

PACS numbers: 82.39.-k, 82.70.-y, 83.80.Lz, 87.19.-j, 87.68.+z, 87.83.+a

Перспективи створення комбінованих лікарських засобів на основі високодисперсного кремнезему

П. П. Горбик, О. О. Пентюк*, О. І. Штатсько

*Інститут хімії поверхні НАН України,
вул. Генерала Наумова, 17,
03680, МСП, Київ-142, Україна*

**Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова,
вул. Пирогова, 56,
21018 Вінниця, Україна*

Фізико-хімічні властивості поверхні ВДК є унікальними, забезпечуючи його численні біологічні ефекти: високу гідрофільність, спорідненість до білків, адсорбцію мікроорганізмів та низки низькомолекулярних речовин, переважно азотовмісних. Зазначені властивості ВДК, а також здатність модулювати фармакокінетику та біотрансформацію інших лікарських засобів при сумісному застосуванні, дозволяють використовувати його не лише як засіб аплікаційної та ентеральної терапії, але і як матрицю-носії при створенні комбінованих препаратів. Створення комплексних засобів на базі ВДК є перспективним напрямом у фармації. Зразки таких препаратів (аквасил, силоглюкан, фітосилард, лізосил, лізетокс, флотоксан та ін.) зараз знаходяться на різних стадіях розробки, доклінічних та клінічних випробувань.

The physical and chemical properties of highly refined amorphous silica surface are unique, providing its numerous biological effects: high hydrophilicity, affinity to proteins, adsorption of microorganisms and a number of low-molecular substances, mainly nitrogen-containing ones. The specified properties of amorphous silica and its ability to modulate pharmacokinetics and biotransformation of other medications under joint administration allow the use of this material not only as the medication for application and enteral therapy, but also as the matrix-carrier for the fabrication of the combined drugs. The fabrication of the combined drugs based on amorphous silica holds considerable promise for pharmacy. A number of medications (Aquasil, Siliglucan, Fitosilard, Lysosil, Lysetox, Flotoxan etc.) are now at different stages of development, preclinical and clinical trials.

Фізико-хімічні властивості поверхні ВДК є унікальними, забезпечуючи його численні біологічні ефекти: високу гідрофільність, спорідненість до білків, адсорбцію мікроорганізмів та низки низькомолекулярних речовин, переважно азотовмісних. Зазначені властивості ВДК, а також здатність модулювати фармакокінетику та біотрансформацію інших лікарських засобів при сумісному застосуванні, дозволяють використовувати його не лише як засіб аплікаційної та ентеральної терапії, але і як матрицю-носії при створенні комбінованих препаратів. Створення комплексних засобів на базі ВДК є перспективним напрямом у фармації. Зразки таких препаратів (аквасил, силоглюкан, фітосилард, лізосил, лізетокс, флотоксан та ін.) зараз знаходяться на різних стадіях розробки, доклінічних та клінічних випробувань.

рофильность, сродство к белкам, адсорбцию микроорганизмов и ряда низкомолекулярных веществ, преимущественно азотосодержащих. Указанные свойства ВДК, а также способность модулировать фармакокинетику и биотрансформацию других лекарственных средств при совместном применении, позволяют использовать его не только как средство аппликационной и энтеральной терапии, но и как матрицу-носитель при создании комбинированных препаратов. Создание комбинированных средств на основе ВДК является перспективным направлением в фармакологии. Образцы таких лекарственных препаратов (аквасил, силоглюкан, фитосиллард, лизосил, лизетокс, флотоксан и др.) сейчас находятся на разных стадиях разработки, доклинических и клинических испытаний.

Ключові слова: аморфний кремнезем, силікс, лікарські засоби.

(Отримано 5 вересня 2006 р.; після доопрацювання — 25 січня 2007 р.)

1. ВСТУП

Сполуки кремнію та кремнійвмісні мінерали належать до найпоширеніших в природі і складають основу твердого каркасу планети. Еволюція живої матерії на Землі відбувалася в постійному контакті з кремнеземом, який складає майже половину маси земної кори. Існує гіпотеза, що саме поверхня кремнезему слугувала матрицею для здійснення спонтанної синтези перших біогенних молекул. Тому кремнезем та кремнеземвмісні мінерали не є чужорідними для живих організмів і відрізняються не лише низькою токсичністю, але і активною участю в багатьох фізіологічних процесах. Доведено, що кремній є необхідним для побудови і нормального функціонування сполучнотканинних структур — стінок судин, хрящів, колагену шкіри і т.п. Кремнезем (в межах 10 мг) є незамінним мікронутрієнтом для людини та тварин, а в регіонах з низьким вмістом біозасвоєного кремнезему зростає частота серцево-судинних та онкологічних захворювань. Разом з тим кристалічні форми кремнезему, при надходженні інгаляційним шляхом можуть бути причиною розвитку фіброзного процесу в легенях та інших органах [1–4].

З лікувальною метою застосовують кремнеземи як природнього, так і синтетичного походження. З давніх часів в якості адсорбуючих засобів застосовувались каолін, тальк, бентоніти, смектити, анапульгіт та інші природні мінерали. Синтетичні кремнеземи представлені пористими силікагелями та аморфним високодисперсним кремнеземом. Останній є предметом тривалих і комплексних досліджень, що виконуються в ІХП НАН України та інших науково-дослідних і вищих навчальних закладах [5].

Високодисперсний аморфний кремнезем (ВДК) одержують шляхом гідролізу пари тетрахлориду кремнію в полум'ї водню (розмір первинних частинок 4–50 нм). Він відрізняється особливостями

хімічної структури і, зокрема, відсутністю пор. Властивості ВДК дозволяють використовувати його не тільки за прямим призначенням, тобто як засіб аплікаційної та ентеральної терапії, але і як матрицю-носій при створенні комбінованих лікарських засобів. До останнього часу ВДК використовували в фармації як допоміжну речовину з метою поліпшення розпаду таблеток, підвищення текучості і сипучості порошків, в м'яких лікарських формах — для підсилення в'язкості та їх стабілізації [6, 7].

Фізико-хімічні властивості ВДК є унікальними і забезпечують різносторонність його біологічних властивостей та можливість багатопільового використання в різноманітних галузях медицини та фармації. Зокрема особливості хімічної структури ВДК дозволяє використовувати його не тільки за прямим призначенням, але і як матрицю-носій при створенні комбінованих лікарських засобів [5, 6].

З хімічної точки зору ядро частинки ВДК можна розглядати як об'ємний полімер, структурною ланкою якого є кремнійкисневі тетраедри, з'єднані між собою за допомогою дисилоксанових містків Si–O–Si. На поверхні частинок аморфного кремнезему розташовано від 4 до 6 гідроксильних груп/нм², хімічно зв'язаних з поверхневими атомами кремнію (Si–OH, «силанольна група»). Гідроксильний покрив ВДК обумовлює його високу гідрофільність та осмотичну активність. Поверхня ВДК у водному середовищі має слабкі протонодонорні властивості. Величина рН поверхневих гідроксильних груп лежить в інтервалі 6–8, тоді як ізоелектрична точка відповідає рН 2 [5, 6].

2. МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ВДК

Властивості ВДК, що обумовлюють його медико-біологічну активність, є наступні: 1) висока гідрофільність, 2) зв'язування великих кількостей білків, 3) адсорбція мікроорганізмів і вірусів, 4) зв'язування ряду низькомолекулярних речовин, переважно азотовмісних [5].

Основні механізми терапевтичної дії ВДК наведено у таблиці на рис. 1.

Вказані в цій таблиці властивості ВДК, а також його здатність модулювати фармакокінетику та біотрансформацію лікарських препаратів і були покладені нами в основу технологій створення комбінованих препаратів нового покоління.

В останній час наш зусилля були спрямовані на створення нових лікарських форм відомого препарату Силікс, розробку комбінованих лікарських засобів, які б поєднували ВДК та лікарські засоби інших фармакологічних груп. У випадку комбінованих лікарських форм нами були застосовані особливі підходи, які дозволяють створити препарати як з посиленням, так і сповільненим вивільненням

Сорбція білків	Вплив на мікроорганізми
Мікробних токсинів	Аглотинація бактерій
Антигенів та алергенів	Мікробна деконтамінація
Ендотоксинів	Запобігання інвазії та транслокації патогенної мікрофлори
Ліпопротеїдних комплексів	
Рецепторів ентероцитів	
Стабілізація травних ферментів	Гальмування гниття та бродіння в шлунково-кишковому тракті
Гідрофільність	Зв'язування низькомолекулярних речовин
Гідроосмотична активність	Пептидів середньої маси
Адсорбція води	Екзотоксинів
Регуляція адсорбції та секреції в кишечнику	Токсичних метаболітів

Рис. 1. Основні механізми терапевтичної дії ВДК.

активної субстанції з матриці [5, 8].

Основні напрямки використання ВДК в медицині та фармації можна звести до 4 позицій.

1. ВДК — допоміжний компонент лікарських засобів (таблетки, суппозиторії, порошки). У якості наповнювача та стабілізатора (до 8% за Фармакопеєю) він забезпечує необхідні механо-хімічні характеристики у багатьох готових лікарських форм, хоча сам ВДК практично не проявляє власної терапевтичної активності, через незначну концентрацію в лікарській формі.

2. ВДК як самостійний лікарський засіб для ентерального та місцевого (аплікаційного) застосування (це відомий препарат «Силікс» та розроблений недавно кольоїдний розчин ВДК — «Аквасил»).

3. Комбіновані лікарські засоби на основі механічних композицій ВДК з іншими препаратами (антисептиками, ферментами тощо), які поєднують притаманні ВДК фармакологічні ефекти зі специфічною дією інших активних компонентів суміші.

4. Комбіновані лікарські засоби виготовлені на основі створених нами технологій іммобілізації на ВДК як матриці інших лікарських засобів. В цьому випадку вдається створити лікарські форми з контрольованим вивільненням діючої речовини, чим досягається оптимізація фармакокінетики, а відтак і терапевтичної дії іммобілізованих речовин. При цьому, в залежності від технології виготовлення і концентраційних співвідношень досягається прискорення, чи, навпаки, сповільнення вивільнення іммобілізованої речовини.

Ці комбіновані препарати, про які нижче буде сказано детальніше, знаходяться на різних стадіях розробки, доклінічних та кліні-

Генерації препаратів на базі ВДК	
ЛЗ першої генерації	Силікс (порошок), Аквасил (суспензія)
ЛЗ другої генерації	Силоглюкан, Фітосилард, Лізосил, Лізетокс, Флотоксан та інші (складні порошки та суспензії, пластирі та пов'язки)
ЛЗ третьої генерації	Імобілізовані препарати з регульованим вивільненням діючої речовини (в т.ч. капсули та контейнери)

Рис. 2. Генерації препаратів на базі ВДК.

чних випробувань.

3. ПОКОЛІННЯ ПРЕПАРАТІВ НА БАЗІ ВДК

Всі, створені на основі ВДК, лікарські засоби, а також ті, що знаходяться на стадії розробки та перспективного планування умовно розподілені нами на 3 генерації (див. таблицю на рис. 2).

Препарати першого покоління включають лікарські форми вихідної субстанції ВДК-порошок Силіксу, придатний і для приготування суспензії, та кольоїдний розчин ВДК (Аквасил). До препаратів другого покоління відносяться механічні композити — складні порошки та суспензії ВДК — з антисептичними, ферментними та іншими препаратами. Препарати третього покоління включають фармакотерапевтичні системи — наночастинки кремнезему з привитими лікарськими засобами, здатними до регульованого вивільнення, або ж капсули з ядром кремнезему.

Препарати першого покоління, Силікс та Аквасил вже впроваджені в медичну практику.

4. ПЕРЕЛІК ТА ПРИКЛАДИ КОМБІНОВАНИХ ПРЕПАРАТІВ

Є наступні препарати другого покоління.

1. В числі препаратів другого покоління можна назвати «Силоглюкан», ентеральний регідратаційний препарат з антидіарейними властивостями, — складний порошок для приготування суспензії, суміш ВДК, солей, глюкози, корригентів смаку і запаху [9].

Відомо, що корекція порушень водно-мінерального обміну є основним підходом до лікування інфекційних діарей. З цією метою застосовуються препарати для регідrataції — сольові суміші: Регідрон' (ORION', Фінляндія), Цитраглюкосолан (Росія), Орасан' (Sandoz, Швейцарія), Гастроліт ('Polfa') та ін. Всі ці препарати більш чи менш задовільно відновлюють порушений електролітний баланс при кишкових інфекціях, однак всім їм притаманні суттєві недоліки. По-перше, вони не мають прямої антидіарейної дії, а лише усувають час-

ТАБЛИЦЯ 1. Вплив високодисперсного кремнезему на транспорт глюкози та електролітів у вивернутих мішечках тонкої кишки щурів.

Концентрація, мкмоль/мл	Інкубаційне середовище	
	Регідраційна суміш	Регідраційна суміш + ВДК
Глюкоза	13,7 ± 1,6	21,5 ± 1,7*
Cl ⁻	27,7 ± 4,3	38,5 ± 3,3*
Na ⁺	219 ± 14,9	255 ± 17,2*
K ⁺	66,0 ± 3,3	78,3 ± 4,6*

Примітка: *Достовірна різниця у порівнянні з контролем; $P < 0,05$.

тину ускладнень кишкових інфекцій; по-друге, корекція порушень водно-мінерального обміну не завжди буває ефективною, через те, що при важких ураженнях кишечника, внаслідок пошкодження транспортних систем клітинних мембран гальмується всмоктування компонентів регідраційних сумішей. Ці недоліки усовуються введенням до складу регідраційних сумішей ВДК, який, по-перше, забезпечує зв'язування патогенних мікроорганізмів в кишечнику, по-друге, володіє прямою антидіарейною дією, регулюючи перистальтику кишечника, а по-третє, і в цьому унікальність ВДК, він здатен суттєво активувати процеси всмоктування в кишечнику.

Склад композиції на 100 г готового продукту [10]:

ВДК (ВФС 42-2668-96).....33,0 г
 Натрію хлориду (ГФ Х, ст. 426).....11,6 г
 Калію хлориду (ГФ Х, ст. 362).....8,3 г
 Натрію цитрату (ДФ України, с. 423).....9,6 г
 Глюкози (ГФ Х, ст. 311).....36,5 г
 Аспартаму (сластиліну) (ТУ 64-оп.5-151-88).....0,5 г
 Настоянки м'яти перечної (ГФ Х, ст. 689).....0,5 г

Тобто в препараті Силоглюкан нам вдалося реалізувати головний принцип фармакотерапії — поєднати вплив, як на причину кишкових інфекцій, так і на патогенетичні механізми їх розвитку.

Результати досліджень *in vitro*, наведені в табл. 1, показали, що наявність в середовищі частинок ВДК викликає ефект суттєвого прискорює всмоктування катіонів натрію та калію, аніонів хлору та органічної речовини глюкози через слизову кишечника. Механізм цього ефекту остаточно не з'ясовано, однак є докази, що в його основі лежить взаємодія мікрочастинок сорбенту з мембранами ентероцитів.

Наявність у Силоглюкану потужних антидіарейних та регідраційних ефектів «Силоглюкану» були підтверджено як в експериментах, так і в клінічних дослідженнях [11].

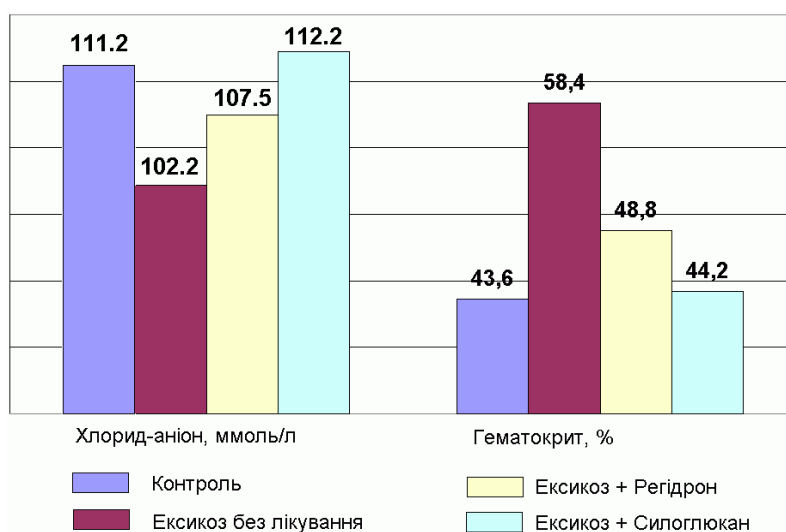


Рис. 3. Ефективність відновлення гематокриту та рівня хлорид-аніонів в крові щурів з моделлю діареї–ексикозу препаратами Регідрон та Силоглюкан.

Високу ефективність препарату Силоглюкан демонструють дослідження у щурів з моделлю, який поєднує діарейний синдром зі зневодненням (ексикозом). З рисунку 3 видно, що у нелікованих тварин з моделлю діареї та ексикозу відбувається значне зменшення частки рідкої частини крові та зростання об'єму еритроцитів — гематокриту, падіння концентрації хлорид-аніонів. Застосування сольової суміші Регідрон лише частково усуває ці порушення, відтак Силоглюкан повністю нормалізує ці порушення.

Можна припустити, що лікувальна дія Силоглюкану досягається завдяки наступним ефектам: зв'язуванню в кишечнику патогенних мікроорганізмів та їх токсинів, сповільненню перистальтики кишечника, тоді як прискорення всмоктування компонентів сольової суміші компенсує втрату електролітів та рідини.

2. Пройшли доклінічне випробування комбіновані препарати Фітосилард (ехінацея, іммобілізована на силіксі) та Фітосилард в поєднанні з нестероїдним протизапальним препаратом німесулідом — Фітосилард-німесил.

Результати проведених досліджень засвідчили високу протизапальну активність цих препаратів на моделях гінгівіту та пародонтозу — запальних процесів м'яких тканин ротової порожнини (ясен та навколзубної тканини — пародонту) [12, 13].

Виявилось, що аплікаційне застосування фітосиларду, а особливо фітосилард-німесилу, досить ефективно усувало симптоми запалення та скорочувало більш як на добу загоєння слизової оболонки ротової порожнини.

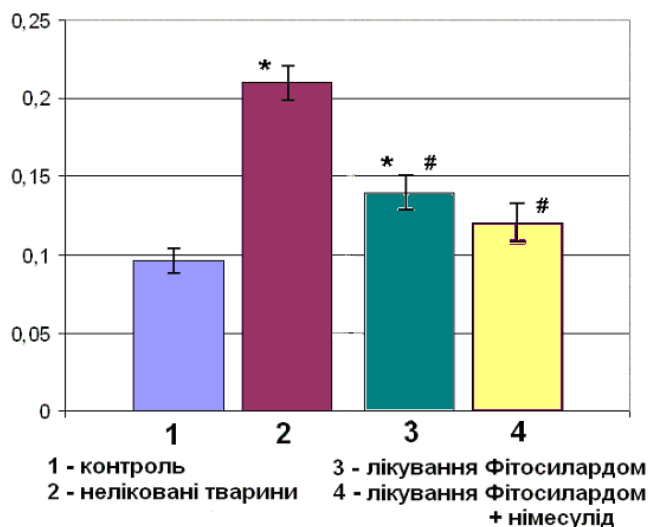


Рис. 4. Вплив препаратів фітосилард та фітосилард-німесил на активність катепсину *D* в гомогенаті слизової оболонки ясен у щурів з експериментальним пародонтитом. * — $P < 0,05$ відносно інтактного контролю; # — $P < 0,05$ відносно нелікованих тварин.

З рисунку 4 видно, що у тварин з пародонтозом як фітосилард, так і особливо фітосилард-німесил суттєво зменшували явища запалення в слизовій оболонці ясен. Про це свідчить часткова нормалізація активності лізосомального ферменту — катепсину *D* в гомогенатах слизової оболонки ясен при використанні фітосиларду та повна нормалізація його активності у випадку застосування фітосилард-німесилу (рис. 4).

Більша ефективність комбінації фітосилард-німесулід є наслідком поєднання кератопластичної дії фітосиларду з високим проти-запальними властивостями німесуліду, селективного інгібітору циклооксигенази-2. Цей фермент є продуцентом простагландинів — медіаторів, відповідальних за розвиток набряку, болю та гіпертермії в осередку запалення.

3. Проведені доклінічні дослідження оригінальних лікарських форм протиаритмічного препарату хінідину. Відомо, що алкалоїд хінідин є чи не єдиним лікарським засобом, здатним ефективно нормалізувати серцевий ритм при миготливій аритмії передсердь і тим самим уникнути застосування електрокардіоверсії. При цьому існує нагальна потреба як в лікарській формі з прискореним всмоктуванням, для швидкого зняття приступу миготливої аритмії, так і в лікарській формі зі сповільненим всмоктуванням для підтримання терапевтичних концентрацій хінідину, тобто таких мінімальних рівнів хінідину в крові, які убезпечать хворого від рецидиву аритмії.

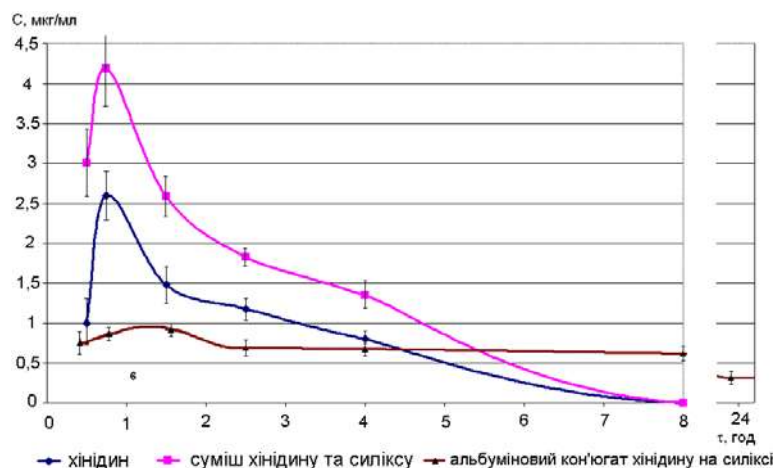


Рис. 5. Залежність концентрації хінідину в крові для різних лікарських форм.

Перша лікарська форма представляє собою просту суміш хінідину з ВДК, який забезпечує прискорення всмоктування хінідину з кишечника. Друга лікарська форма є хінідин іммобілізований на поверхні ВДК за допомогою речовин фастенерів (fastener — скріпка). В якості останніх для іммобілізації на ВДК хінідину були використані поверхнево-активні речовини або білки, зокрема, альбумін. Нами було вивчено детально лікарську форму, одержану шляхом співосадження на поверхні ВДК комплексів хінідину з молекулами сироваткового альбуміну [5, 14].

Фармакокінетичні дослідження показали (рис. 5), що при введенні в шлунок щурам простої суміші хінідину з ВДК має місце прискорення всмоктування хінідину (крива «рожевого» кольору ■) з досягненням більш значних пікових концентрацій хінідину в крові в порівнянні з введенням одного хінідину. Саме ця особливість і забезпечує швидке купування приступу миготливої аритмії.

З іншого боку, хінідин, іммобілізований на ВДК, має протилежні фармакокінетичні характеристики. На підставі даних біофармацевтичних і фармакокінетичних досліджень нами був зроблений висновок, що він ідеально відповідає вимогам для пролонгованих лікарських засобів [5, 14, 15]. З рисунка видно, що пероральному введенні тваринам кон'югату хінідин-альбумін-ВДК має місце не лише зменшення пікових концентрацій хінідину в крові, але і суттєво сповільнене виведення препарату з крові (крива «коричневого» кольору ▲). При цьому період напіввиведення хінідину з крові подовжується більш ніж вдвічі, і слідові концентрації хінідину в крові виявляються навіть і через 24 години. Крім того, при введенні цієї лікарської форми біодоступність хінідину є максимальною, тобто в створеній

нами лікарській формі хінідин найбільш повно переходить з кишечника у внутрішнє середовище організму. Така лікарська форма здатна забезпечити тривалу протиаритмічну дію хінідину.

4. Для лікування гнійних ран були створені комбіновані препарати «Лізосил» та «Лізетокс» [16–19].

Ранозагоювальна композиція «Лізосил» містить силікс (96%), кристалічний трипсин або хімопсин (1%) та буру (3%). Терапевтичний ефект композиції при санації гнійно-запальних вогнищ обумовлений комплексною дією її компонентів: протеаза розріджує ексудат та розщеплює некротичні тканини; ВДК зв'язує та нейтралізує мікроорганізми, патогенні білки і продукти некролізу, запобігаючи їхньому всмоктуванню; слабкий антисептик бура виконує функцію буферної речовини, яка підтримує у рановому середовищі необхідний для роботи ферменту рН-оптимум (близько 7). Використання основної речовини, — бури, — обґрунтовано також тим, що під час розвитку гнійних ускладнень у рані, як правило, спостерігається ацидоз ($\text{pH} < 6,5$). За осмотичною активністю «Лізосил» не відрізняється від ВДК (близько 500%).

Під час розробки композиції «Лізетокс» нами вперше було досягнуто стабілізацію трипсину в робочому середовищі шляхом введення антимікробного препарату етонію, який відноситься до класу біс-четвертинних амонійових сполук. При фізіологічній температурі (37°C) активність стабілізованого за допомогою етонію трипсину протягом 7 год. залишається практично на вихідному рівні, а його мінімальний вміст, при якому зберігається достатньо висока протеолітична активність, можна знизити майже в 4 рази. «Лізетокс» (ВДК (до 97%), кристалічний трипсин (1%), етоній (1,5–1,7%) за білоксорбуючою здатністю та за гідроосмотичною активністю (близько 500%) не поступається ВДК.

Нами також створено зручну лікарську форму ВДК у вигляді комплексної сорбційної пов'язки. Пов'язка являє собою 6–8 шарів марлі, які наповнені ВДК та іншими лікарськими речовинами і стиснуті за допомогою пресу. Наповнювачами можуть бути ті ж самі «Лізосил» та «Лізетокс», а також інші антисептики, анестетики тощо або їхня суміш. Точне дозування досягається тим, що пов'язка має стандартну форму («таблетка» діаметром 40 мм і товщиною близько 3 мм). Вміщена в герметичну упаковку пов'язка витримує загальний режим стерилізації в паровому стерилізаторі.

Під час оптимізації технології виготовлення пов'язки було встановлено, що оптимальним є тиск пресування 10–15 кГ/см², а склад має включати 35–45% марлевої основи, 35–45% ВДК, 10–20% допоміжних речовин. При цьому адгезія пов'язки до ранової поверхні в порівнянні з марлею знижена в 2,5–3 рази, при збереженні всмоктуючих властивостей. Завдяки пролонгованій лікувальній дії можливо виконувати перев'язки один раз на 2–3 дні. Пов'язку можна

вводити в порожнини та затечини; її видалення не спричиняє болю.

Клінічна оцінка терапевтичної ефективності розроблених композицій у порівнянні з ВДК виявила, що їхнє застосування характеризується прискореною динамікою раневого процесу. Особливо відмічено швидке відторгнення некротичних тканин, яке завершується за 1–2 доби. Терміни перебування хворих у стаціонарі вірогідно скорочуються відносно контрольної групи на 3–4 доби [16–19].

5. Флотоксан — препарат на основі Силіксу для лікування гнійно-запальних процесів (патент України № 32088А). Склад: Силікс — 73,0; Поліметилсилоксан — 25,0; Етоній — 2,0 (рис. 6).

Розроблена композиція на основі гідрофільного та гідрофобного сорбентів в суміші з поверхнево-активною речовиною має високу осмотичну активність, здатність сорбувати білки, бактерії, метаболіти середньої маси і утримувати їх на своїй поверхні (рис. 7). При цьому за рахунок активації протеазної активності гнійного вмісту препарат має протеолітичну активність, про що свідчить швидке очищення ранової поверхні від некротичних тканин. Також препарат знижує рівень ендогенної інтоксикації за рахунок зв'язування

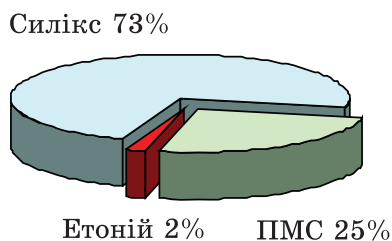


Рис. 6. Складові флотоксану.

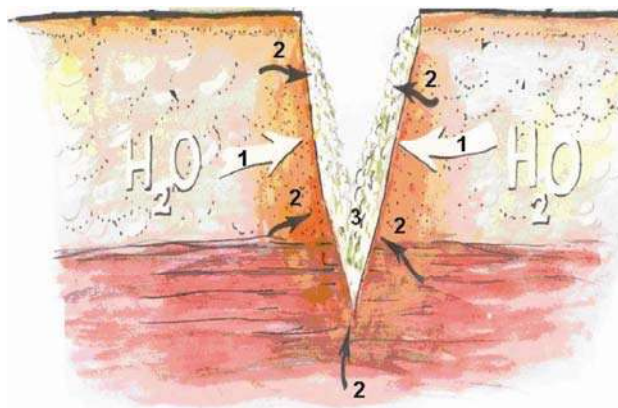


Рис. 7. Дія флотоксану в гнійній рані: 1 — рух тканинної рідини; 2 — рух тканинної рідини з токсинами; 3 — флотоксан в гнійній рані.

токсичних продуктів на своїй поверхні і призупинення повторної їх резорбції через раневу поверхню [20].

В композиції об'єднані гідрофільний сорбент (силікс), який є адсорбційно неактивним по відношенню до молекул середньої маси кислого характеру, та гідрофобний сорбент (поліметилсилоксан), який практично не сорбує високомолекулярні сполуки. Ця композиція, завдяки присутності у своєму складі катіонного ПАВ, — антисептика етонію, — характеризується високою антимікробною активністю, а в водних розчинах являє собою стабільну завісь, яка не зсідается, що дозволяє використовувати її для промивання гнійних порожнин (рис. 8).

Порівняльна оцінка властивостей силіксу, поліметилсилоксану та розробленої композиції показала, що адсорбційна активність препарату по відношенню до білка складала 320 мг/г, тоді як акти-



a



б

Рис. 8. Технологія використання флотоксану при лікуванні гнійних ран: *a* — введення композиції в рану; *б* — введення композиції в гнійну порожнину за допомогою шприца.

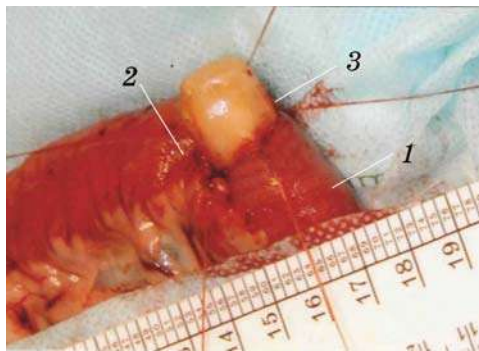


Рис. 9. Введення біорозчинного пристрою у просвіт кишки: 1 — привідний відділ кишки; 2 — відвідний відділ кишки; 3 — біорозчинний пристрій.

вність силіксу була дещо вища і складала 330 мг/г. Флотоксан видаляв з розчинів молекулі середньої маси кислого характеру у кількості приблизно 5,0 мг/г, а також до 3,0 мг/г молекул середньої маси основного характеру [21].

Застосування препарату «Флотоксан» в комплексному лікуванні хворих з гнійно-запальними процесами привело до скорочення терміну лікування в середньому на 3 дні [22].

5. ПРЕПАРАТИ ТРЕТЬОЇ ГЕНЕРАЦІЇ

Нами розроблено пристрій (капсулу) з програмованим вивільненням антимікробних засобів для профілактики інфікування очеревинної порожнини кишковою мікрофлорою в післяопераційному періоді. Цей пристрій вводиться в просвіт кишки під час операції (рис. 9, 10) [23].

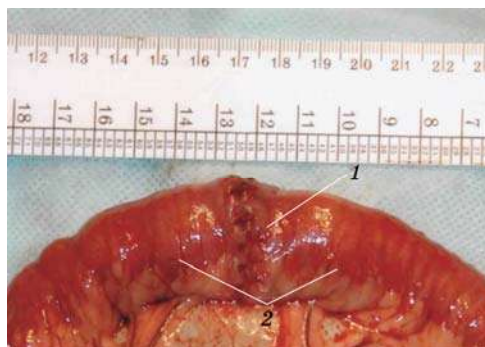


Рис. 10. Загальний вигляд сформованого міжкишкового анастомозу: 1 — лінія швів; 2 — контури біорозчинного пристрою у просвіті кишки.

Розроблений пристрій являє собою двошарову капсулу, виготовлену з глютоїдної желатини з інкорпорованими в її стінках антисептиком етонійом, яка заповнена антимікробними препаратами в суміші з силіксом (рис. 11).

Пристрій діє наступним чином: після його введення в просвіт кишки при формуванні міжкишкового з'єднання починається розчинення зовнішнього шару. В ході цього процесу в зоні кишкових швів створюється терапевтична концентрація антисептика.

Протягом доби після операції відбувається поступове розчинення внутрішнього шару пристрою. Внаслідок цього концентрація антисептика підтримується на постійному рівні.

Оскільки інфікування черевної порожнини кишковою мікрофлорою в найбільшому ступені відбувається в перші години після

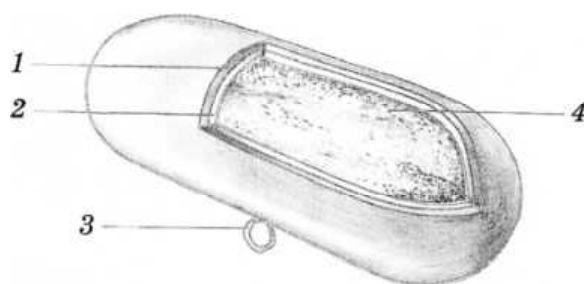


Рис. 11. Біорозчинний пристрій з запрограмованим вивільненням антимікробних засобів (Патент України №41529А): 1 — зовнішній швидкорозчинний шар пристрою; 2 — внутрішній повільно розчинний шар пристрою; 3 — вушко для фіксації пристрою в зоні анастомозу; 4 — суміш силіксу та антимікробних препаратів.

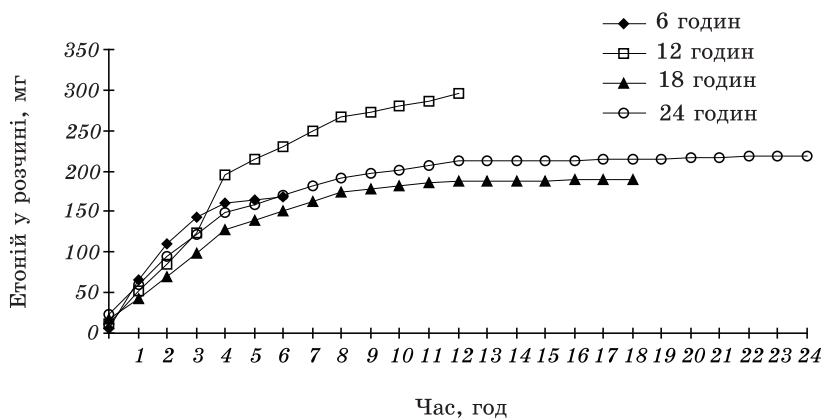


Рис. 12. Кінетика вивільнення етонію з оболонок пристрою в залежності від тривалості дублення у парах формальдегіду.

операції, а саме з 8 до 24 годин після накладання швів, то пристрій було сконструйовано таким чином, щоб перший шар розчинявся за 4 години, а внутрішній — протягом 24 годин.

Після розчинення внутрішнього шару відбувається вивільнення суміші сорбентів та антимікробних засобів в просвіт кишки, які утримуються в зоні сполучення у вигляді гелевидної субстанції до появи перистальтики кишківника, тобто протягом 2–3 діб після операції [23, 24].

Кінетику вивільнення антисептика з шарів капсули показано на рис. 12.

Використання біорозчинного пристрою (капсули) з запрограмованим вивільненням антимікробних засобів і сорбційного компоненту ефективно попереджає інфікування черевної порожнини через лінію сполучення кишечника після операцій та запобігає розвитку перитоніту. Відмічено зменшення кількості внутрішньоочеревинних ускладнень з 19,5% до 5,9%, скорочення тривалості лікування хворих з 18,6 до 12 днів та зниження летальності з 13,8% до 2,9% [25].

6. ВИСНОВОК

Створення комбінованих засобів на основі ВДЖ є перспективним напрямком в фармації. Так, вищезазначені лікарські препарати в короткий термін та при порівняно невеликих фінансових витратах могли б випускатися фармацевтичною промисловістю України, оскільки всі їх компоненти — вітчизняного виробництва.

Роботу виконано в рамках комплексної Програми фундаментальних досліджень НАН України «Наноструктурні системи, наноматеріали, нанотехнології» (проект «Супрамолекулярна хімія на границі розділу фаз»).

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Р. Айлер, *Хімія кремнезема* (Москва: Мир: 1982), ч. 1, 2.
2. А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш, Л. С. Строчкова, *Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология* (Москва: Медицина: 1991), с. 323.
3. P. Stratta, C. Canavese, A. Messuerotti, I. Fenoglio, and B. Fubini, *J. Nephrol.*, No. 14: 228 (2001).
4. K. Donaldson, V. Stone, R. Duffin, A. Clouter, R. Schins, and P. Borm, *J. Environ Pathol. Toxicol. Oncol.*, 20, Suppl. 1: 101 (2001).
5. *Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния* (Ред. А. А. Чуйко) (Київ: Наукова думка: 2003).
6. *Хімія поверхності кремнезема* (Ред. А. А. Чуйко) (Київ: 2001), т. 2.
7. *Полимеры в фармации* (Ред. А. И. Тенцова, М. Т. Алюшин) (Москва: Медицина: 1985).

8. В. М. Мороз, О. О. Чуйко, О. О. Пентюк, *Вісник Вінницького державного медичного університету*, **3**, № 1: 1 (1999).
9. О. О. Пентюк, І. І. Геращенко, Я. П. Вербіловський, О. І. Штатсько, О. О. Чуйко, *Антидіарейний засіб «Силоглюкан»*: Патент України №34129А (*Бюлетень*, №1) (Опубл. 15.02.01.).
10. Я. П. Вербіловський, І. І. Геращенко, Е. І. Штатсько, Т. І. Ющенко, *Хім.-фарм. журн.*, **37**, № 12: 45 (2003).
11. Я. П. Вербіловський, І. І. Геращенко, О. І. Штатсько, Т. І. Ющенко, *Клін. фармація*, **6**, № 3: 51 (2002).
12. О. І. Кутельмах, Ю. Г. Чумакова, О. І. Штатсько, *Вісник стоматології*, № 2: 13 (2004).
13. О. І. Кутельмах, Ю. Г. Чумакова, *Вісник стоматології*, № 1: 12 (2006).
14. О. В. Ільченко, *Спосіб збільшення кількості речовини, іммобілізованої одилицею поверхні носія*: Патент України № 32545, МКВ7 В 01 J 8/00, В 01 J 19/00 (*Бюлетень*, № 1) (2001).
15. А. В. Ильченко, *Тезисы докладов Всероссийской конференции «Сорбционные, электрохимические и гравитационные методы в современной медицине»* (26–28 октября 1999) (Москва: 1999), с. 44.
16. І. І. Геращенко, С. В. Сандер, О. І. Бондарчук, В. І. Богомаз, О. О. Чуйко, *Пов'язка для ран*: Патент 15308 А UA, А61F13/04. - 94117598; Заявлено 18.11.94 (*Бюлетень*, № 3) (Опубл. 30.06.97).
17. Ю. М. Шевченко, І. І. Геращенко, О. А. Вільцанюк, *Раноцілюючий препарат та спосіб його одержання*: Патент України, UA 32088 МКВ 5А 61 А 31/695, А 61 К 31/14. - №98126795; Заявлено 23.12.1998 (*Бюлетень*, №7-11) (Опубл. 15.12.2000).
18. І. І. Геращенко, Е. Ф. Воронин, А. С. Барыло, В. А. Тертых, Е. М. Пахлов, *Хім.-фарм. журн.*, **35**, № 2: 16 (2001).
19. О. А. Вільцанюк, І. І. Геращенко, М. М. Рубан, *Спосіб місцевого лікування гнійно-запальних процесів*: Патент України, UA 67501 А МКВ 7А 61В 17/00. - №2003109074; Заявлено 07.10.2003 (*Бюлетень*, №1) (Опубл. 15.06.2004).
20. О. А. Вільцанюк, *Вісник Вінницького державного медичного університету*, **6**, № 2: 390 (2002).
21. О. А. Вільцанюк, *Вісник морфології ВНМУ*, № 1: 38 (2005).
22. О. А. Вільцанюк, М. М. Рубан, *Biomedical and Biosocial Anthropology*, No. 1: 111 (2005).
23. О. О. Вільцанюк, І. І. Геращенко, А. І. Ошовський, О. О. Чуйко, *Спосіб профілактики септичних ускладнень після операцій на шлунково-кишковому тракті*: Патент № 41529А (Укр.) (*Бюлетень*, №8) (Опубл. 17.09.01).
24. А. І. Ошовський, І. І. Геращенко, О. О. Вільцанюк, *Фармаком*, № 3: 54 (2001).
25. О. О. Вільцанюк, І. І. Геращенко, А. І. Ошовський, *Вісник ВДМУ*, № 3: 216 (1999).