқотнинг предмети кичик молекулали дори воситасининг макромолекулали полимер асосида пролонгатор технологиясини тузиш.

Тадқиқот услубияти ва услублари. Диссертация ишининг бажарилишида кимёвий-синтетик, фармакологик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий жиҳатдан янгилик даражаси. Диссертация ишининг илмий жиҳатдан янгилиги, анестезин, поливинилпирролидон ва хлороформнинг шунингдек, “Сафинол” ва анестезиннинг ўзаро нисбатлари аниқланди. Бундан ташқари макромолекулали полимерларнинг таъсири, комплексларнинг гидратация аҳамияти, электростатик таъсирлашуви, сувли эритмаларда макромолекулаларнинг конформацион ўзгариши, таъсиллашувчи реагентларнинг реакция давомийлигига таъсири, ҳароратнинг таъсири аниқланди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ва тадбиқи. Тадқиқотлар натижасида N – винилпирролидон (N-ВП) ва анестезин, шунингдек “Сафинол” ва анестезин асосида полимер асосли пролонгирланган (таъсир муддати узайтирилган) дори препарати олиниш технологияси ишлаб чиқилди.

Ишнинг тузилиши ва таркиби. Магистрлик диссертация иши 70 бет, 6 та жадвал, 2 та график жадвали ва 1 та технологик схемадан иборат бўлиб, компьютер матнида баён этилган. Унда кириш, асосий қисм ва олинган натижалар ва уларнинг таҳлили, хулоса ва фойдаланилган

адабиётлар рўйхатларидан иборат. Фойдаланилган адабиётлар рўйхати 40 та.

Бажарилган ишнинг асосий натижалари. Диссертация ишининг асосий мазмуни Тошкент Фармацевтика институти ва “Ўсимликлар кимёси институти” нинг анжуман материалларида муҳокама қилинган.

Хулоса ва таклифларнинг қисқача умумлаштирилган ифодаси. Пролонгирланган препарат олишнинг лаборатор регламенти асосида саноат регламентини ишлаб чиқиш тавсия этилади.

Илмий раҳбар _____ т.ф.д. Худойбердиев М.А.

Магистрант _____ Рахимова Я.А.

The Ministry of Healthcare of the Republic of Uzbekistan
The Tashkent Pharmaceutical Institute

Faculty: Industrial pharmacy Azimovna	Master resident: Rakhimova Yaqitjon
Chair: Biotechnology Khudayberdiyev	Scientific tutor: d.m.s. M.A.
Academic year: 2013-2015 Immunobiological	Specialty: The technology of and microbiological preparations

Annotation of Master Research Work

The topicality of the theme: At present a lot of medical preparations are being created by human being. Many medicinal forms are prepared on the basis of those preparations. In some cases the serious lacks in majority of these preparations is that they have short-time pharmacological effectiveness (average 3-6 hours) when they are used only once. To prolong their effectiveness duration one should take the medicine for several times.

Many collaborative suggestions are given to create medical preparations to prevent such problems on applying the provision of medicinal forms that have slowed-down effect for some hours and having prolonged effects.

The preparations with prolonged effectiveness are prepared from high molecular compounds. When they are compared with simple preparations they are considered to have more advantages.

First, the concentration of medicine in blood relatively remains constantly.

Second, when the medicine is often used unfavorable side effects are reduced or totally eliminated.

The aim and tasks of the research: The main aim of the research work to creating manufacturing technology of preparations which have prolonged effect on the basis of macromolecular polymers and having little molecular mass and insolubility in water.

The Object and subject of the research: The object of the research are “The Institute of biological chemistry” named after academician A.S. Sodikov and “The Institute of plant chemistry”. The subject of research is to form prolonging technology of small molecular medicinal form on the basis of macromolecular polymers.

The methodology and the methods of the research: While conducting this research work chemical-synthetic, pharmacological methods are effectively used.

The scientific novelty of research results: the mutual-rational determination of anesthesin, polyvinilpyrrolidin with chloroforms and “Safinol” with anesthesin is considered to be the scientific novelty of this research work. Furthermore, the effects of macromolecular polymers, the hydration value of complexes, the electrostatic reactions, the conformational alteration of molecules in water-solutions, the influence of reacting reagents to the duration of reaction have been determined.

The Practical value and realization of research: As a result of research on the basis of N-vinilpyrrolidin (N-VN) and anesthesin. The obtaining technology of prolonged (having long-time effect) medicinal preparations having polymer bases have been established.

The structure and composition of research: The master research work contains 72 pages and it is written in computer script. It consists of Introduction, the analyses of literature, practical part, the obtained results and their analyses, conclusion and the list of used literature. The list of used literature is more then 38.

Main results of conducted research: The main content of the research work has been discussed in the conference materials of the Tashkent Pharmaceutical Institute.

The precise description of conclusion: The industrial regulation (schedule) is recommended to be worked out on the basis of laboratory regulation of obtained prolonged preparations.

Scientific tutor:
Khudayberdiyev

d.m.s. M.A.

Master resident:

Rahimova Ya.A.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	
Глава 1	Литературный обзор..... 6
1	Классификация анестетиков
2	Лекарственные препараты пролонгированного действия на полимерной основе..... 15
3	Анестезирующие средства в медицине..... 22
4	Аналитические методы для определения структуры молекул..... 28
Глава 2	Методы и материалы исследований..... 34
1	Реактивы и приборы, использованные в экспериментах
2	Методы и объекты исследования, их характеристика
Глава 3	Основная часть
1	Экспериментальная часть..... 38
2	Синтез и получение новых пролонгированных лекарственных веществ на основе ПВП или «Сафинол»
3	Разработка технологии получения пролонгированных лекарственных комплексов на полимерной основе..... 56
4	Технологическая схема производства пролонгированных лекарственных веществ..... 58
5	Фармакологические свойства пролонгированных лекарственных препаратов..... 60
	Выводы..... 65
	Список использованной литературы..... 67
Приложение	

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РУз – Республика Узбекистан

ПВП – поливинилпирролидон

ПМР – протонный магнитный резонанс

ИК – инфра – красный

ЯМР – ядерной магнитный резонанс

ЛВ – лекарственный веществ

ЛФ – лекарственный форма

ЦНС – центральная нервная система

ПЭГ – полиэтиленгликоль

ПВС – поливиниловым спирт

ПВК – поливинилкапролактам

ПВМА – поливинилметакрилат

N-ВП – винилпирролидон

ТашГосМИ-1 – Ташкентский государственный медицинский институт-1

А.с. – анестезирующее средства

АД – артериальные давление

Введение

Обоснование темы магистерской диссертации и её актуальность.

К настоящему времени человечеством создано большое количество лекарственных веществ. На их основе приготовлены разные лекарственные формы перорального применения (таблетки, пилюли, драже), инъекционные препараты для подкожного, внутривенного введения, мази, пластыри, имплантанты и др. Существенным недостатком большинства этих лекарственных форм является кратковременный фармакологический эффект однократно принятого вещества (в среднем 3 – 6 ч.). Для продления его действия необходимо многократное применение препарата в течение суток и дней. В этих случаях может создаваться чрезмерно высокая концентрация вещества в начальный период его введения, что связано с риском появления нежелательных побочных явлений. Согласно Закона Республики Узбекистан «О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности» в данной работе посвящена созданию новых лекарственных средств. [1-5].

Проблеме создания лекарственных препаратов, которые обеспечивают постепенное (замедленное) высвобождение вещества в организме не только в течение нескольких часов, суток, но и месяцев посвящено много работ.

Объекты и предмет исследования. «Институт биоорганической химии» им. акад. А.С.Садыкова и «ИХРВ» Республики Узбекистан являются исходящими практическими объектами. Разработка технологии пролонгатора на основе макромолекулярного полимера для низкомолекулярных лекарственных средств.

Цель и задачи исследования: является комплексно-целевое исследование основ получения водорастворимых аминокислотсодержащих полимеров пролонгированного действия низкомолекулярными лекарственными веществами, перспективных для дальнейших

исследований по разработке новых способов и технологии получения препаратов для медицины.

Научная новизна работы: Выявлены механизмы комплексообразования препаратов пролонгированного действия на основе полимеры «Сафинол» и поливинилпирролидона с лекарственными препаратами анестезином.

Гипотеза и основные задачи исследования: Разработка технологии пролонгатора для низко молекулярных лекарственных препаратов на полимерной основе.

Методология и методы исследования: При выполнении диссертационной работы было использована химико-синтетические и фармакологические методы.

Теоретическое и практическое значение результатов исследования: Разработана технология получения пролонгированных лекарственных препаратов на полимерной основе.

Структура и объем диссертации: Диссертация изложена на страницах 70, содержит рисунков 1, таблиц 6 и состоит из трех глав, введения, основных выводов и списка литературы из наименований.

Глава 1. Литературный обзор

1. Классификация анестетиков

Анестетики — лекарственные средства, обладающие способностью вызывать анестезию.

Первые обезболивающие вещества, открытые людьми, в современное время классифицируются как наркотики.

Считается, что греческий философ Диоскорид первым применил термин «анестезия» в I веке н. э. для описания наркотикоподобного действия мандрагоры (действующее начало — м-холинолитик скополамин).

В 1721 году в универсальном этимологическом английском словаре было дано определение термина «анестезия» — «дефицит чувствительности». В Британской энциклопедии 1771 г. под анестезией понималось «лишение чувств».

Ещё египтяне пытались вызвать потерю чувствительности на коже, прикладывая жир священного нильского крокодила. Они также изготавливали различные опьяняющие и анестезирующие средства, главными составными частями которых являлись индийская конопля и опий.

Покрынный альраунный корень (*Atropa mandragora*) также часто упоминается в числе старинных анестезирующих препаратов. В странах, расположенных ближе к северу, основным средством общей анестезии был этиловый спирт, с которым человечество в виде пива и вина знакомо более 6 000 лет.

До середины XIX века в качестве анестетика в основном использовался хлороформ, Уильям Мортон впервые ввел в практику применение диэтилового эфира. [6-11].

Классификация

Препараты-анестетики по механизму действия делятся на две группы: для наркоза и местного обезболивания (соответственно, наркотические средства и местные анестетики).

Местные анестетики

Местные анестетики выключают ощущения боли в ограниченной области.

Механизм действия: обратимо блокируют проводимость нерва, если в достаточном количестве вводятся вблизи него (проводниковая анестезия).

Все местные анестетики в зависимости от структурно-активных отношений делятся, в основном, на амидные (лидокаин, тримекаин, мепивакаин, ультракаин (артикаин) и др.) и эфирные (прокаин (новокаин), дикаин, анестезин). В структуре всех местных анестетиков выделяется 3 звена: ароматическая группа, промежуточная цепь и аминогруппа. Местные анестетики взаимодействуют с нервной мембраной, богатой жирами и белками.

Классификация местных анестетиков:

1. Средства, применяемые для поверхностной анестезии:
2. дикаин, анестезин, промекаин;
3. Средства, применяемые для инфильтрационной анестезии
4. новокаин, тримекаин, бупивакаин;
5. Средства, применяемые для всех видов анестезии
6. ультракаин, лидокаин

Виды местной анестезии:

- Аппликационная анестезия — в основном используется для обезболивания слизистой при незначительных вмешательствах (например, вколывание иглы). Для этого используются гели или спреи (лидокаин 10 %, бензокаин 20 %). Анестезия наступает через 2—3 минуты.

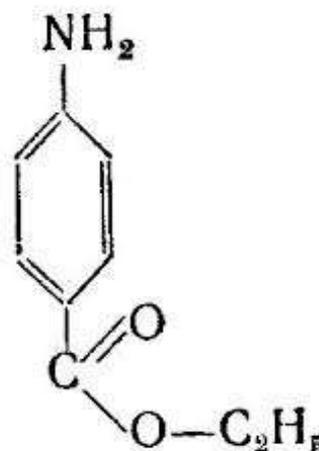
• Инфильтрационная анестезия — при этой анестезии анестетик вводится под слизистую или кожу, следовательно обезболивает небольшой участок. В стоматологии с помощью такого способа можно обезболить слизистую, надкостницу, зубы включая жевательные на нижней челюсти (интралигаментарная анестезия).

• Проводниковая анестезия — позволяет обезболить большой участок при малых дозах анестетика. Для этого создаётся депо анестетика

• Непосредственно у нерва (при входе в кость или при выходе из неё), зону иннервации которого необходимо обезболить.

• Интралигаментарная анестезия — с помощью этой анестезии анестетик вводят в круговую связку зуба (на 1 зуб 2—4 инъекции, каждая по 0,2 мл).[12-26]

АНЕСТЕЗИН (Anaesthesinum).



Этиловый эфир пара-аминобензойной кислоты. Синонимы: Бензокаин, Aethylis aminobenzoas, Anaesthalgin, Anaestheticin, Anaesthin, Benzocain, Ethoforme, Ethylis aminobenzoas, Ethyl aminobenzoate, Norcain, Parathesine, Rhaetocain, Torpanalgin и др. Белый кристаллический порошок без запаха, слабгорького вкуса; вызывает на языке чувство онемения. Очень мало растворим в воде, легко - в спирте. Анестезин - одно из самых первых синтетических соединений, применяемых в качестве местноанестезирующих средств. Несмотря на более чем 100-летнее существование (синтезирован в 1890 г.; применяется с конца 90-х годов),

его до сих пор относительно широко используют самостоятельно и в сочетании с другими лекарственными средствами. Недавно предложен новый аэрозольный препарат "Ампровизоль", содержащий анестезин. Анестезин является активным поверхностным местноанестезирующим средством. В связи с трудной растворимостью в воде препарат не применяют парентерально и для обезболивания при хирургических операциях. Однако его широко используют в виде мазей, присыпок и других лекарственных форм при крапивнице, заболеваниях кожи, сопровождающихся зудом, а также для обезболивания раневой и язвенной поверхности. Применяют 5 - 10 % мази или присыпки и готовые лекарственные препараты ("Меновазин", "Ампровизоль" и др.). При заболеваниях прямой кишки (трещины, зуд, геморрой) назначают свечи, содержащие 0,05 - 0,1 г анестезина. Для анестезии слизистых оболочек применяют 5 - 20 % масляные растворы. Внутрь принимают в порошках, таблетках и слизистых микстурах для обезболивания слизистых оболочек при спазмах и болях в желудке, повышенной чувствительности пищевода и т. д. Иногда назначают при привычной рвоте, рвоте беременных, морской и воздушной болезни. Доза для взрослых: 0,3 г 3 - 4 раза в день; для детей: до 1 года - 0,02 - 0,04 г, 2 - 5 лет - 0,05 - 0,1 г, 6 - 12 лет - 0,12 - 0,25 г. **Высшие дозы** для взрослых внутрь: разовая 0,5 г, суточная 1,5 г. Формы выпуска: порошок; таблетки по 0,3 г; 5 % мазь. Входит в состав комбинированных таблеток и свечей ("Анестезол"). Анестезин и его лекарственные формы обычно хорошо переносятся. В отличие от кокаина анестезин явлений наркотической зависимости не вызывает. Хранение: анестезин и содержащие его лекарственные формы хранят с предосторожностью (список Б) в хорошо укупленной таре, предохраняющей от действия света. Таблетки "Белластезин" (Tabulettae "Bellasthesinum") содержат анестезина 0,3 г и экстракта красавки 0,015 г. Таблетки "Павестезин" (Tabulettae "Pavesthesinum") содержат анестезина 0,3 г и папаверина гидрохлорида 0,05 г. Таблетки "Белластезин" и

"Павестезин" назначают при гастралгиях, спазмах желудка и кишечника. Принимают по 1 таблетке 2 - 3 раза в день. Для этой же цели используют готовые таблетки следующего состава; анестезина 0,3 г, папаверина 0,02 г, экстракта красавки 0,015 г. Свечи "Анестезол" (Suppositoria "Anaesthesolum"). Состав: анестезина 0,1 г, дерматола 0,04 г, ментола 0,004 г, окиси цинка 0,02 г, основы до общей массы 2,7 г. Применяют для уменьшения болей, зуда и спазмов, при геморрое и трещинах заднего прохода. Вводят в прямую кишку по 1 2 свечи в день. Анестезин является составной частью препарата "Меновазин" (ментол) и линимента "Спедиан" Rp.: Tab. Anaesthesini 0,3 N. 10 D.S. По 1 таблетке 3 раза в день Rp.: Tab. "Bellasthesinum" N. 10 D.S. По 1 таблетке 2 - 3 раза в день Rp.: Anaesthesini 0,3 Papaverini hydrochloridi 0,02 Extr. Belladonnae 0,015 D.t.d. N. 10 in tab. S. По 1 таблетке 2 - 3 раза в день Rp.: Ung. Anaesthesini 5 % 10,0 D.S. Наружное Аэрозоль "Ампровизоль" (Aerosolum "Amprovisolum"). Содержит анестезин, ментол, раствор эргокальциферола (витамин D) в спирте, глицерин, прополис и этиловый спирт. Выпускается в аэрозольных баллонах с содержанием пропеллента (хладон-12). При выходе из баллона аэрозоль представляет собой непрозрачную жидкость зеленовато-желтого (до темно-желтого) цвета с характерным запахом ментола и прополиса. Применяют для местного обезболивания, как противовоспалительное и охлаждающее средство при солнечных и термических ожогах I и II степеней. На пораженную поверхность наносят струю аэрозоля, нажав на головку баллона в течение 1 - 5 с, расстояния 20 - 30 см. В зависимости от степени ожога и переносимости препарата кожу обрабатывают один или несколько раз. Препарат противопоказан при распространенных ожогах II степени, отсутствии поверхностных слоев эпидермиса. Недопустимо попадание аэрозоля в глаза. Форма выпуска: по 50 г в аэрозольных стеклянных баллонах с полимерным покрытием либо по 80 или 170 г в алюминиевых аэрозольных баллонах с распылительным клапаном, головкой и предохранительным колпачком. Хранение: в сухом месте при

температуре не выше +35°C, вдали от огня и нагревательных приборов; предохранять от прямых солнечных лучей.[3-4]

Новокаин, Novocainum (синоним: прокаина гидрохлорид и др.)

Показания к применению, пути введения и дозы: Для инфильтрационной анестезии 0,25—0,5% растворы. Для проводниковой анестезии 1—2% растворы. Для паранефральной блокады 0,25% раствор (100—150 *мл*) или 0,5% раствор (50—80 *мл*). Для вагосимпатической блокады 0,25% раствор (30—100 *мл*). При лечении некоторых заболеваний (эндоартериита и др.) препарат вводят внутривенно в виде 0,25—0,5% растворов (от 1 до 15 *мл*) или внутримышечно в виде 2% раствора по 5 *мл* 3 раза в неделю курсами по 12 инъекций, после чего делают 10-дневный перерыв.

Высшие дозы (для взрослых) при инфильтрационной анестезии: первая разовая в начале операции не выше 1,25 *г* (0,25% раствор, 500 *мл*) и 0,75 *г* (0,5% раствор, 150 *мл*), в дальнейшем на протяжении каждого часа операции не выше 2,5 *г* (0,25% раствор, 1000 *мл*) и 2 *г* (0,5% раствор, 400 *мл*), разовые дозы: при приеме внутрь 0,25 *г*, при внутримышечном введении 0,1 *г* (2% раствор, 5 *мл*), при внутривенном введении 0,05 *г* (0,25% раствор, 20 *мл*); суточные дозы при приеме внутрь 0,75 *г*, при внутримышечном (2% раствор) и внутривенном (0,25% раствор) введении 0,1 *г*.

Побочное действие: При повышенной чувствительности к препарату возможны головокружение, общая слабость, снижение АД, коллапс, аллергические реакции

Форма выпуска и условия хранения: Порошок и ампулы по 1; 2,5; 10 и 20 *мл* 0,25% и 0,5% растворов и по 1; 2; 5 и 10 *мл* 1% и 2% растворов; флаконы, содержащие по 200 и 400 *мл* стерильных 0,25% и 0,5% растворов; 5% и 10% мази; свечи, содержащие 0,1 *г*. Хранение: список Б; в защищенном от света месте.

Пиромекаин, Pyromecainum (синоним бумекаин).

Показания к применению, пути введения и дозы: Для поверхностной анестезии: в глазной практике 0,5% раствор (1—2 капли), в оториноларингологии 1% — 2% растворы (1—5 мл), в стоматологии 1%—2% растворы (1—5 мл) и 5% мазь. Для эндоскопических диагностических исследований и лечебных процедур 2% раствор (2—5 мл), при бронхографии 10—15 мл, при отдельной интубации бронхов от 14 до 35 мл (в среднем 20 мл), для анестезии уретры (у мужчин) 2% раствор (10 мл). Высшая разовая доза 1 г.

В качестве антиаритмического средства 1% раствор вводят в вену вначале струйно в дозах 0,05—0,1 г в течение 3—5 мин, затем капельно со скоростью 0,002 г в 1 мин. Средняя разовая доза при введении в вену 1% раствора 0,1 г, высшая суточная доза 1,5 г.

Побочное действие: Побледнение кожи и слизистых оболочек, слабость, головная боль, головокружение.

Форма выпуска и условия хранения: Растворы 0,5%, 1%, 2% в ампулах по 10 мл; 1% раствор с глюкозой (для внутривенных инъекций) в ампулах по 10 мл; 5% мазь в тубах по 30 г. Хранение: список Б.

Тримекаин, Trimecainum (синоним: мезокаин и др.)

Показания к применению, пути введения и дозы: Для инфильтрационной анестезии 0,125% раствор (до 1500 мл). Высшая доза при применении 0,125%, 0,25% и 0,5% растворов 2 г.

Для проводниковой анестезии 1% раствор (до 100 мл) или 2% раствор (до 20 мл). Для перидуральной анестезии 1% раствор (для новорожденных и детей до 1 года) и 2% растворы: вводят по 5 мл каждые 5 мин (до 25 мл).

Для спинномозговой анестезии 5% раствор (2—3 мл). Для поверхностной анестезии 2—5% растворы (в глазной практике 4—8капель, в оториноларингологии 2—8капель).

В качестве антиаритмического средства вводят в вену в виде 2% раствора вначале струйно в дозе 0,08—0,12 г в течение 3—5 мин, затем

капельно со скоростью 10—40 капель 0,2% раствора в 1 мин. Высшая суточная доза 1 г.

Побочное действие: Такие же, как у новокаина (выше)

Форма выпуска и условия хранения: Порошок; ампулы по 2,5 и 10 мл, 1% раствора; по 1; 2; 5 и 10 мл 2% раствора и по 1 и 2 мл 5% раствора. Хранение: список Б.

Как понимать термин: пролонгированное действие лекарства.

ЛФ пролонгированные (от лат. *prolongare* - удлинять) - это ЛФ с замедленным высвобождением и увеличенной продолжительностью действия ЛВ. Пролонгированные ЛФ позволяют сократить частоту приема, курсовую дозу препарата и, соответственно, снизить частоту побочных эффектов. К пролонгированным ЛФ предъявляются следующие требования:

1 - концентрация ЛВ в организме должна быть оптимальной в течение определенного времени, а ее колебания по мере высвобождения ЛВ из препарата не должны быть значительными;

2 - вспомогательные вещества должны полностью выводиться из организма или инактивироваться;

3 - способы пролонгирования должны быть простыми, технологически выполнимыми и безопасными для организма (наиболее распространен метод замедления всасывания ЛВ). По пути введения пролонгированные формы подразделяются на ЛФ депо и ЛФ ретард, по особенностям фармакокинетики - на ЛФ с периодическим, непрерывным и отсроченным высвобождением. ЛФ депо, или депонируемые (от франц. *dépot* - склад) - парентеральные (для инъекций и имплантаций) пролонгированные ЛФ, обеспечивающие создание в организме запаса ЛВ и его последующее медленное высвобождение. ЛФ депо вводятся в стабильную среду (в отличие от изменяющейся среды ЖКТ) , в которой они накапливаются. Их можно вводить намного реже, чем пероральные пролонгированные ЛФ (например, раз в неделю). В ЛФ депо замедление

всасывания обычно достигается применением труднорастворимых форм ЛВ (соли, эфиры, комплексные соединения); химической модификацией (в частности микрокристаллизация); помещением ЛВ в вязкую среду (масло, воск, желатин или синтетические вещества); использованием систем доставки (микросферы, микрокапсулы, липосомы). При этом механизмы замедления всасывания также различаются: например, медленное высвобождение ЛВ из масляной суспензии может быть результатом медленного разложения (гидролиз комплекса или эфира) или растворения труднорастворимого соединения. ЛФ депо бывают:

- инъекционными - суспензия, раствор или суспензия масляная, суспензия микрокристаллическая или микронизированная масляная, суспензия инсулинов, микрокапсулы, микросферы;

- имплантационными - таблетки, таблетки подкожные (капсулы депо), пленки интраокулярные, терапевтические системы глазные и внутриматочные.

Для обозначения ЛФ депо часто не совсем точно используются более общие термины - «продолжительный» и «с модифицированным высвобождением».

Понятие «препарат пролонгированного действия» применяется для характеристики таких препаратов, которые обеспечивают более длительный период терапевтического действия заключенного в них лекарственного вещества, чем обычные препараты с тем же веществом. Препараты пролонгированного действия должны освобождать дозу лекарственного вещества непрерывно в течение определенного периода, сохраняя таким образом постоянный оптимальный уровень этого вещества в организме и устраняя излишнее повышение и понижение его концентрации.

При однократном (одноразовом) введении в организм больного лекарственного вещества в виде какой-либо лекарственной формы в крови и тканях пациента создается определенная концентрация этого вещества,

которая изменяется во времени в зависимости от скорости всасывания, распределения, биотрансформации (метаболизма) и элиминации (выделения). Длительность пребывания лекарственного вещества в организме обуславливается периодом его биологического полураспада, т. е. временем, необходимым для инактивации 50% введенного в организм лекарственного вещества. Инактивация или удаление вещества из биологических систем организма происходит в результате биотрансформации этого вещества или выделения вещества в неизменном виде. Таким образом, период биологического полураспада лекарственного вещества является мерой скорости инактивации и показывает, через какое время (в часах) после достижения в организме равновесной концентрации вещества в крови и тканях полученная величина уменьшается наполовину. Так, период полураспада дифтерийного анатоксина составляет 5 дней 6 ч, сульфатиазола - 3 ч 30 мин, сульфаметилпиридина (кинекс) - 34 ч, сульфадиметоксина (мадрибон) - 41 ч, этилового спирта - 1 ч 35 мин, конго красного - 2 ч 28 мин, стрептомицина - 1 ч 12 мин, феноксиметилпенициллина - 2 ч 40 мин, а-аминобензилпенициллина (ампициллина) - 11 ч. Как правило, фармакологический эффект однократно принятого лекарственного препарата проявляется на протяжении 3-6 ч, что вызывает необходимость в многократном применении этого препарата в течение суток.[27-29]

2. Лекарственные препараты продленного действия на полимерной основе.

Препараты продленного действия приготавливаются с использованием высокомолекулярных соединений и по сравнению с обычными обладают рядом преимуществ. Во – первых, концентрация лекарства может поддерживаться в крови постоянно на определенном уровне. Во – вторых, нежелательные побочные эффекты ЛВ ввиду частого их применения сводятся к минимуму или исключаются. В – третьих, ЛВ с малым

полупериодом жизни в организме могут быть защищены от деградации. И, последнее, что также немаловажно, использование препаратов продленного действия создает удобство для больных из – за уменьшения частоты приема лекарств.

Для решения проблемы пролонгирования действия ЛВ использованы два подхода.

Первый заключается в том, что изменение диффузии низкомолекулярного ЛВ достигается путем химического связывания его с макромолекулой. В этом случае увеличение времени его лечебного действия определяется либо медленной диффузией макромолекулы и связанных с ней макромолекул ЛВ, либо медленным расщеплением связей полимерной цепи в организме (биodeградируемые полимеры) на фрагменты, несущие молекулы ЛВ [30,31,33,].

Второй подход – регулирование диффузии активного вещества путем включения в полимерную полупроницаемую оболочку, которое широко используется для пролонгации эффективного действия ЛВ в различных лекарственных формах, а именно, для перорального применения, инъекционных, наружного применения.

Оптимальным препаратом продленного действия с терапевтической точки зрения является препарат, который поддерживает в крови и лимфе необходимую концентрацию ЛВ в течении заданного промежутка времени. Скорость высвобождения ЛВ из формы (таблеток, гранул, пилюль, капсул и т.д.) зависит от многих факторов: градиента рН на пути прохождения препарата (в желудке рН 1,0 – 3,0, в кишечнике 5,0 – 8,0) содержания ферментов, различных солей, растворимости ЛВ в среде, природы используемого полимера, соотношения компонентов, способа приготовления препарата.

Разработан ряд способов получения лекарственных композиций продленного действия с использованием полимеров. Замедление высвобождения молекул ЛВ обеспечивают полимерный каркас, к которому

диспергировано ядро с ЛВ, и одновременно полимерный каркас с ЛВ и покрывающая его полимерная пленка.

В состав лекарственных форм такого типа входят вещества, нерастворимые в воде и замедляющие диффузию молекул ЛВ. Для этих целей используют различные полимеры и их смеси : полиэтилен, полиметилметакрилат, полимеры метилметакрилата и алкилакрилатов. Эти полимеры нетоксичны, инертны к воздействию желудочного и кишечного соков и не подвергаются биодegradации. Для увеличения проницаемости воды в композицию вводят полиэтиленгликоль (ПЭГ), поливинилпирролидон (ПВП), пектин и другие водорастворимые вещества. ЛВ (фенобарбитал, никотинамид, никотиновая кислота и др.) смешиваются в смесителе с порошками полимера и другими добавками. Из смеси прессуются таблетки. Время высвобождения ЛВ из такого полимерного каркаса удлиняется до 8 часов.

Твердую дисперсию ЛВ в полимере получают путем растворения ЛВ в органическом растворе вместе с полимером и последующим гранулированием смеси по мере испарения растворителя. В качестве полимерной матрицы используют смеси этилцеллюлозы с оксипропилметилцеллюлозой с определенного действия готовят и с использованием смесей водорастворимых полимеров (ПВП, метилцеллюлоза) или водонерастворимых (этилцеллюлоза) низкомолекулярных веществ, нерастворимого в воде воска (стеарат кальция) или гидролизованных масел. Содержание воска колеблется от 15 до 50%, ПВП от 5 до 15%, ацетафтататцеллюлозы (АЦФ) 1 – 5%. В качестве ЛВ рекомендован теофиллин, бутабарбитал, интрапол, эфедрин. Сухие порошки этих компонентов смешивают и прессуют в таблетки.

Можно получить из смеси ЛВ с солью жирных кислот стеарат магния, пальмитат аммония и др., а водорастворимого полимера – ПВП – оксипропилцеллюлозу и др.

Замедление диффузии молекул ЛВ можно осуществить путем включения ЛВ в сетку полимер – полимерного комплекса, который образуется за счет взаимодействия функциональных групп двух макромолекул. Для этой цели предложено использовать ПВП различной молекулярной массы (ММ) и сшитый полимер акриловой кислоты, предпочтительное соотношение полимеров 1:1. Однако таблетки, полученные на основе этих полимеров, характеризуются неравномерным высвобождением ЛВ во времени. Так, за

1–ый час в искусственном желудочном соке выделяется до 33 – 35% ЛВ с последующем более медленным выделением.

Для получения полимерного каркаса используют фталат, оксипропицеллюлозу, 2–оксиметилакрилат, метилметакрилат–дивинилбензол, ионообменную смолу, сульфированный сополимер стирола и дивинилбензола [35-40].

Диффузию молекул ЛВ из лекарственного препарата можно замедлять путем покрытия части или гранул ЛВ полимерной пленкой, которая будет нерастворима в воде, но проницаема для молекул ЛВ. В качестве полимеров рекомендованы производные целлюлозы, полимерные производные акриловой и метакриловой кислот, поливинилацетатофталат. Для создания пленочного покрытия наиболее предпочтительными являются полимеры, нерастворимые в воде. В качестве растворителей используются ацетон, изопропиловый спирт или этилацетат.

В последние годы для покрытия таблеток широко применяются сополимеры на основе акриловых и метакриловых эфиров. Для покрытия используют 5 – 15% растворы сополимеров в указанных выше растворителях, толщина пленки таблеток, гранул или драже составляет 20 – 60 мкм. Толщину пленки увеличивают до 100 – 200 мкм путем введения твердых частиц (тальк, стеарат магния). Изменяя толщину пленки и концентрацию наполнителя, время высвобождения ЛВ можно варьировать от 2 до 12 часов.

Для получения препаратов продленного действия широко применяют микрокапсулирование[41].

Этим способом получают противовоспалительные и анальгезирующие препараты.

В качестве органического растворителя применяют циклогексан (200 частей), в качестве полимерных компонентов – бутилкаучук (6 частей) и этилцеллюлозу (4 части на 48 частей ЛВ). Из микрогранул далее готовят различные формы.

Лекарственные комплексы на основе ПВП и сшитой полиакриловой кислоты обладают быстрым высвобождением ЛВ в начальные период времени с постепенным более медленным его выделением в последующие часы [42].

Для приготовления инъекционных препаратов продленного действия в основном используют ПВП с ММ 20000 ± 5000 . Предложена антидиабетическая композиция с инсулином, содержащая ПВП с ММ 30000-40000. Концентрация ПВП составляет 20%. Однако такой препарат оказывает неблагоприятное воздействие на организм, вероятно, тем, что содержит высокомолекулярные фракции, которые кумулируются в организме.

На основе ПВП с ММ 20000-30000 и фермента калликреина производится препарат « Depot Kallekrein » (Англии, ФРГ). Длительный болеутоляющий эффект дает препарат на основе ПВП (50000-70000) и морфина гидрохлорида, содержащий 30% ПВП и 0,5% морфина.

Лекарственные формы для наружного применения – это большинство антисептических препаратов на основе комплекса ПВП-йод. В них ПВП с ММ = 20000 – 30000 увеличивает длительность биологического действия йода и снижает его токсичность.

Высокомолекулярные вещества широко применяются для приготовления офтальмологических препаратов, которые готовят на основе известных ЛВ для лечения глазных болезней и таких полимеров,

как полиэтиленоксид с ММ 4-5 млн, полиакриламид с ММ 5 млн или полиакриловая кислота с ММ 1-6 млн.

Патентуются способ пролонгирования терапевтического эффекта различных ЛВ при наружном применении, который основан на введении рассчитанных количеств активных ингредиентов - местных анестетиков, противовирусных, противогрибковых, сосудорасширяющих, антигистоминных, кераталитических, антибиотических и других препаратов в полимерную матрицу, содержащую производные ненасыщенных карбоновых кислот и различные вспомогательные вещества. Срок высвобождения пролонгирован до 8 – 13 часов.

В медицинской практике в последнее время широко используют комплексы йода с поливиниловым спиртом (ПВС) в различных формах. Основным преимуществом их являются сохранение и усиление антисептических, противовирусных и фунгицидных свойств йода в комплексно – связанном виде. При этом йод полностью утрачивает свое общетоксическое и обжигающее действие. [32]

Йодированные пленки полимеров винилового спирта с винилпирролидоном оказывают значительное противомикробное действие и являются перспективным материалом для лечения язв, ожогов [14].

Разработан способ получения йодсодержащих пленок ПВС и ПВП отливкой при 50-60°C из пленкообразующего раствора, содержащего йод и глицерин. Пленки не только равномерно йодированы по толщине, но и более эластичны за счет введения глицерина, что исключает их травматичность.

Разработана технология, позволяющая получить устойчивый при хранении комплекс ПВП с йодом в водном растворе. Проблема повышения стабильности растворов решена путем подбора полимера определенного качества и условий получения комплекса. Наиболее пригодным для этой цели является ПВП с ММ 25000±5000. Препарат известен как йодовидон.

Предложен способ получения нерастворимых полимерных комплексов с йодом, которые могут быть использованы в качестве бактерицидных препаратов для обезвреживания воды. Способ осуществляется смешиванием йода с носителями в среде органического растворителя. В качестве носителя используют гранулы на основе поли-N-виниллактамов с ММ 12000-160000.

Известен способ получения комплексов йода с поли-N-амидами, которые могут использоваться в медицинской промышленности для получения антисептических препаратов, в сельском хозяйстве для получения инсектицидов, фунгицидов и бактерицидов. Предложен способ получения болеутоляющего средства содержащего высокомолекулярный носитель и морфинглицерохлорид. В качестве высокомолекулярного носителя используют ПВП и ММ = 300000±40000 дальтон. [34]

В последние годы в медицине проявляют большой интерес к синтетическим высокомолекулярным соединениям в связи с тем, что они, включенные в лекарственные формы, способствуют повышению эффективности действия лекарственного средства, расширяют показания к применению и придают препарату новые биологические свойства.

Выбор же водорастворимых полимеров для медицины из класса П-N-ВА является весьма оправданным. На их основе решается главная задача химии физиологически активных полимеров – создание высокоэффективных лекарственных препаратов на полимерной основе. Полимеры этого класса, такие как ПВП, ПВК ПВМА могут быть основной большого числа лекарственных препаратов различного назначения: инъекционных, пероральных и наружного применения.

При создании высокоэффективных лекарственных препаратов на основе ПВП и их сополимеров используется принцип, в основе которого лежит проявление биологической активности самого полимера и комплекса полимера с лекарственными веществами. В результате может быть расширен ассортимент препаратов болеутоляющего,

дезинтоксикационного и антисептического действия и внутрисуставного введения при ревматологических заболеваниях. Полимеры ПВП и его сополимеры позволяют решить проблему создания препаратов продленного действия для перорального применения (таблетки, драже, гранулы). Эффективность пролонгации введенного лекарственного вещества определяется особенностью растворения твердого полимера в воде.

Высококонцентрированные растворы низкомолекулярных продуктов сополимеризации ПВП в воде являются хорошим растворителем лекарственных веществ, слабо растворимых в воде. В этом случае расширяются перспективы разработки лекарственных форм для наружного и внутривенного применения (растворов, мазей, аэрозолей).

Таким образом, большое число публикаций в последние годы, посвященных применению полимеров в лекарственных композициях, свидетельствует о растущем интересе исследователей к этому направлению. Сочетание полимеров с известными ЛВ позволяет существенно изменить его биологическую активность и время действия, выявить его новые качества, снизить токсичность, уменьшить число введений и т.д. Можно полагать, что это направление в фармации будет активно развиваться и приведет к созданию новых высокоэффективных лекарственных препаратов пролонгированного действия.

3. Анестезирующие средства в медицине

Анестезирующие средства — вещества, при непосредственном соприкосновении с тканями парализующие рецепторные образования и блокирующие передачу импульсов по нервным волокнам. К анестезирующим средствам относятся кокаин, новокаин, дикаин, анестезин, ксикаин, тримекаин и совкаин. Различные рецепторы отличаются неодинаковой чувствительностью к анестезирующим средствам и поэтому они выключаются не одновременно, а в определенной последовательности. В первую очередь исчезает болевая

чувствительность, затем обонятельная, вкусовая, температурная и в последнюю очередь тактильная. Нервные волокна также обладают разной чувствительностью к анестезирующим средствам. Проведение импульсов по чувствительным волокнам прекращается раньше и при воздействии меньших концентраций анестезирующих средств, чем по двигательным.

Действие анестезирующих средств зависит от степени кровоснабжения тканей. При уменьшении кровоснабжения тканей эффективность анестезирующего действия анестезирующих средств усиливается; кроме того, в результате уменьшения всасывания анестезирующих средств увеличивается продолжительность их действия и уменьшается возможность отравления. В связи с этим к растворам анестезирующих средств нередко прибавляют сосудосуживающие средства, чаще всего адреналин.

На действие анестезирующих средств влияет и реакция среды: в щелочной среде оно усиливается, в кислой — ослабевает. Этим объясняется то, что анестезирующие средства не оказывают выраженного действия при введении их в воспаленные ткани. Следует отметить, что ксикаин, тримекаин, совкаин медленно разрушаются в тканях и поэтому оказывают более продолжительное действие, чем остальные анестезирующие средства (кокаин, новокаин и др.).

Анестезирующие средства применяют для различных видов местной анестезии. Анестезирующие средства, хорошо проникающие через эпителий слизистых оболочек, — дикаин, ксикаин и кокаин — используют для поверхностной анестезии; новокаин, тримекаин и ксикаин — для инфильтрационной и проводниковой анестезии; совкаин, новокаин и ксикаин — для спинномозговой анестезии. Анестезин применяют только для поверхностной анестезии.

Среди анестезирующих средств особенно токсичны совкаин, дикаин, кокаин. При отравлении этими веществами возникает возбуждение центральной нервной системы с последующим развитием параличей. С

целью предупреждения возможного токсического действия кокаина и дикаина рекомендуется за 40—50 мин. до проведения анестезии давать больному барбитураты (например, барбамил 0,1 г). Применение аналептиков (коразола, кофеина и др.) при вызванном анестезирующими средствами угнетении центров продолговатого мозга бывает, как правило, неэффективным. При тяжелом отравлении анестезирующими средствами применяют искусственное дыхание, кислород (карбоген), кровопускание с последующим введением изотонического раствора хлорида натрия. Отдельные анестезирующие средства — статьи по названиям препаратов (например, Кокаин, Совкаин и др.).

Анестезирующие средства (Anaesthetica; греч. anaistliesia — нечувствительность) — лекарственные вещества, устраняющие возбудимость концевых аппаратов чувствительных нервов и блокирующие проводимость импульсов по нервным волокнам. Действие анестезирующих средств избирательно, т. е. проявляется в таких концентрациях, которые не повреждают окружающих тканей, и носит обратимый характер. Первым, введенным в медицинскую практику, был кокаин, который вызывает все виды анестезии, но из-за высокой токсичности в настоящее время применяется только для поверхностной анестезии (в офтальмологии, отоларингологии и урологии). Кокаин вызывает сужение сосудов; поэтому его включают в состав капель и мазей, применяющихся при лечении ринитов, синуситов, конъюнктивитов. Недостатки кокаина: высокая токсичность, влияние на внутриглазное давление, нестойкость в растворе при стерилизации кипячением, малая доступность источника получения; при повторном применении кокаина может развиваться болезненное пристрастие (кокаинизм).

Анестезин и другие алкильные эфиры аминобензойной кислоты нашли ограниченное применение, так как их растворимые соли обладают местнораздражающим действием. Широкое распространение в медицинской практике получили новокаин и другие эфиры

парааминобензойной кислоты (бенкаин, хлорпрокаин, монокаин, амилкаин, букаин, дикаин, корнекаин, октакаин и др.), обладающие меньшим раздражающим и большим анестезирующим действием. Новокаин применяют для всех видов анестезии (табл.), кроме поверхностной, а также при лечении различных заболеваний. Новокаин значительно менее токсичен, чем кокаин, и обладает большой широтой терапевтического действия. Недостатки новокаина: кратковременность действия, неспособность вызывать поверхностную анестезию, антисульфаниламидное действие, нестойкость в растворе, способность вызывать аллергические реакции. Раствор основания новокаина в персиковом масле применяют при длительной боли в рубцах, трещинах заднего прохода, после операции геморроя; действие его после однократного введения под кожу или в мышцы длится 3—15 дней. Дикаин — сильное анестезирующее средство, по активности и токсичности превосходящее новокаин и кокаин. Ввиду высокой токсичности дикаин в основном применяют для поверхностной анестезии в офтальмологии и отоларингологии. Вофакаин, оксипрокаин (паскаин) и другие эфиры парааминосалициловой кислоты близки по активности к группе новокаина, но отличаются от них наличием противовоспалительных и антисептических свойств. Вофакаин активнее кокаина при поверхностной анестезии и с успехом применяется в отоларингологии. Из соединений с амидной связью широкое распространение получил совкаин, превосходящий по активности новокаин, кокаин и ксикаин. Так как совкаин высокотоксичен и медленно выводится из организма, его применяют с большой осторожностью, главным образом для спинномозговой анестезии. Фаликаин превосходит при поверхностной анестезии кокаин, при проводниковой — новокаин, но токсичнее его в 10 раз. В последнее время внимание привлекли соединения с анилидной связью. К ним относятся высокоактивные, длительно действующие и малотоксичные анестетики: ксилокаин (ксикаин), тримекаин (см.),

карбокаин (мепивакаин), хостакаин. Они вытесняют из практики новокаин (при инфильтрационной, проводниковой, внутрикостной анестезии и при блокадах), дикаин (при поверхностной и перидуральной анестезии), совкаин (при спинномозговой анестезии) и другие анестетики, так как обладают рядом преимуществ: вызывают быстрее наступающую, более глубокую и более продолжительную анестезию, чем новокаин, оказывают аналгезирующее действие в послеоперационном периоде, не вызывают аллергических реакций, относительно малотоксичны (менее токсичны, чем кокаин, дикаин, совкаин), превосходят по терапевтической широте обычно применяемые анестезирующие средства, не имеют антисульфаниламидного действия, стойки в растворе и при стерилизации.

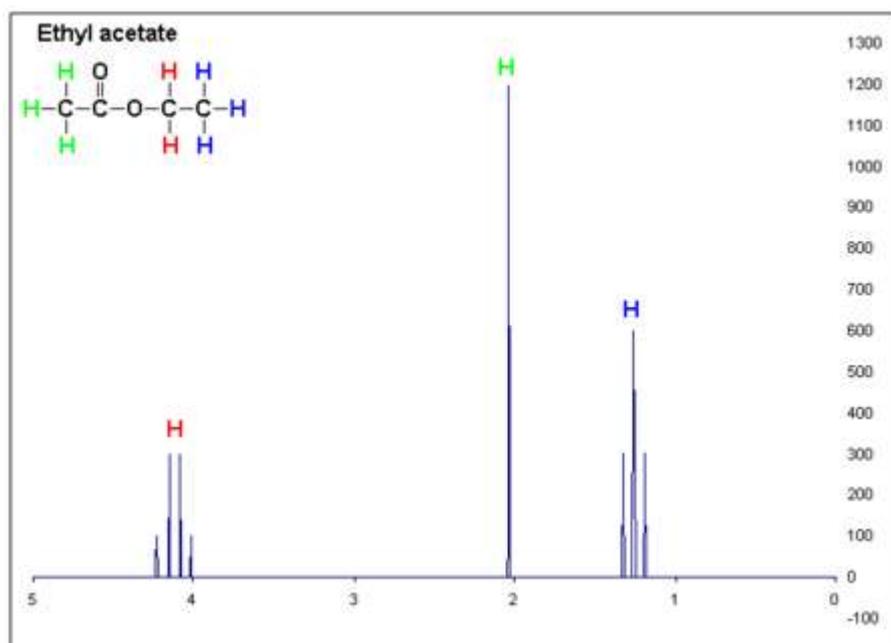
Механизм действия анестезирующих средств обусловливается их способностью к адсорбции на поверхности клеток и взаимодействию со специфическими (в химическом отношении) структурами рецептора. Физико-химические свойства А.с. растворимость, основность, константа диссоциации, липоидофильность, полярность, поверхностная активность и др., определяя легкость проникания А.с. через различные биохимические среды и возможность контакта с чувствительным нервом, существенно влияют на анестезирующее действие. Проникнув в нервную клетку, анестетик вступает в химическое взаимодействие с белковыми макромолекулами нервного волокна, принимающими участие в процессе передачи импульсов. Эффект анестезирующих средств усиливается и удлиняется при подщелачивании их растворов, добавлении солей К и Mg, сыворотки крови, поливинилпирролидона и некоторых других веществ.

Потенцируют эффект А.с. аналгетики группы морфина, нейроплегические вещества, антихолинэстеразные вещества и др. Адреналин, мезатон, эфедрин, нафтизин вызывают сужение сосудов, замедляют всасывание анестезирующих средств и тем самым удлиняют действие и уменьшают их токсичность. Анестезирующее действие снижается при подкислении раствора, добавлении глюкозы, мочевины,

серотонина и в условиях облучения. А.с. предназначаются главным образом для обезболивания при хирургических операциях. Активность и токсичность А.с. проявляются неодинаково при различных видах обезболивания: поверхностной, инфильтрационной, проводниковой и других видах анестезии. Применение А.с. особенно показано при операциях при открытых повреждениях, у больных с травматическим шоком, у ослабленных больных со злокачественными опухолями, тяжелыми инфекционными заболеваниями, разлитым перитонитом, сепсисом. Анестезирующие средства применяют также при невритах, невралгиях, радикулитах. А.с. применяют внутривенно, внутримышечно и для блокад при лечении различных заболеваний. А.с. иногда сочетают с нейроплегическими, ганглиоблокирующими средствами, релаксантами, стероидными препаратами. Применение А.с. противопоказано у больных с неустойчивой нервной системой, у маленьких детей, у больных с обширными гнойными процессами, при атипических операциях на внутренних органах, при наличии больших сращений и спаек. Местная реакция токсического характера от А.с. проявляется в виде отека тканей, некроза и дерматита; она чаще бывает выражена при применении неизотонических растворов А.с. Резорбтивное действие А.с. в основном первоначально проявляется в стимуляции коры головного мозга, гипоталамуса и центров продолговатого мозга; затем развивается ганглиоблокирующее, курареподобное и м-холинолитическое действие. При отравлении анестезирующими средствами наблюдаются: бледность, тошнота, рвота, двигательное возбуждение, переходящее в клоникотонические судороги; в более тяжелых случаях возбуждение ЦНС сменяется ее угнетением — дыхание становится поверхностным и неправильным, артериальное давление падает; смерть наступает в результате остановки дыхания. При возбуждении ЦНС назначают препараты брома, хлоралгидрат, барбитураты, аминазин и другие препараты фенотиазинового ряда; при коллапсе — кофеин, камфору,

коразол подкожно, адреналин (0,1% 0,3 мл) внутрисердечно, глюкозу (30%) внутривенно, делают переливание крови. Некоторые А.с. могут вызывать аллергические реакции (дерматиты, экзему, приступы бронхоспазма, крапивницу, сывороточную болезнь).

4. Аналитические методы для определения структуры молекул Протонный магнитный резонанс

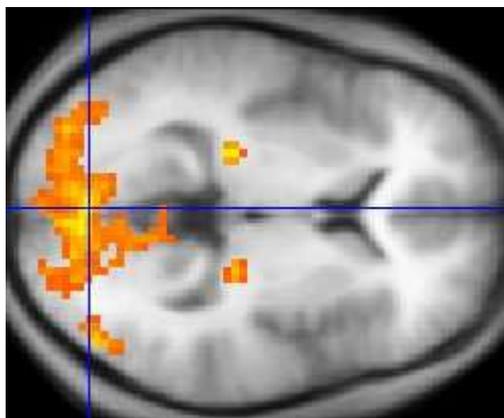


ПМР-спектр этилацетата

Протонный магнитный резонанс (ПМР) — аналитический метод в органической химии, использующийся для определения структуры молекул. Является подвидом ядерного магнитного резонанса на ядрах ^1H .

Условием для применения ПМР является наличие у ядра атома спинового момента, который вызывает магнитные взаимодействия ядра с внешним магнитным полем, взаимодействие ядер между собой, а также взаимодействие электронной оболочки одного атома с электронами всей молекулы. Положение и микроструктура резонансных линий, таким образом, напрямую зависят от химического окружения ядра атома. Поскольку протоны обладают спином, а водород присутствует почти во всех органических соединениях, протонный магнитный резонанс используется, как правило, для установления структуры органических

молекул. ПМР используется также в магнитно-резонансной томографии — неинвазивном методе визуализации состояния органов человека (и животных).



Ядра атомов с нечетным зарядом или нечетным массовым числом имеют ненулевой спин и характеризуются ненулевым магнитным моментом.

Примеры: Магнитный момент не равен нулю: 1^1H 1^2H 6^{13}C 8^{17}O 9^{19}F

Магнитный момент равен нулю: 6^{12}C 8^{16}O Во внешнем магнитном поле ядра с ненулевым магнитным моментом могут находиться в нескольких энергетических состояниях. Переход с нижнего энергетического уровня на верхний сопровождается поглощением энергии ($\Delta E = h\nu$), которое можно обнаружить с помощью прибора — ЯМР-спектрометра. Протонный магнитный резонанс (ПМР)— Proton Nuclear Magnetic Resonance, H-NMR Ядро H может находиться в двух состояниях: его собственный магнитный момент может ориентироваться по направлению внешнего поля и против поля. [15]

При ЯМР-исследовании ампулу с растворенным исследуемым веществом помещают в сильное магнитное поле и облучают мощным узкочастотным импульсом, основная частота которого характерна для данного ЯМР-спектрометра (например, 100 МГц). Атомы H резонируют при некоторых частотах ($\Delta E = h\nu$). Прибор обнаруживает поглощение

энергии при этих частотах и выводит результаты (в табличной форме, в виде спектра).

При прочих равных условиях частота поглощения зависит от состояния электронной оболочки атома : две группы неэквивалентных атомов углерода, два пика.

Надеюсь, читатель осознает, что на этих страницах приведено упрощенное и схематичное описание метода ЯМР-спектроскопии)

(тетраметилсилан, TMS), дающий интенсивный одиночный сигнал в стороне от большинства иных сигналов.

б) положение остальных сигналов прибор рассчитывает относительно сигнала TMS по формуле: (частота данного сигнала – частота сигнала TMS), Гц = δ частота спектрометра, Гц δ называется химическим сдвигом; это безразмерная величина, выражаемая в миллионных долях (ppm= parts per million) от основной частоты прибора.

Запомним термин: Химический сдвиг = Chemical Shift

Химический сдвиг сигнала атомов водорода, входящих в состав TMS, по определению равен нулю: $\delta=0,00$. Величина химического сдвига каждого типа атомов водорода лежит во вполне определенном интервале, например:

Величина δ зависит от ближайшего окружения атомов.

Величина δ тем больше, чем сильнее смещена электронная плотность с атома водорода. Посмотрите на приведенные на предыдущей странице спектры циклогексана и бромэтана. Химические сдвиги для атомов водорода циклогексана и СН-групп бромэтана близки по величине ($\delta \approx 1$).

В бромэтане из-за смещения электронной плотности к атому брома химические сдвиги двух типов протонов разные по величине и соотносятся следующим образом: $\delta(\text{CH}_2) > \delta(\text{CH}_3)$. В спектрах ЯМР низкого разрешения, о которых шла речь до сих пор, каждой группе идентичных атомов Н соответствует один сигнал. В спектрах ЯМР высокого разрешения обнаруживаются более тонкие эффекты. При практически том

же химическом сдвиге, при котором в спектре низкого разрешения наблюдается одиночный пик (синглет), в спектре высокого разрешения может находиться мультиплет — группа пиков, расположенных очень близко друг возле друга. Пример — спектры низкого разрешения (слева) и высокого разрешения (справа) для бромэтана:

Мультиплет появляется от того, что на энергетическое состояние данного протона влияют магнитные моменты иных близко расположенных протонов — происходит расщепление энергетических уровней. Поскольку энергия таких взаимодействий очень мала, этот эффект можно обнаружить только в спектре высокого разрешения. Химически одинаковые протоны не расщепляют энергетические уровни друг у друга. Пример: Циклогексан. Все атомы Н в молекуле циклогексана химически идентичны. В спектре низкого разрешения наблюдается один пик. В спектре высокого разрешения тоже наблюдается только один пик — расщепление отсутствует. Расщепление уровней и появление мультиплета вызывается протонами, химически отличающимися от данного и расположенными, главным образом, по соседству. Число пиков в мультиплете = (число соседних химически иных протонов) + 1.

Пример. Бромэтан $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ (спектр приведен на предыдущей странице)

Два типа протонов: А В В спектре высокого разрешения имеется два мультиплета: сигнал протонов группы А под действием протонов группы

В расщепляется на квинтет ($3+1=4$); сигнал протонов группы В под действием протонов группы А расщепляется на триплет ($2+1=3$);

Дополнительные замечания. Высоты пиков в мультиплете соотносятся следующим образом: 2 пика (дублет) 1:1 3 (триплет) 1:2:1 4 (квинтет) 1:3:3:1

5 (квинтет) 1:4:6:4:1 и т. д.

Площадь под мультиплетом тем больше, чем большему числу атомов водорода принадлежит этот сигнал. Соотношение площадей под

мультиплетами равно соотношению протонов в соответствующих химически разных группах атомов. Например, в спектре бромэтана площади под кваттетом и триплетом соотносятся как 2:3 (они формируются из фрагментов CH и CH). Из-за высокой подвижности протона в гидроксильной группе пик протона гидроксильной группы не расщепляется и виден как синглет в спектре высокого разрешения. Если атом водорода заместить на атом дейтерия, спектр поменяется, потому что атом дейтерия резонирует при частотах, сильно отличающихся от частот резонанса атомов водорода.

Сравнение спектров недейтерированного и дейтерированного соединения помогает идентифицировать вещество в тех случаях, когда спектры оказываются очень сложными. Ядерный магнитный резонанс на атомах углерода C (C-NMR , Carbon-13 NMR).

Ядра углерода C-12 имеют нулевой спин и поэтому неактивны в ЯМР - эксперименте. Природный углерод содержит около 1 % изотопа C-13 , который в соответствующих условиях можно обнаружить в веществе методом ЯМР - спектроскопии. Исследование магнитного резонанса ядер.

C проводят в таких условиях, в которых не проявляется расщепление сигналов, поэтому в спектрах C-ЯМР каждой группе химически эквивалентных атомов углерода соответствует один пик. Примеры:

а) Бромэтан $\text{Br-CH}_2\text{-CH}_3$: два неэквивалентных атома углерода, два пика. б) 1-бромпропан $\text{Br-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$: три неэквивалентных атома углерода, три пика.

в) 2-бромпропан $\text{CH}_3\text{-CH(Br)-CH}_3$.

Ядра химически идентичных атомов водорода поглощают излучение одной и той же частоты. Ядра химически различающихся атомов водорода поглощают излучение разной частоты. Примеры. Для того, чтобы можно было сравнивать результаты разных экспериментов, в ЯМР - спектроскопии используется следующая стандартизация:

а) спектр снимают в присутствии вещества-эталона.[13, 43-44]

Глава 2. Методы и материалы исследований

1. Реактивы и приборы, использованные в экспериментах.

Аппаратурное описание технологического процесса

1. Ступки;
2. Электронный весы;
3. Колбы 500 мл;
4. Притертое робки;
5. Пипетки;
6. Ложки (мг);
7. Мерные цилиндры;
8. Холодильник;
9. Мешалка;
10. Латр;
11. Плитка;
12. Термостат;
13. Терморегулятор;
14. Стойка для штатива;
15. Вакуум – сушильном шкаф;
16. ПМР – спектр;
- 17.ИК – спектр.

2. Методы и объекты исследования, их характеристика

Протонный магнитный резонанс (ПМР) – аналитический метод в органической химии, использующийся для определения структуры молекул. Является подвидом ядерного магнитного резонанса на ядрах ^1H .

Условием для применения ПМР является наличие у ядра атома спинового момента, который вызывает магнитный взаимодействия ядра с внешним магнитным полем, взаимодействие ядер между собой, а также взаимодействие электронной оболочки одного атома с электронами всей

молекулы. Положение и микроструктура резонансных линий, таким образом, напрямую зависят от химического окружения ядра атома. Поскольку протоны обладают спином, а водород присутствует почти во всех органических соединениях, протонный магнитный резонанс используется, как правило, для установления структуры органических молекул. ПМР используется также в магнитно-резонансной томографии — неинвазивном методе визуализации состояния органов человека (и животных).

Методы молекулярной спектроскопии. Инфракрасная спектроскопия.

Инфракрасным изучением называют изучение с длинами волн 0,85 до 1000 мкм.

В ИК – диапазоне осуществляет переходы между колебательными и вращательными уровнями энергии молекул.

Большинства колебательных переходов в молекулах реализуется в диапазоне длин волн λ от 2,5 до 25 мкм.

В единицах волновых чисел $\nu = 1/\lambda - 4000-400 \text{ см}^{-1}$.

Одним из основных требований, предъявляемым к реактивам и препаратам, является их чистота. Они не должны содержать значительных количеств примесей и загрязнений.

Предельное содержание примесей в большинстве случаев, строго ограничено техническими требованиями, приводимым в ГОСТ, ТУ ФС и ВФС.

В препаратах, используемых в процессе полимеризации и поликонденсации, особенно жесткие требования предъявляются к чистоте. Поэтому перед употреблением они подвергаются очистке одним из существующих методов: перегонка, перегонка под вакуумом, перекристаллизация. Это особенно важно, т.к. они обычно содержат стабилизатор, который необходимо удалить из препарата, в противном

случае реакции могут вообще не протекать, или продукт иметь совсем другой состав.

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР) — резонансное поглощение или излучение электромагнитной энергии веществом, содержащим ядра с ненулевым спином во внешнем магнитном поле, на частоте ν (называемой частотой ЯМР), обусловленное переориентацией магнитных моментов ядер.

Явление ядерного магнитного резонанса было открыто в 1938 году Исидором Раби в молекулярных пучках, за что он был удостоен Нобелевской премии 1944 года. В 1946 году Феликс Блох и Эдвард Миллз Парселл получили ядерный магнитный резонанс в жидкостях и твердых телах (нобелевская премия 1952 года).

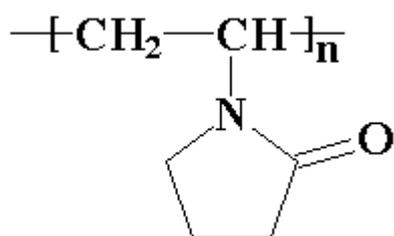
Одни и те же ядра атомов в различных окружениях в молекуле показывают различные сигналы ЯМР. Отличие такого сигнала ЯМР от сигнала стандартного вещества позволяет определить так называемый химический сдвиг, который обусловлен химическим строением изучаемого вещества. В методиках ЯМР есть много возможностей определять химическое строение веществ, конформации молекул, эффекты взаимного влияния, внутримолекулярные превращения.[15]

N – винилпирролидон очищали методом перегонки под вакуумом при температуре 64 - 66°C и давлении 2 мм рт. ст. Физико-химическая характеристика мономера после очистки: температура плавления 155°C и кипения 148°C (при 100 мм рт. ст.) d_{4}^{20} -2,048, n_{D}^{20} 1,5117. ПДК 1 мг/м³.

Хлористый водород. HCl М. 36,456. d_{4}^{20} 1,264 (к воздуху), Т. пл. - 114,7°C, Т. кип. -85,2°C. Бесцветный газ с острым запахом, во влажном воздухе образует туман. Очень хорошо растворим в воде с образованием соляной кислоты, растворим в спирте, бензоле, эфире.

Соляная кислота – водный раствор HCl представляет собой бесцветную прозрачную жидкость с резким запахом. Концентрированная кислота (концентрация выше 7н., уд.вес 1,12) дымит на воздухе. Очень сильная кислота. HCl образует с водой постоянно кипящую смесь, содержащую 20 -24% HCl (6,1 н., Т. кип. 110°С при 760 мм рт. ст.). HCl растворим в метиловом и этиловом спиртах.

Поливинилпирролидон (ПВП) является полимерным соединением; с водой он образует коллоидные растворы. ММ 8000±1000Да



Анестезин. Этиловый эфир пара – аминобензойной кислоты.

Молекулярная масса 165,2, температура плавления 91-92°С. Белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса, вызывает на языке чувство онемения. Очень мало растворим в воде, легко – в спирте и хлороформе. Оказывает местноанестезирующее действие. В связи с тугой растворимостью в воде не применяется для обезболивания при хирургических операциях.

Хлороформ (трихлорметан) CH-Cl₃. Молекулярная масса 119,39, d_4^{20} 1,489,

Температура кипения - 61,2°С, температура плавления – 63,5°С, n_D^{20} 1,4455.

Хлороформ имеет больший удельный вес, чем концентрированная соляная кислота или ненасыщенный раствор NaCl, и тонет в этих растворителях. Является наркотиком.

Этиловый спирт (этанол) CH₃-CH₂-OH. Молекулярная масса 46,0 d_4^{20} 0,7894, температура кипения 78,4°С, температура плавления – 114,5°С, n_D^{20} 1,3614.[31]

Глава 3. Основная часть

Экспериментальная часть

На основе N-винилпирролидона (N-ВП) или Сафинол и анестезина получена пролонгированный лекарственный препарат, который как показали испытания, является на полимерной основе.

Полученные нами комплекс лекарственные препаратов на полимерной основе по физико – химическим, фармакологическим характеристикам и данным фармакокинетики могут служить пролонгаторами – носителями лекарственных веществ.

Данная глава посвящено изложению результатов исследований этой еще одной возможности служения наших полимеров медицине.

2. Синтез и получение новых пролонгированных лекарственных веществ на основе ПВП и «Сафинол».

Для синтеза пролонгированных лекарственных веществ нами выбраны поливинилпирролидон (ПВП) или сафинол продукт конденсации салициловой кислоты, формальдегида и серицина [32-33]. Из лекарственных веществ по рекомендациям клиники ЛОР ТашГОСМИ-1 и кафедры биоорганической биологической химии анестезин.

В качестве обезболивающего средства при операциях на органах ЛОР в клинике используют анестезин, недостатком которого является кратковременность действия. Анестезин не растворим в воде, что снижает его биодоступность, точность дозировки.

С целью удлинения фармакологического эффекта анестезина при меньшей дозе препарата нами разработан новый водорастворимый комплекс высокомолекулярного соединения поливинилпирролидона с обезболивающим препаратом анестезином, содержащий 20 – 25% основного вещества. Берут $6,6 \times 10^{-4}$ моль % полимера ПВП с ММ 8000 ± 1000 , растворяют в хлороформе, добавляют $1,5 \times 10^{-2}$ моль %

анестезина при перемешивании, нагревают до температуры кипения хлороформа (334 К), перемешивают при этой температуре 3,5 – 4,0 ч. По окончании реакции растворитель удаляют, а продукт сушат в вакуум – сушильном шкафу.

Полученного комплекс образуются порошок белого цвета, хорошо растворимый в воде, спирте, хлороформе, практически не растворим в серном эфире. Порошок гигроскопичен, без запаха.

Соотношение поливинилпирролидон : анестезин : хлороформ 5:1,25:100.

Выход продукта 90%, характеристическая вязкость 0,2 – 0,25.

Таблица 1.

Влияние соотношения реагирующих компонентов и продолжительности реакции на выход препарата.

№	Наименование исходных компонентов	Кол-во мол, %	Время, ч	Выход продукт, %
1	ПВП	$6,6 \times 10^{-4}$	3,5-4,0	90
2	с анестезином	$1,5 \times 10^{-2}$		

Другой метод получения водорастворимого комплекса ПВП с анестезином, заключается в следующем: Получают суспензию анестезина в воде и к ней добавляют строго рассчитанное количество хлористого водорода, при этом образуются прозрачный раствор. К нему приливают раствор поливинилпирролидона с молекулярной массой 8000 ± 1000 и перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 – 2,0 ч. После отгонки воды в ротационном испарителе и сушки продукта в вакуум сушильном шкафу получают готовый продукт, представляющий собой порошок кремового цвета, растворимый в воде, хлороформе. Соотношение ПВП : анестезин : HCl : вода 2,0:1,0:0,5:35. Выход продукта 80 – 85%.

Таблица 2.

Влияние соотношения реагирующих компонентов и продолжительности реакции на выход препарата.

№	Наименование исходных компонентов	Кол-во мол, %	Время, ч	Выход продукт, %
1	ПВП	$1,2 \times 10^{-4}$	1,5 – 2,0	80-85
2	с анестезином	$1,5 \times 10^{-2}$		

Процесс получения водорастворимого комплекса сафинола с анестезином проводят в растворе этилового спирта при температуре кипения спирта в течение 3,5 – 4,0 ч. Далее осуществляют отгонку спирта и сушку продукта в вакуум – сушильном шкафу. Готовый продукт - порошок от белого до кремового цвета, растворимый в воде, спирте, хлороформе. Соотношение сафинола : анестезин : спирта 1:2:100. Выход продукт 87 – 90% .

Таблица 3.

Влияние соотношения реагирующих компонентов и продолжительности реакции на выход препарата.

№	Наименование исходных компонентов	Кол-во мол, %	Время, ч	Выход продукт, %
1	Сафинол	$1,4 \times 10^{-3}$	3,5-4,0	87-90
2	с анестезином	$1,5 \times 10^{-2}$		

Определение среднего значения молекулярной массы полимера сафинола.

Приготавливают 1%-ный водный раствор из сухого порошка сафинола в количестве 20 мл (точная навеска 0,2 г.). Раствор фильтруют через фильтр Шота №2. 10 мл профильтрованного раствора, отмеренного пипеткой, помещают в вискозиметр Освальда с временем истечения воды от 80 до 120 с (ГФ Х1, вып.1, с.87). Измеряют время истечения помещенного раствора. Далее к раствору находящемуся в вискозиметре приливают пипеткой 5 мл дистиллированной воды, выдерживают 10 мин и замеряют время истечения полученного раствора. Далее приливают еще 3 раза по 5 мл дистиллированной воды, измеряя время истечения каждого раствора. Величину приведенной вязкости рассчитывают по формуле:

$$\eta_{уд} = \frac{\tau_{p-ра} - \tau_в}{\tau} C$$

где: С – концентрация препарата, г/100 мл раствора (1,0, 0,6, 0,5, 0,4, 0,33);
 $\tau_{p-ра}$ – время истечения раствора; $\tau_в$ – время истечения растворителя.

Строят график, на оси абсцисс которого откладывают концентрацию сафинола, а на оси ординат – значение приведенной вязкости. Эдти точки должны находиться на одной прямой, пересечение ее с осью ординат дает величину характеристической вязкости, которая должно быть при 20°C 0,07-0,08. среднее значение молекулярной массы препарата рассчитывают по формуле:

$$[\eta] = 2,2 \times 10^{-4} M^{0,65}$$

Среднее значение молекулярной массы должно быть 7000±1000 Да.

Определение оптической плотности раствора сафинола.

Оптическая плотность раствора Сафинола определялась на рефрактометре. Зависимость показателя преломления от концентрации раствора приведена в табл. № 4.

Таблица 4.

Зависимость показателя преломления от концентрации раствора приведена

Концентрация раствора, %	Показатель преломления
1,0	1,3380
2,5	1,3410
3,0	1,3420
5,0	1,3470
1,0	1,3580
2,0	1,3810
4,0	1,4341

Определение поверхностного натяжения растворов Сафинола

Поверхностно – активными веществами называют вещества, молекулы мицеллы которых способны адсорбироваться на поверхностях раздела с образованием ориентированных мономолекулярных пленок. Полярной группой эти молекулы (или мицеллы) направлены в водную фазу (гидрофильную), неполярной в масляную (гидрофобную) фазу.

Определение поверхностного натяжения растворов Сафинола проводилось методом наибольшего давления пузырьков воздуха на приборе Ребиндора.

Метод основан на том, что между поверхностным натяжением (G) жидкости на границе с воздухом и давлением (P), необходимым для проскока пузырька воздуха через капилляр, погруженный в исследуемую жидкость, существует зависимость:

$$G = (r \times P) / 2$$

где : r – радиус капилляра, d – плотность жидкости.

При диаметре капилляра 0,2 – 0,3 мм формула приобретает следующий вид:

$$G = (r \times P) / 2$$

С помощью манометра измеряют давление, необходимое проскока пузырька воздуха через капилляр, погруженный в жидкость с известным поверхностным натяжением (G), например, в воду или исследуемую жидкость (G).

Сафинол. Продукт поликонденсации салициловой кислоты, формадегида и аминсоединений, который обладает выраженным стимулирующим действием на эритропоз при постгеморрагической гипорегенераторной и финилгидразиновой анемии, выраженным антикоагуляционным действием, удлиняя время свертывания крови у интактных животных в 4–5 раз с возвращением к исходному состоянию через 24 часа, способностью восстанавливать обменные процессы мышцы сердца и поддерживать дыхание эритроцитов на удовлетворительном уровне 5 дней.

Антикоагулянт крови сафинол, порошок от бежевого до светло-коричневого цвета, легко растворим в воде, диметилформамида и умеренно в 95% этиловом спирте, предназначен для приготовления 0,2% сафинола в 0,9% изотоническом растворе натрия хлорида как консерванта донорской крови, а также как компонента для синтеза пролонгированных лекарственных препаратов на полимерной основе, в качестве флокулянта очистки природных и сточных вод.

Препарат «Сафинол» используется в медицинской практике для приготовления лекарственной формы «Сафинол для инъекций» - антикоагулянт. Лекарственную форму сафинола рекомендуется изучить у взрослых в качестве препарата полифункционального действия: функции

переносчика кислорода, стимуляции эритропоэза, антикоагулирующего действия. Температура плавления 292°C, ММ 6000 – 8000 Да.

Консервант крови сафинол__с функцией обогащения крови кислородом. Установлено, что сафинол в концентрации от 1% до 5% обладает антикоагулирующим (пртивосвертывающим) действием, следовательно, не нуждается в дополнительном введении антикоагулянта.

Эритроциты сохраняют наиболее физиологическую дискоидную форму при применении 2 и 3%-ной концентрации сафинола более длительный срок, чем при 4%-ной, следовательно 2-3% концентация является оптимальной.

При заготовке крови сгустки не образуется, эритроциты оседают очень медленно, через 24-48 часов, и далее, надосадочный слой составляет 1,5-2 см. Взвешенное состояние должно способствовать нормализации обмена веществ.

Решено было изучать препарат «Сафинол», обладающий высокой кислородной емкостью, как консервант с функцией обогащения крови кислородом, для хранения крови при положительной температуре.

Был отработан рабочий раствор, включающий 2%-ный сафинол, сахара и бидистиллированную воду. Отработано оптимальное соотношение раствора и крови – 1:4 (1 часть раствора и 4 части крови) и оптимальный температурный режим хранения (+4°C).

Затем поставлено 20 серий опытов в условиях лаборатории. Кровь заготавливалась в условиях операционной от здоровых доноров, в соотношении 1:4 и сохранялась в холодильниках.

Исследования проводились в 1 сутки, на 5, 10, 20, 30 и 40-й день.

Особенности комплексообразования и конформационных превращений макромолекул в процессе синтеза пролонгированных препаратов в водной среде

Решение ряда практических задач, связанных с применением исследуемых полимеров при разработке эффективных лекарственных препаратов пролонгированного действия определяется способностью их макромолекул к комплексообразованию с различными веществами. Способность ПВП полимеров, гидратного окружения звена, гидрофобных и электростатических взаимодействий, а также конформационного состояния макромолекулы, которое, в свою очередь, определяется температурой, природой растворителя, составом полимера и т.д.

Влияние ММ полимера изучено спектрофотометрическим методом. Установлено, что способность макромолекул ПВП и анестезин в растворе воды взаимодействовать с анестезином остается практически постоянной для полимеров с ММ, превышающей $2,5 \times 10^3$, и значительно снижается при уменьшении ММ от $2,5 \times 10^3$ до $1,5 \times 10^3$.

Роль гидратации комплексов. Комплексы ПВП с анестезином различными молекулами имеют разную гидратацию. Сведения о водном окружении в полимерных комплексах с анестезином получены из спектральных данных этих молекул в растворах, содержащих различные концентрации

N-винилпирролидона, как аналога звена полимеров, и воды. Из сравнения спектральных характеристик комплексов ПВП и его полимера с анестезином в смесях N-винилпирролидона с H_2O сделано заключение о гидратном окружении звеньев, участвующих в комплексе. Найдено, что на одно звено ПВП с анестезином приходится приблизительно 2-3 и 4-5 молекул воды соответственно. Как известно, звено ПВП в водном растворе сольватировано 15 молекулами воды. Полученные результаты подтверждают, что при комплексообразовании происходит вытеснение молекул воды из гидратной оболочки конгломератов, в комплексе

остаются прочно связанные молекулы воды, образующие водородные связи с $=C=O$ группами звеньев.

Роль электростатических взаимодействий.

На примере ПВП с анестезина исследовано влияние электростатических взаимодействий в растворе воды на их комплексообразование.

Нами для оценки вклада других типов взаимодействия рассмотрено влияние природы растворителя на частоту поглощения $=C=O$ группы звеньев полимеров. Наибольший сдвиг полосы поглощения $=C=O$ карбонильной группы в низкочастотную область ИК – спектров имеет место при переходе от $CDCl_3$ к D_2O , что указывает на поляризацию положительного заряда атома азота вдоль цепи.

Доказательством существования положительного заряда вблизи цепи служат данные потенциометрического титрования аминокрупп в полимерах (ПВП, ПВП с АГЭ) с весьма малым содержанием звеньев (1,5 мол.%).

Изучение комплексообразования анестезина с ПВП различного строения в растворе воды позволило выявить ряд факторов, способствующих этому взаимодействию: Так как сам анестезин не растворим в воде, наличие его сигналов в комплексе с ПВП и анестезина D_2O свидетельствует о том, что анестезин действительно образует комплекс с ПВП и анестезина в соотношении не более чем 1:15. Можно предположить, что комплексообразование идет за счет водородных связей между аминокгруппой анестезина и лактамовой группой ПВП.

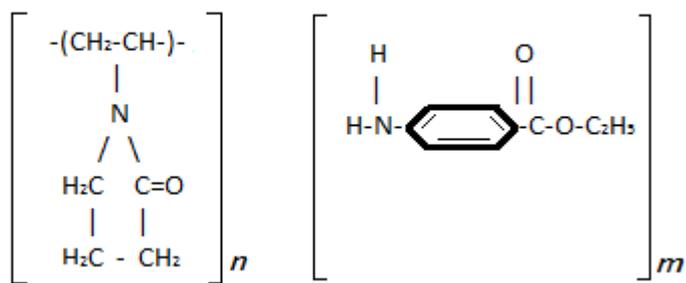
Конформационные превращения макромолекул в водных растворах. Образование комплексов ПВП и анестезина сопровождается конформационными изменениями клубка макромолекул, что отражается на гидродинамическом поведении полимеров в растворе воды. Характер изменения конформационного состояния полимерного клубка одинаков

для ПВП и анестезина, но по разному зависит от внешних факторов. Но и более ярко выражено влияние этих факторов для макромолекулы ПВП.

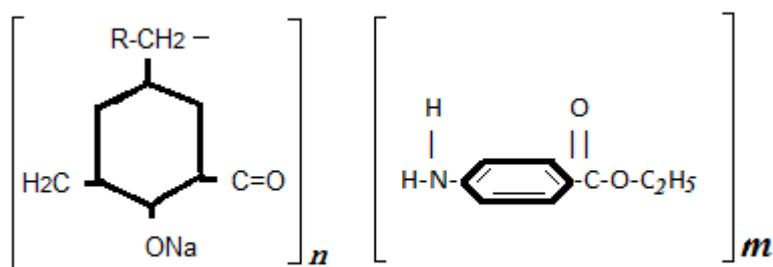
Влияние температуры. В связи с обнаруженным эффективным влиянием температуры на комплексообразующую способность ПВП и анестезина изучены конформационные превращения макромолекул при различной температуре. Установлено, что повышение температуры раствора в области от 30 до 60° с практически не влияет на гидродинамическое состояние макромолекул ПВП и анестезина.

Новые пролонгированные лекарственные препараты синтезированы на основе водорастворимых полимеров и болеутоляющего препарата анестезина и других лекарственных средств.

1. Пролонгированный препарат поливинилпирролидон + анестезин, ММ 8000±1000 Да.



2. Пролонгированный препарат сафинол с анестезином , ММ 8000-10000 Да.



Из порошков анестезина, соединений с сафинол анестезином, были приготовлены суспензии в вазелиновом масле и записаны ИК – спектры на ИК – спектрометре Specord NIR (Карл Цейс, Йена).

На ИК – спектре ПВП с анестезина при частоте 3200 см^{-1} имеется слабая полоса поглощения, происходящая от валентных колебаний групп: $=\text{NH}$.

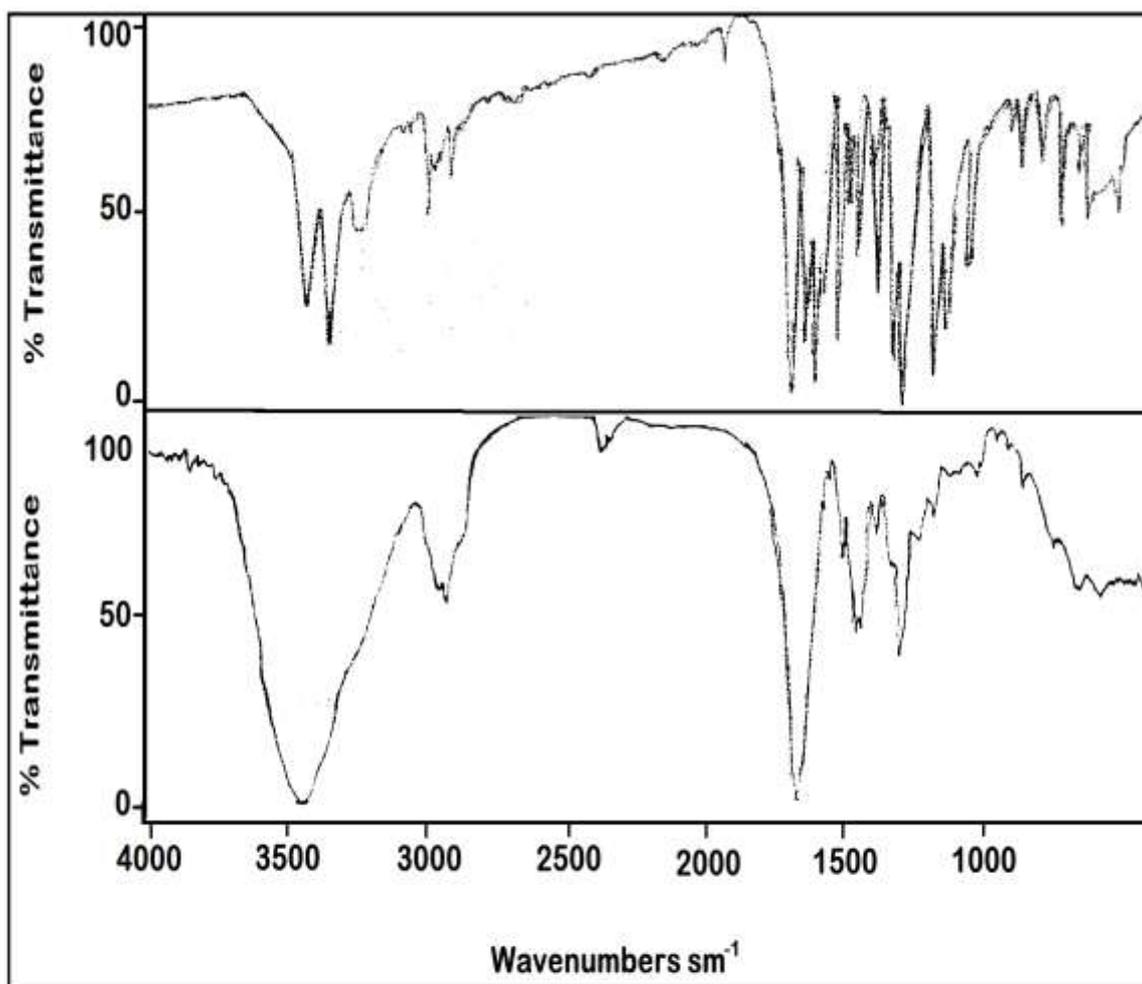
Полоса поглощения при частоте 1625 см^{-1} происходит от колебания колебаний $=\text{C}=\text{O}$ групп, при частоте 1600 см^{-1} связана с деформационными колебаниями NH_2 – групп. Слабая полоса поглощения при 1560 см^{-1} , по видимому, связана с совместными колебаниями $-\text{NH}_2$ – групп и бензольного кольца. Группа полос поглощения в области частот $1300\text{-}1100\text{ см}^{-1}$ происходит от валентных колебаний связей $=\text{C}=\text{O}$, $=\text{C}=\text{N}$ - групп, полоса поглощения при частотах $890, 760, 700\text{ см}^{-1}$ связаны с колебаниями бензольного кольца.

ИК – спектре ПВП с анестезином полоса поглощения при частоте 1655 см^{-1} происходит от колебания карбонильных групп винилпирролидоновых звеньев молекулы винилпирролидона. Полоса поглощения при частотах $1280, 1180, 1090, 850$ и 720 см^{-1} также связаны с колебаниями винилпирролидоновых звеньев, а при частоте 3200 см^{-1} – с валентными колебаниями NH_2 – группами молекул анестезина.

В целом молекулы поливинилпирролидона соединяются с молекулами анестезина следующим образом. Карбонильные группы винилпирролидоновой части молекулы ПВП образуют водородные связи с NH_2 - группами молекул анестезина, что подтверждается ПМР – спектральным анализом.

В ИК – спектре соединения сафинола с анестезином при частоте 3200 см^{-1} имеется слабая полоса поглощения, принадлежащая спектру анестезина. Имеется также слабая полоса при частоте 1625 см^{-1} , происходящая от колебания $=\text{C}=\text{O}$ групп молекул анестезина, рядом с ней полоса поглощения при частоте 1640 см^{-1} . Отсутствует полоса поглощения при частоте 1570 см^{-1} , происходящая от колебаний групп $-\text{COONa}$ и

появилась полоса поглощения COONH_3 , соединяющие молекулы сафинола и анестезина. На это указывает также то, что полоса поглощения при частоте 1600 см^{-1} , происходящая от деформационных колебаний групп -NH_2 молекул анестезина, уменьшилась и в спектре соединения сафинола с анестезином. Следовательно, уменьшилось число =NH_2 - групп, то есть они участвуют в связывании.



ИК - спектры пролонгированных лекарственных веществ на полимерной основе.

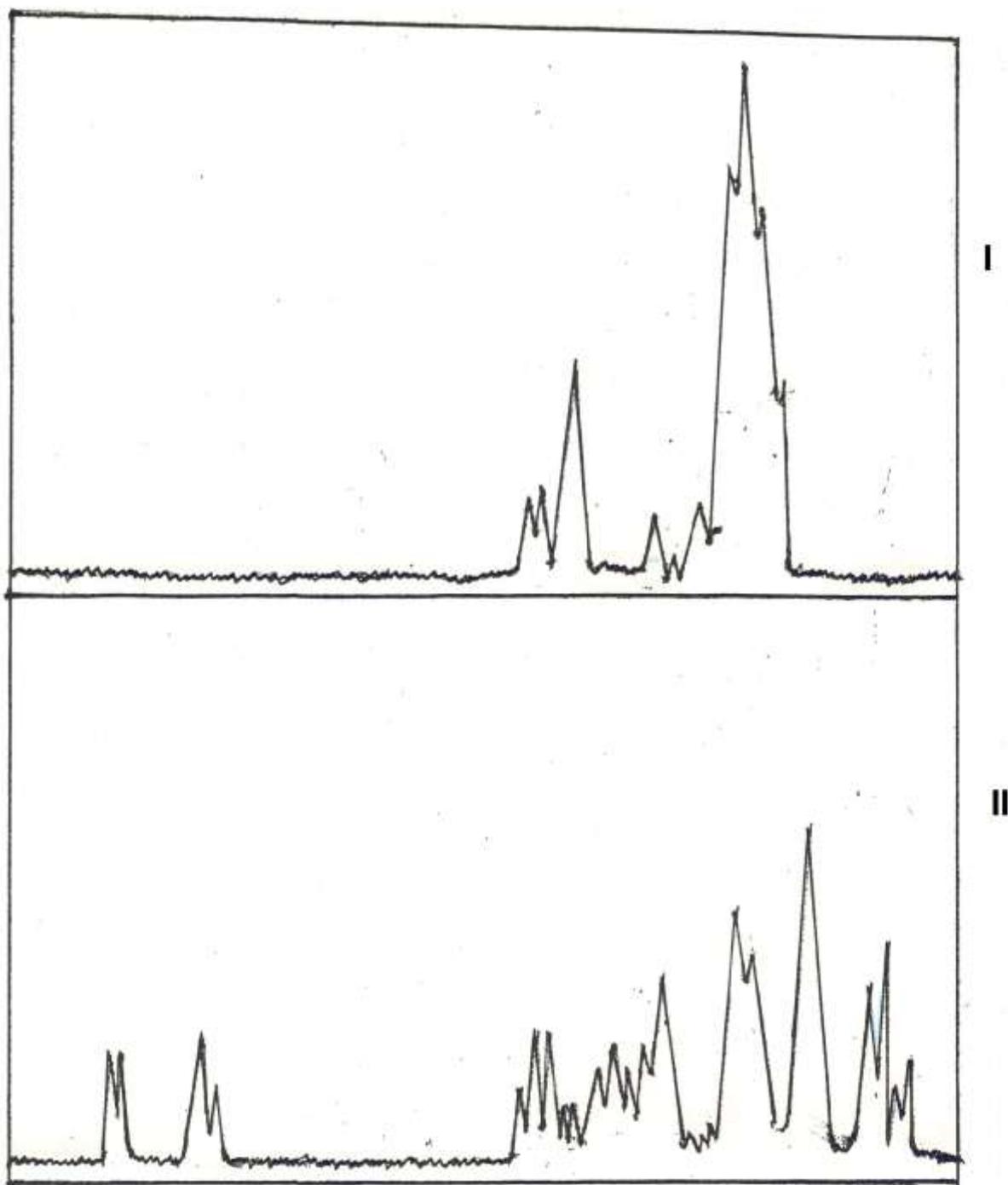
1-Анестезин; 2-Анестезин+ПВП.

Таким образом, молекулы ПВП соединяются с молекулами анестезина двумя способами: во – первых, карбоксильные группы винилпирролидоновой молекулы ПВП образуют водородные связи с NH_2

– группами анестезина; во – вторых, $\text{C}=\text{O}$ группы молекул анестезина соединяются с гидроксильными группами молекул ПВП.

ПМР – спектры ПВП и сафинола снимались на ЯМР – спектрометре XL – 100 (Varian, США) с рабочей частотой 100 МГц. Образцы представляют собой 5 – 10 % растворы исследуемых веществ в D_2O и CF_3COOH с анестезином. В спектре ПВП с анестезином в D_2O сигналы метиленовой группы полимерной цепи и метиленовые протоны при $\text{C}_3\text{-C}_4$ пирролидонового цикла образуют широкий трехкомпонентный сигнал в области 1,6 – 2,8 м.д. Метинновый протон полимерной цепи и протоны при C_5 за счет электроотрицательности атома азота резонируют в более слабом поле в виде широких сигналов при 3,80 – 3,48 м.д. соответственно интенсивность сигналов молекулы анестезина существенно меньше по отношению к сигналом ПВП, и сигналы расположены следующим образом: триплет метильной группы и квартет метиленовой группы этильного радикала расположены при 1,60 – 4,1 м.д. соответственно. В области слабого поля два псевдодуплета при 7,0 и 8,05 м.д. принадлежат ароматическим протонам пара – замещенного бензольного цикла.

ПМР – спектр этого образца в трифторуксусной кислоте показывает незначительное изменение параметров сигналов ПВП по сравнению с таковыми в D_2O , в то время как интенсивность сигналов анестезина возросла в 5 – 6 раз и расположение сигналов следующее: CH_3 – 1,46 м.д., CH_2 – 4,42 м.д., ароматические протоны – 7,53-8,19 м.д. Изменение химических сдвигов сигналов анестезина, особенно ароматической части, обусловлено изменением зарядовой компоненты под влиянием сильной кислоты.



**ПМР - спектры пролонгированных лекарственных препаратов
на полимерное основе
I - ПВП; II - ПВП + Анестезин.**

Из анализов спектров ПВП с анестезином можно сделать следующие выводы. Так как сам анестезин не растворим в воде, наличие его сигналов в комплексе с ПВП и D₂O свидетельствует о том, что анестезин действительно образует комплекс с ПВП в соотношении не более чем 1:15. Можно предположить, что комплексообразование идет за счет водородных связей между аминогруппой анестезина и лактамовой группой ПВП.

Увеличение в 5 – 6 раз интенсивности сигналов анестезина при снятии исследуемых образцов в трихлоруксусной кислоте свидетельствует о том, что в образцах наряду со связанным анестезином присутствует и свободный, хорошо растворяющийся в кислоте.

ПМР – спектр Сафинола с анестезином снят в растворах D₂O и трифторуксусной кислоты. Небольшое количество анестезина (не более 15%) образует комплекс с сафинолом.

Методы и объекты исследования, их характеристика

Одним из основных требований, предъявляемым к реактивам и препаратам, является их чистота. Они не должны содержать значительных количеств примесей и загрязнений.

Предельное содержание примесей в большинстве случаев, строго ограничено техническими требованиями, приводимым в ГОСТ, ТУ ФС и ВФС.

В препаратах, используемых в процессе полимеризации и поликонденсации, особенно жесткие требования предъявляются к чистоте. Поэтому перед употреблением они подвергаются очистке одним из существующих методов: перегонка, перегонка под вакуумом, перекристаллизация. Это особенно важно, т.к. они обычно содержат стабилизатор, который необходимо удалить из препарата, в противном случае реакции могут вообще не протекать, или продукт иметь совсем другой состав.

Протонный магнитный резонанс (ПМР) – аналитический метод в органической химии, использующийся для определения структуры молекул. Является подвидом ядерного магнитного резонанса на ядрах ^1H .

Условием для применения ПМР является наличие у ядра атома спинового момента, который вызывает магнитный взаимодействия ядра с внешним магнитным полем, взаимодействие ядер между собой, а также взаимодействие электронной оболочки одного атома с электронами всей молекулы. Положение и микроструктура резонансных линий, таким образом, напрямую зависят от химического окружения ядра атома. Поскольку протоны обладают спином, а водород присутствует почти во всех органических соединениях, протонный магнитный резонанс используется, как правило, для установления структуры органических молекул. ПМР используется также в магнитно-резонансной томографии — неинвазивном методе визуализации состояния органов человека (и животных).

Методы молекулярной спектроскопии. Инфракрасная спектроскопия.

Инфракрасным изучением называют изучение с длинами волн 0,85 до 1000 мкм.

В ИК – диапазоне осуществляет переходы между колебательными и вращательными уровнями энергии молекул.

Большинства колебательных переходов в молекулах реализуется в диапазоне длин волн λ от 2,5 до 25 мкм.

В единицах волновых чисел $\nu = 1/\lambda - 4000-400 \text{ см}^{-1}$.

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР) — резонансное поглощение или излучение электромагнитной энергии веществом, содержащим ядра с ненулевым спином во внешнем магнитном поле, на частоте ν (называемой частотой ЯМР), обусловленное переориентацией магнитных моментов ядер.

Явление ядерного магнитного резонанса было открыто в 1938 году Исидором Раби в молекулярных пучках, за что он был удостоен Нобелевской премии 1944 года. В 1946 году Феликс Блох и Эдвард Миллз Парселл получили ядерный магнитный резонанс в жидкостях и твердых телах (нобелевская премия 1952 года).

Одни и те же ядра атомов в различных окружениях в молекуле показывают различные сигналы ЯМР. Отличие такого сигнала ЯМР от сигнала стандартного вещества позволяет определить так называемый химический сдвиг, который обусловлен химическим строением изучаемого вещества. В методиках ЯМР есть много возможностей определять химическое строение веществ, конформации молекул, эффекты взаимного влияния, внутримолекулярные превращения.

N – винилпирролидон очищали методом перегонки под вакуумом при температуре 64 - 66°C и давлении 2 мм рт. ст. Физико-химическая характеристика мономера после очистки: температура плавления 155°C и кипения 148°C (при 100 мм рт. ст.) d_{4}^{20} -2,048, n_{D}^{20} 1,5117. ПДК 1 мг/м³.

Хлористый водород. HCl М. 36,456. d_{4}^{20} 1,264 (к воздуху), Т. пл. - 114,7°C, Т. кип. -85,2°C. Бесцветный газ с острым запахом, во влажном воздухе образует туман. Очень хорошо растворим в воде с образованием соляной кислоты, растворим в спирте, бензоле, эфире.

Соляная кислота – водный раствор HCl представляет собой бесцветную прозрачную жидкость с резким запахом. Концентрированная кислота (концентрация выше 7н., уд.вес 1,12) дымит на воздухе. Очень сильная кислота. HCl образует с водой постоянно кипящую смесь, содержащую 20 -24% HCl (6,1 н., Т. кип. 110°C при 760 мм рт. ст.). HCl растворим в метиловом и этиловом спиртах.

Поливинилпирролидон (ПВП) является полимерным соединением; с водой он образует коллоидные растворы. ММ 8000±1000Да

Анестезин. Этиловый эфир пара – аминобензойной кислоты.

Молекулярная масса 165,2, температура плавления 91-92°C. Белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса, вызывает на языке чувство онемения. Очень мало растворим в воде, легко – в спирте и хлороформе. Оказывает местноанестезирующее действие. В связи с тудой растворимостью в воде не применяется для обезболивания при хирургических операциях.

Хлороформ (трихлорметан) CH-Cl_3 . Молекулярная масса 119,39, d_{4}^{20} 1,489,

Температура кипения - 61,2°C, температура плавления – 63,5°C, n_{D}^{20} 1,4455.

Хлороформ имеет больший удельный вес, чем концентрированная соляная кислота или ненасыщенный раствор NaCl , и тонет в этих растворителях. Является наркотиком.

Этиловый спирт (этанол) $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$. Молекулярная масса 46,0 d_{4}^{20} 0,7894, температура кипения 78,4°C, температура плавления – 114,5°C, n_{D}^{20}

3. Разработка технологии получения пролонгированных лекарственных комплексов на полимерной основе.

Процесс синтеза пролонгированных препаратов на полимерной основе осуществляется в соответствии с технологическими и аппаратными схемами, представленными на рис.1.

Пролонгированные препараты синтезируются в результате взаимодействия ПВП с анестезином в среде хлороформа при температуре кипения последнего и в водном растворе хлористого водорода при комнатной температуре.

Перечень синтезированных пролонгированных ЛВ на полимерной основе приведен в разделе 3.1.

Качество сырья, используемого для синтеза пролонгированных ЛВ на полимерной основе, должно отвечать действующий нормативно – технической документации. (табл.5).

Таблица 5.

Нормативно-техническая документация исходных соединений.

№	Наименование сырья и материалов	Обозн. действ. нормативно техн. Документации	Сорт или артикул
1	Анестезин		Ч.
2	Поливинилпирролидон	ТУ	Ч.
3	Хлороформ	ГОСТ 3160-51	Ч.

Технологический процесс производства пролонгированных препаратов на полимерной основе периодический и состоит из следующих стадий:

1. Подготовка сырья материалов и оборудования
2. Загрузки сырья и материалов
3. Процесс образования комплексов
4. Отгонка растворителей
5. Растворение продукта

Полимеры, применяемые для синтеза, анестезин и другие лекарственные вещества поступают в бумажных мешках, хлороформ и этиловый спирт – в стеклянных емкостях. Полимеры, лекарственные вещества и растворители загружаются в расчетных количествах в реактор(1) через мерники (6,7,8), снабженные уровнемерами.

При изготовлении первой партии препаратов реактор подвергается чистке-промывке водой. Перед загрузкой сырья проверяется на

исправность мешалки, приборов КИП, запорной арматуры и заземления и наличие посторонних предметов.й

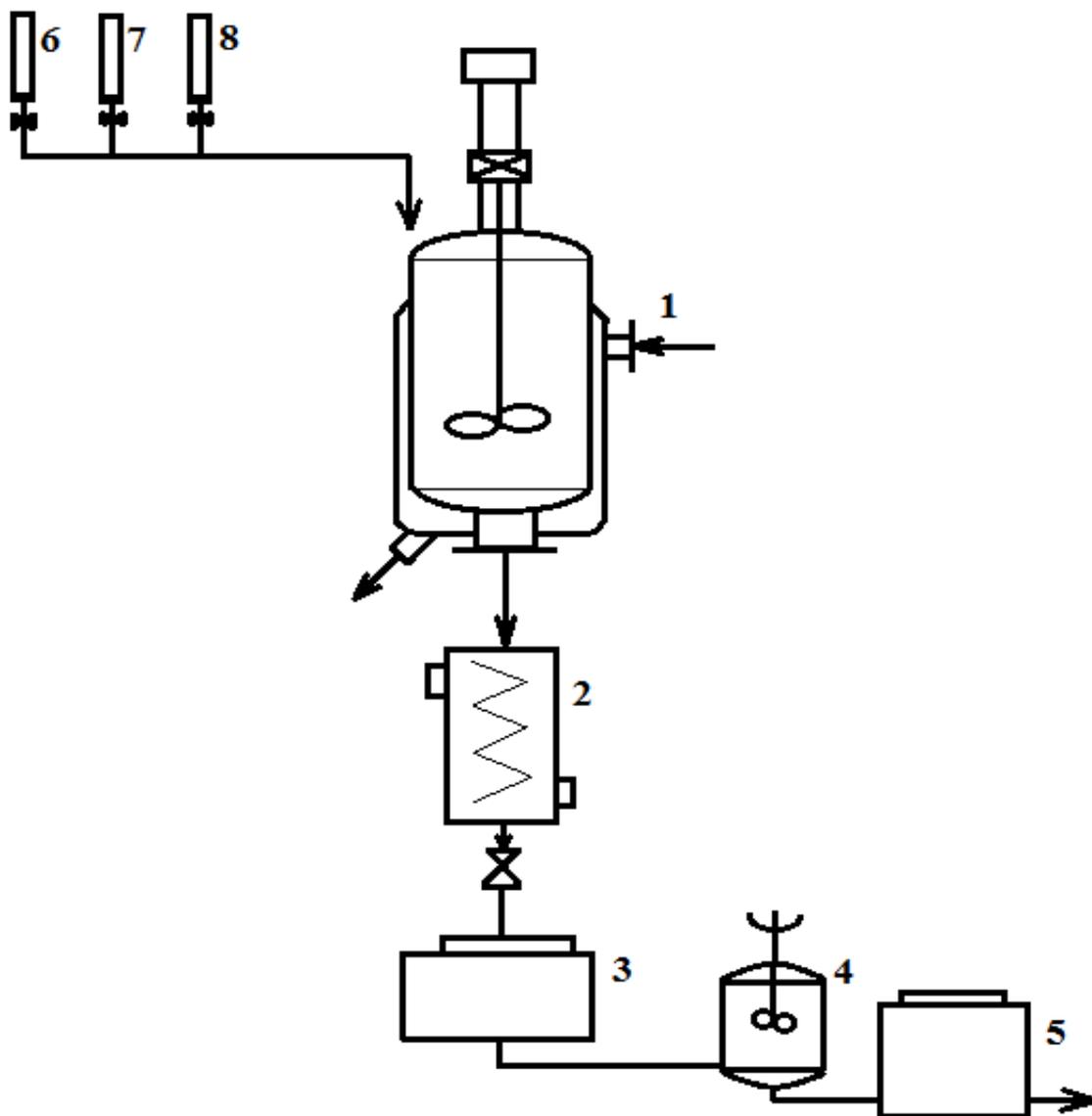


Рис. 1. Технологическая схема производства пролонгированных лекарственных веществ. 1. Реактор. 2. Перегонный аппарат. 3. Сушильный шкаф. 4. Растворитель. 5. Вакуум-распылительная сушилка и упаковка.

- 6. Мерник для хлороформа, этанола и воды. 7. Мерник для полимера.
- 8. Мерник для лекарственных препаратов.

Загрузка компонентов проводится согласно разработанной рецептуре. В следующей последовательности: растворители пролонгирующих препаратов, полимеры применяемые для синтеза и лекарственные вещества. После загрузки исходных компонентов в рубашку реактора подается пар. По достижении температуры реакционной массы 60 - 90°C подача пара прекращается. Процесс образования комплексов проводится в случае применения в качестве растворителя этилового спирта при температуре 60°C, при использовании хлороформа – при 90°C, воды – при комнатной температуре в течение 3,3 – 4,0 ч. При непрерывном перемешивании. Температура в реакторе контролируется термометром типа ТГС – 410. По окончании реакции комплексообразования реакционная масса выпускается через выгрузочный вентиль в перегонный аппарат (2 для отгонки растворителей, осадок сушится в вакуум сушильному шкафу (3)).

Синтезированы новые водорастворимые пролонгированные препараты на основе ПВП с анестезином и рентгеноконтрастными веществами. Полученные соединения растворимы в воде, хотя исходные лекарственные средства (анестезин) в воде не растворимы.

ИК-, ПМР-спектрами доказано участие NH₂ группы анестезина в химическом взаимодействии с ПВП.

Испытания в клинике ЛОР ТашГосМИ-1 показали, что синтезированные комплексы с анестезином действительно являются анальгетиками с пролонгированным действием. Они могут успешно использоваться вместо дикаина, который, хотя и является сильным местоанестезирующим средством, обладает высокой токсичностью. Опытные препараты нетоксичны, но по анестезирующему эффекту близки к дикаину.

4. Фармакологические свойства пролонгированных лекарственных препаратов.

В настоящее время в клиниках ЛОР ТашГосМИ-1 при операциях на органах ЛОР используется 2-3% ный раствор дикаина.

Дикаин – местноанестезирующее средство, значительно превосходящее по активности новокаин, кокаин. Однако, широко известны и его высокие токсические свойства. Он в два раза токсичнее кокаина и в 10 раз новокаина. Поэтому при его применении следует соблюдать осторожность, не допускать передозировки, которая может привести к интоксикации организма. В литературе описаны случаи тяжелых токсических явлений и смерти, связанных с передозировкой и неправильным применением дикаина.

Применение дикаина противопоказано детям в возрасте до 10 лет. А также при общем тяжелом состоянии больного.

Анестезин оказывает местнообезболивающее действие, но в связи с трудной растворимостью в воде не применяется для обезболивания при хирургических операциях.

Синтезированные пролонгированные лекарственные комплексы на полимерной основе позволяют удлинить фармакологический эффект с меньшей дозой препарата.

Клинической испытание данного препарата проводилось на базе клинике болезней уха, горло и носа 1-го ТашГосМИ исследование проводилось в двух группах. Первую группу составили 20 здоровых лиц добровольцев (врач и студенты), из них 10 мужчин и 10 женщин. Вторая группа включала 55 больных, 30 мужчин и 25 женщин, с острыми и хроническими гайморитами, причем в 22 случаях с двухсторонним процессом.

Испытание в первой группе проводилось в 2 этапа. В первый день выполнялось односторонняя анестезия, т.е. 10 лицом правой и 10 лицом левой половины носа. Исследование заключалось в выполнении

аппликационной анестезии слизистой оболочки носа, путем введения турунд, смоченных 4% ным раствором пролонгированного анестезина в носовой ход. Все исследуемые отмечали наступление анестезии через 3 – 4 минуты которая продолжалась 45 – 50 мин. При этом отмечалось полное отсутствие тактильной чувствительности при дотрагивании пугавчатым зондом до слизистой перегородки носа и нежней носовой раковинной, отсутствие болевой чувствительности при покалывании иглой, а также отсутствие возникновения рефлекторного чихания. На второй день всем испытуемым проводилось сравнение действия исследуемого препарата с 2% раствором дикаина. При этом одна половина слизистой оболочки носа анестезировалась 4% раствором пролонгированного анестезина, а левая половина носа – дикаина. Несмотря на более раннее наступление анестезии (в течении 1-2 минут) после применения дикаина чувство анестезии исчезало через 45 – 50 мин. При сравнении тактильной и болевой чувствительности с обеих сторон какого – либо превалированного действия одного из двух препаратов не отмечено.

Во второй группе всем больным после клинического обследования с диагностической и лечебной целью были произведены пункции верхнее челюстной пазухи на фоне анестезии исследуемым препаратом у 22 больных с двухсторонним процессом проведено сравнение анестезирующих свойств исследуемого препарата с дикаином аналогично с группой здоровых лиц. У всех больных применение препарата давало хороший анестезирующий эффект и было сопоставимо с применением дикаина. Каких – либо осложнений после применения препарата не наблюдалось.

Результаты клинических испытаний показали что препарат является анестезином, вызывает поверхностное обезболивание с пролонгированным фармакологическим действием, не токсичен и не имеет раздражающего действия.

Таким образом, исходя из вышеизложенного анестезин пролонгированного действия является эффективным препаратом и может быть внедрен в медицинскую практику для широкого применения.

Влияние соотношения реагирующих компонентов на выход и фармакологические свойства синтезированных комплексов приведены в табл. 6.

Таблица 6.

Влияние соотношения реагирующих компонентов на выход и фармакологические свойства синтезированных комплексов

№ опыта	Анестезин	ПВП	Выход, %	Обезболивающий эффект
1	1,0	1	80 – 85	Сопоставима с известными ЛВ
2	1,0	4	90 – 85	- “ -
3	1,0	5	85 – 90	- “ -
4	1,0	2	80 – 85	- “ -
5	1,0	3	80 – 85	- “ -
6	1,0	6	90 – 95	- “ -
7	1,0	0,5	80 – 85	- “ -
8	1,0	7	80 – 83	- “ -
9	1,0	8	85 – 88	- “ -
10	1,0	9	85 – 90	- “ -

В первой главе обсуждены литературные данные.

Вторая глава посвящена синтезу пролонгированных лекарственных препаратов на полимерной основе и разработке технологии их получения с целью внедрения их в медицинской практике.

Биологическая часть. Острую токсичность анестезилонга оценивали в опытах на 20 белых мышах обоего пола массой 22 – 24 г и 20 белых крысах – самцах массой 160 – 200 г. Животных распределяли на 8 групп по 5 особей в каждой. Анестезилонг растворяли в 0,9% изотоническом растворе натрия хлорида и вводили его 4% раствор в желудок с зондом в дозе 0,25, 0,5, 0,75 и 1 мл/животное. Наблюдение за состоянием мышей и крыс проводили в течение 14 дней.

Было установлено, что подопытные животные беспокойства не проявляли, лишь у отдельных мышей отмечалось небольшое ограничение подвижности. Вскоре восстанавливалась прежняя активность. В процессе опыта изменения массы тела у животных не наблюдалось. На 14-й день после декапитации животных исследовали макро- и микроскопически слизистую оболочку желудка и тонкого кишечника. При этом каких – либо патологических изменений не обнаружено.

Следовательно, анестезилонг не токсичен. Как известно, исходный полимер поливинилпирролидон, образующий растворимый комплекс с анестезином, является пролонгированного действия и не токсичен.

Его ЛД₅₀ для мышей при внутривенном введении составляет 20 г/кг, что свидетельствует о безвредности его в терапевтических дозах. [34-35]

Исследование возможного раздражающего действия анестезилонга на кожу проводили на 10 морских свинках. На предварительно выстриженные участки кожи подопытных животных наносили на один участок 1 каплю хлопкового масла, а на другой – 1 каплю изучаемого препарата анестезилонга (4% раствор). Какого-либо раздражения кожи морских свинок не отмечено. Затем на эти же участки кожи спусти 30 мин, 1, 3, 6 и 24 часа по 1 капле 5-тикратно увеличенной концентрации (20 %-ный раствор) анестезилонга и также не обнаружили раздражающего действия препарата.

При закапывании в конъюнктивальный мешок глаза 5 кроликам 1-2 капель 4 % раствора анестезилонга ни у одного животного не было

зарегистрировано изменений со стороны слизистой оболочки глаза. Следовательно, анестезилонг в изученных концентрациях не оказывает раздражающего действия на кожу и слизистую оболочку глаза экспериментальных животных.

Результаты исследования

55 больным с двухсторонним гнойным гайморитом после клинического обследования с диагностической и лечебной целью были произведены пункции верхнечелюстной пазухи на фоне анестезии исследуемым препаратом. У 22-х из них с двухсторонним гнойным воспалительным процессом проведено сравнение анестезирующих свойства анестезилонга с дикаином по аналогии с группой здоровых лиц. У всех больных применение исследуемого препарата давало хороший обезболивающий эффект и было сопоставимо с эффектом от применения дикаина. Каких-либо побочных реакций после применения анестезилонга не наблюдалось.

Результаты клинического изучения анестезилонга показали, что препарат является хорошим анестетиком, вызывая поверхностное обезболивание с пролонгированным эффектом. Препарат не токсичен и не проявляет местнораздражающего и нежелательного общего побочного действия.

Выводы

К настоящему времени человечеством создано большое количество лекарственных веществ. На их основе приготовлены разные лекарственные формы перорального применения (таблетки, пилюли, драже), инъекционные препараты для подкожного, внутривенного введения, мази, пластыри, имплантанты и др. Существенным недостатком большинства этих лекарственных форм является кратковременный фармакологический эффект однократно принятого вещества (в среднем 3 – 6 ч.). Для продления его действия необходимо многократное применение препарата в течение суток и дней. В этих случаях может создаваться чрезмерно высокая концентрация вещества в начальный период его введения, что связано с риском появления нежелательных побочных явлений.

Препараты продленного действия готовятся с использованием высокомолекулярных соединений и по сравнению с обычными обладают рядом преимуществ. Во – первых, концентрация лекарства может поддерживаться в крови постоянно на определенном уровне. Во – вторых, нежелательные побочные эффекты ЛВ ввиду частого их применения сводятся к минимуму или исключаются. В – третьих, ЛВ с малым полупериодом жизни в организме могут быть защищены от деградации. И, последнее, что также немаловажно, использование препаратов продленного действия создает удобство для больных из – за уменьшения частоты приема лекарств.

Для решения проблемы пролонгирования действия ЛВ использованы два подхода.

Первый заключается в том, что изменение диффузии низкомолекулярного ЛВ достигается путем химического связывания его с макромолекулой. В этом случае увеличение времени его лечебного действия определяется либо медленной диффузией макромолекулы и связанных с ней макромолекул ЛВ, либо медленным расщеплением связей

полимерной цепи в организме (биodeградируемые полимеры) на фрагменты, несущие молекулы ЛВ [8].

Второй подход – регулирование диффузии активного вещества путем включения в полимерную полупроницаемую оболочку [9], которое широко используется для пролонгации эффективного действия ЛВ в различных лекарственных формах, а именно, для пер орального применения, инъекционных, наружного применения.

Результаты клинических испытаний показали что полученный нами препарат является анестезином, вызывает поверхностное обезболивание с пролонгированным фармакологическим действием, не токсичен и не имеет раздражающего действия. Проведенные опыты, обзор литературы и его анализ позволяет сделать ряд общих заключений, что большое число публикаций в последние годы, посвященных применению полимеров в лекарственных комплексах, свидетельствует о растущем интересе исследователей к этому направлению. Сочетание полимеров с известными ЛВ позволяет существенно изменить его биологическую активность и время действия, выявить его новые качества, снизить токсичность, уменьшить число введений и т.д. Можно полагать, что это направление в фармации будет активно развиваться и приведет к созданию новых высокоэффективных лекарственных препаратов пролонгированного действия.

Таким образом, исходя из вышеизложенного анестезин пролонгированного действия является эффективным препаратом и может быть внедрен в медицинскую практику для широкого применения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

I. Нормативные – правовые документы

Закон Республики Узбекистан:

1. Закон Республики Узбекистан ст.20 «О государственном санитарном надзоре»

2. Закон Республики Узбекистан ст.6 «О качестве и безопасности промышленной продукции» от 30.08.1997 г.

3. Закон Республики Узбекистан ст.2. «О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности» от 25.04.1997 г.

4. Закон Республики Узбекистан «О профилактике микронутриентной недостаточности среди населения» от 07.06.2010 г.

Постановление и приказы Президента Республики Узбекистан, восстановление Кабинета Министров Республики Узбекистан.

5. Положение «О порядке проведения сертификации продукции».

Утвержденная Постановлением Кабинета Министров Республики Узбекистан от 06.07.2004 г. №318 «О дополнительных мерах по упрощению процедуры сертификации продукции» и для упорядочения «Государственной регистрации биологически активных добавок к пище».

Приказ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №26 от 04.02.2009 г. «О порядке назначения исследований по оценке эффективности и клиническим испытанием биологически активных добавок к пище».

III. Статьи в научных журналах:

1. Васильев А.Е. // Итоги науки и техники. Сер. Химия и технология медико-биологических полимеров. М., 1981.Т.16.С.3-119.

2. Yanger R.S. Peppas N.A. // Biomaterials. 1982.V.10.P.201.

3. Патент Англии № 2987445, 1961.

4. Патент США № 3135863, 1964.

5. Патент Франции № 2358895, 1978.

6. Патент Англии № 2039737 Ф, 1978.
7. Патент Англии № 123587, 1971,
8. Патент Англии № 15688347,
9. Патент Франции № 2489146, 1982.
10. Патент Англии № 2078518 А, 1981.
11. Патент Англии № 2039737 А, 1978.
12. Эглинская Л.В., Шелухина Г.Д., Летунова А.Б., Карапутадзе Т.М., Кирш Ю.Э., Ермолаев А.В. Изучение влияния рН на процесс полимеризации N-винилпирролидона в водном растворе // ХФЖ. 1982. № 4, С.458.
13. Патент США № 3458622, 1969.
14. Жоров В.И., Кирш Ю.Э., Авт.Свид. СССР № 975016.
15. Шустер Я.Я., Микажан В.Д. Целновокаин – местный анестетик пролонгированного действия. // ХФЖ. 1978. № 4. С. 138.
16. Кирш Ю.Т. Лекарственные композиции продленного действия на полимерной основе, строение и формы применения (Обзор). // ХФЖ. 1985. № 9. С. 1105.
17. Бойкова З.К., Петров Л.Н., Богомольный В.Я. Исследование йодсодержащих пленок на основе полимеров винилового спирта // ХФЖ. 1992. № С. 71.
18. Патент США № 4252786, 1981, 4263272, 1981.
19. Александрова А.Е., Богомольный В.Я., Васильев А.Е. и др. Получение стиральных апирогенных водных растворов полимеров винилпирролидона. // ХФЖ. 1982 № 7. С. 117.
20. Худайбердиев М.А. Анестелонг – новый местный анестетик пролонгированного действия. «Ремедиум». Журн. о Российском рынке лекарственных средств и медтехники. 1999, № 10 (32), С. 17.
21. Худайбердиев М.А., Калинин Л.Л., Миразизов К.Д. Анестезилонг новый местный анестетик пролонгированного действия. Хим. Природ. Соед. Спец. Выпуск, Третья конференция молодых ученых

ИХРВ АН РУ, посвящ. Памяти акад. Юнусова С.Ю. и в связи с 91 – летием со дня рождения, 22-23. 03. С. 200.

22. Худайбердиев М.А., Калининская Л.Л., Ибрагимов Ф., Миразизов К.Д. Лекарственные комплексы продленного действия на полимерной основе. Тез. Докл. Международного симпозиума «Наука о полимерах на пороге XXI века», посвященной 20 – летию со дня организации ИХФП, Ташкент, 1999, С. 64.

23. Худайбердиев М.А., Калининская Л.Л., Миразизов К.Д. О результатах клинических испытаний пролонгированных лекарственных препаратов на полимерной основе. Узб. Биолог. журн., 1999, № 4, С. 73-75.

24. Худайбердиев М.А. Лекарственные комплекции пролонгированного действия на полимерной основе // Узб.хим.журн., 1997, № 4. С. 32-36.

25. Худайбердиев М.А., Калининская Л.Л., Миразимов К.Д. О результатах клинических испытаний пролонгированных лекарственных препаратов на полимерной основе. Узб. Биолог. журн., 1999, № 4.

26. Худайбердиев М.А., Калининская Л.Л., Ибрагимов Ф., Миразизов К.Д. Пролонгированные лекарственные комплексы на основе водорастворимых полимеров. // Республ. научная конф., посвященная памяти акад. А.С. Садыкова в связи с 85-летием со дня рождения «Актуальные проблемы развития биоорганической химии в Узбекистане». 3 – 4 ноября 1998. С. 77.

27. Миразизов К.Д. Заключение по клиническому испытанию анестезина пролонгированного действия. // Отчет кафедры ЛОР. ТашГосМИ-1 1998.

28. Малая медицинская энциклопедия. – М.: Медицинская энциклопедия. 1991-96 гг.

29. Успехи в создании новых лекарственных средств, под ред. Д.А. Харкевича, с. 227, М., 1973.

30. Энциклопедический словарь медицинских терминов. – М.: Советская энциклопедия. – 1982-1984 гг.

31. Первая медицинская помощь. – М.: Большая Российская Энциклопедия. 1994 г.

32. Малая медицинская энциклопедия. – М.: Медицинская энциклопедия. 1991-96 гг

33. Фармакология спорта / Горчакова Н.А., Гудивок Я.С., Гунина Л.М. (и др.); под ред. С.А. Олейника, Л.М. Гуниной, Р.Д. Сейфуллы. – К.: Олимп. л-ра, 2010.-640 с. ISBN 978-966-8708-21-3

34. Ажигихин И.С. Технология лекарственных веществ. М., 1975.

35. Абрагам А. Ядерный магнетизм. – М.: Издательство иностр. лит., 1963, Сликтер Ч. Основы теории магнитного резонанса. – М.: Мир, 1981.

II. Учебники и учебные пособия

36. Microencapsulation / Ed. J.R. Nixon. N.Y. 1976. P. 193.

37. Тенцова А.И., Алюшин М.Т. Полимеры в фармации. М.: Медицина, 1985.

IV. Интернет сайты:

38. <http://www.piluli.kharkov.ua/drugs/drug/890/#sthash>

39. Источник: <http://dolgoji.net/anestezin.php>

<http://www.piluli.kharkov.ua/drugs/drug/890/#sthash>

Приложение