

DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-5-46-48  
© Коллектив авторов, 2018

Г. Ю. Шкуренко<sup>1</sup>, С. Ю. Лырщиков<sup>1</sup>, А. А. Горлов<sup>1</sup>, О. Г. Альтшулер<sup>1, 2</sup>,  
Г. Н. Альтшулер<sup>1</sup>

## ИММОБИЛИЗАЦИЯ БЕНЗОКАИНА В ПОЛИМЕРНЫХ НАНОКОНТЕЙНЕРАХ. МОДЕЛИРОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

<sup>1</sup> Институт углехимии и химического материаловедения Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, Россия, 650000, Кемерово, пр. Советский, 18; e-mail: altshulerh@gmail.com  
<sup>2</sup> Кемеровский государственный университет, Россия, 650043, Кемерово, ул. Красная, 6.

Исследована возможность получения иммобилизованного бензокаина в полимерных наноконтейнерах на основе сульфокатионитов: сульфированного поликаликсарена и катионита КУ-23 30/100. Показано, что кинетика десорбции нейтральных молекул и катионов бензокаина из полимерных наноконтейнеров позволяет реализовать желаемую фармакокинетику высвобождения лекарственного вещества при пероральном приеме.

**Ключевые слова:** полимерный наноконтейнер; иммобилизованный бензокаин; сульфокатиониты.

Немецкий врач и исследователь Пауль Эрлих в 1906 г. сформулировал представление об идеальном лекарственном препарате, который действовал бы, как “магическая пуля”, не причиняя вреда человеческому организму, но находя в нем микробы и уничтожая их [1]. Эта идея начинает обретать реальное воплощение в современных лекарствах. В настоящее время ведутся исследования по созданию полимерных наноконтейнеров [2] для инкапсуляции лекарственных веществ (ЛВ) с целью обеспечения пролонгированного действия лекарственного препарата. Полимерные наноконтейнеры помогают реализовать желаемую фармакокинетику, т.е. заданную продолжительность высвобождения ЛВ, уменьшение кратности приема и доз препарата, целевую молекулярную доставку к очагу заболевания. При этом возникают практически неограниченные возможности для консервации и хранения лекарственных форм, достигается “векторная” доставка терапевтического средства по молекулярному адресу очага заболевания. В качестве полимерных наноконтейнеров для лекарственных веществ ряда бензо-

каина (I)-новокаина (эфиров *n*-аминобензойной кислоты) могут быть использованы сетчатые полимеры: катиониты и аниониты на полистирольных матрицах типа Dowex-1, Dowex-50 [3]; бифункциональные поликаликсарены. Комплементарное строение элементарных звеньев сетчатых полимеров и производных *p*-аминобензойной кислоты позволяет стабилизировать биологически активные молекулы внутри наноконтейнера и защитить их от окружающей среды полимерной оболочкой.

В данной работе впервые выполнена иммобилизация I (этилового эфира *n*-аминобензойной кислоты, C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N) в полимерные наноконтейнеры: сульфированный поликаликсарен и сульфокатионит КУ-23 30/100. Определена динамическая ионообменная емкость сорбции I из водных растворов на сульфокатионитах. Рассмотрена кинетика десорбции (высвобождения) I в виде нейтральных молекул и катионов из сульфированного поликаликсарена и сульфокатионита КУ-23 30/100, моделирующая фармакокинетическое поведение иммобилизованного I.

### Экспериментальная часть

Сульфированный поликаликсарен — сетчатый полимер — получали по методике [4] в виде сферических гранул диаметром 0,01 – 0,05 см. Сульфированный поликаликсарен (рис. 1) имеет гелевую структуру, содержит 2 вида ионогенных групп — фенольные OH-группы и SO<sub>3</sub>H-группы. Полная динамическая ионообменная емкость — 5,65 мг-экв/г H-формы полимера, емкость по сульфогруппам — 2,45 мг-экв/г [5].

Макропористый сульфокатионит КУ-23 30/100 — сульфированный сополимер стирола и дивинилбензо-

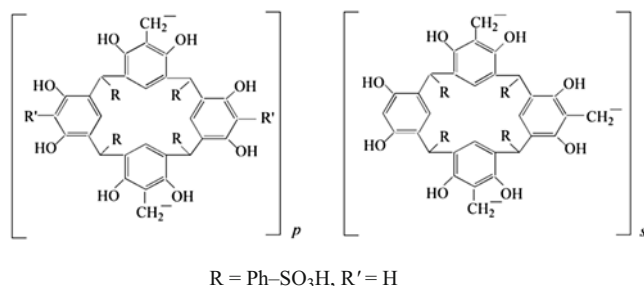


Рис. 1. Схема элементарного звена сульфированного поликаликсарена.

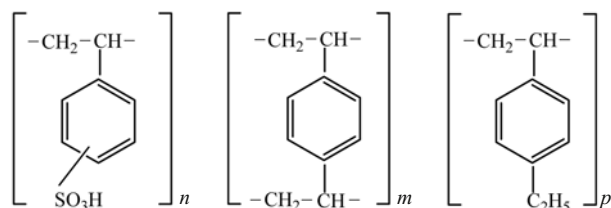


Рис. 2. Элементарное звено сульфокатионита КУ-23.

ла (рис. 2) — содержит  $\text{SO}_3\text{H}$ -группы, имеет полную ионообменную емкость — 3,8 мг-экв/г Н-формы сухого полимера [6].

I ( $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ ) содержал 99,5 % этилового эфира *n*-аминобензойной кислоты и соответствовал требованиям Государственной фармакопеи [7].

В работе применялась бидистиллированная вода,  $\text{pH} = (6,7 \pm 0,1)$ ; удельная электропроводность —  $(1,1 \pm 0,1) \cdot 10^{-4} \text{ Ом}^{-1} \cdot \text{м}^{-1}$ .

Иммобилизацию I в полимерных наноконтейнерах проводили методом ионообменной сорбции по методике [3].

Десорбцию I из наноконтейнера выполняли элюированием 10 % раствором хлористоводородной кислоты с последующей нейтрализацией элюата [3].

Исследование кинетики десорбции (высвобождения) I из наноконтейнеров на основе сульфированных сетчатых полимеров проводили при 298 К динамическим методом тонкого слоя [8] пропусканием бидистиллированной воды или бесконечного объема водного раствора HCl с концентрацией 0,01 или 0,1 М через слой катионита в бензокаиновой форме. Степень превращения рассчитывали по формуле:

$$F = M_t / M_\infty,$$

где  $M_t$  — количество I, десорбирующегося ко времени  $t$ ;  $M_\infty$  — равновесная ионообменная емкость сульфокатионита по I.

Элементный анализ десорбированного из полимерного наноконтейнера и фармакопейного I выполнен с помощью прибора Flash 2000 CNHS/O (Thermo Scientific, США).

Концентрацию I в растворах определяли на спектрофотометре СФ-46 при  $\lambda = 279 \text{ нм}$ .

ЯМР-спектры  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$  CP/MAS 5 кГц твердотельных образцов получены на приборе Bruker Avance II+ 300WB (Германия), рабочие частоты 75,48 МГц ( $^{13}\text{C}$ ) и 30,42 МГц ( $^{15}\text{N}$ ).

### Результаты и их обсуждение

Для иммобилизации (инкапсуляции) I в полимерных наноконтейнерах (сульфированный поликаликсарен, сульфокатионит КУ-23 30/100) в ионообменную колонку помещали навеску полимера в Н-форме и пропускали через нее 0,01 М раствор I в 0,01 М хлористоводородной кислоте с постоянной скоростью при комнатной температуре до выравнивания концентраций раствора на входе и выходе из колонки. Динами-

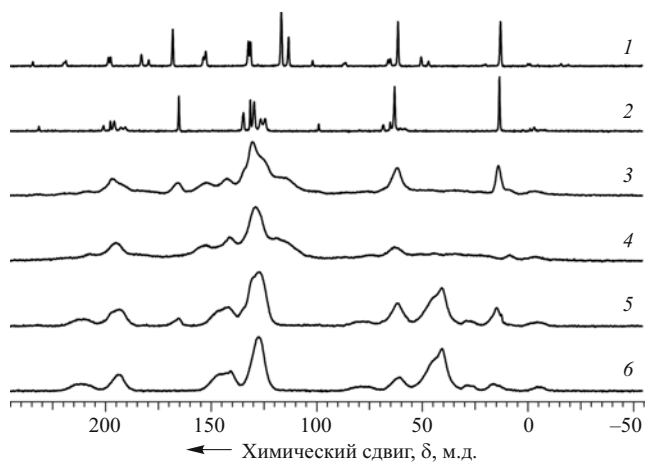


Рис. 3. ЯМР-спектр  $^{13}\text{C}$  твердотельных образцов: 1 — кристаллического I, соответствующего требованиям Государственной фармакопеи [7]; 2 — протонированного I; 3 — I, иммобилизованного в поликаликсарене; 4 — матрицы сульфированного поликаликсарена; 5 — I, иммобилизованного в КУ-23 30/100; 6 — матрицы сульфокатионита КУ-23 30/100.

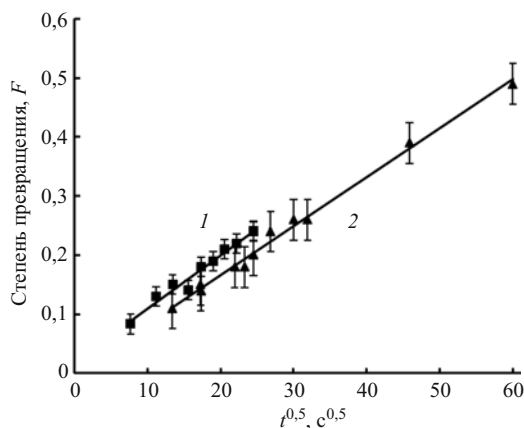
ческая ионообменная емкость сульфированного поликаликсарена по инкапсулированному I составила 2,53 мг-экв/г сухого полимера, емкость КУ-23 30/100 — 2,75 мг-экв/г сухого полимера.

ЯМР-спектры  $^{13}\text{C}$  протонированного I (рис. 3, спектр 2), а также I, иммобилизованного в наноконтейнерах (сульфированном поликаликсарене (спектр 3) и КУ-23 30/100 (спектр 5)), содержат резонансные линии  $\delta$ , м.д.: 14 ( $\text{CH}_3$ ), 60 ( $\text{O}-\text{CH}_2$ ), 165 ( $\text{C}=\text{O}$ ), интенсивные резонансные линии в районе 130 (атомы углерода ароматического кольца [9]).

ЯМР-спектры  $^{15}\text{N}$  молекул I содержат единственную интенсивную резонансную линию  $\delta = 63$  ( $^{15}\text{N}$  в анилине [10]). В протонированном I и в I, иммобилизованном в наноконтейнерах, линия  $^{15}\text{N}$  смещена в область сильного поля:  $\delta = 60$  м.д. и 50 м.д. соответственно. Из ЯМР-спектров  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$  следует, что I, находясь в наноконтейнере, имеет сигналы в тех же областях, что и кристаллический I.

После десорбции (высвобождения) I из полимерных наноконтейнеров его содержание в полученном (десорбированном) продукте соответствует требованиям Государственной фармакопеи [7]. По результатам элементного анализа десорбированного из наноконтейнера и фармакопейного I найдено, %: С 65,34; Н 6,83; N 8,24 и С 65,35; Н 6,81; N 8,34 соответственно.  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ . Вычислено, %: С 65,38; Н 6,71; N 8,47. Видно, что после десорбции I из наноконтейнера состав его совпадает с фармакопейным I. Из ЯМР-спектров и элементного анализа следует, что I, находясь в наноконтейнере, не претерпевает изменений.

Кинетические зависимости степени превращения  $F$  от времени  $t^{0,5}$  приведены на рис. 4 и 5. Исходя из полученных данных о кинетике десорбции I из наноконтейнера хлористоводородной кислотой (рис. 4) и водой (рис. 5), время высвобождения I при десорбции с использованием в качестве элюента хлористоводородной кислоты меньше, чем при десорбции с примене-

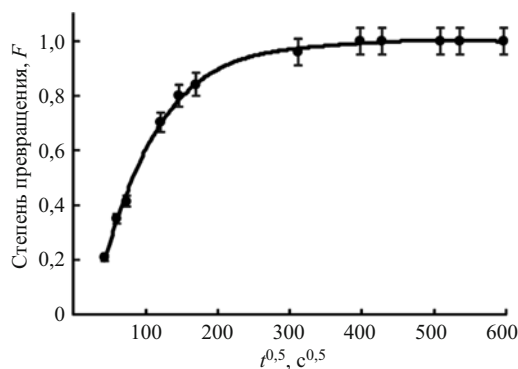


**Рис. 4.** Зависимость степени превращения от времени при десорбции I хлористоводородной кислотой из сульфированных сетчатых полимеров: 1 — сульфокатионита КУ-23 30/100; 2 — сульфированного поликаликсарена.

нием воды в качестве элюента. Времена полупревращения при десорбции I из сульфированного поликаликсарена при десорбции хлористоводородной кислотой (рис. 4) и водой (рис. 5) составляют 1 и 3 ч соответственно. Однако при использовании наноконтейнеров одно из показаний для назначения таблеток, содержащих I, “повышенная чувствительность пищевода” — следует исключить.

Полученные кинетические характеристики позволяют моделировать желаемую фармакокинетику, например, заданную продолжительность высвобождения иммобилизованного ЛВ из наноконтейнера. Для I, иммобилизованного в полимерных наноконтейнерах, это может повлиять на кинетику его высвобождения в желудочно-кишечном тракте. I при пероральном введении, вероятно, будет сохраняться в иммобилизованном состоянии в пищеводе и быстро высвободиться при попадании в желудок, в котором секретруется хлористоводородная кислота. Однако при использовании наноконтейнеров одно из показаний для назначения таблеток, содержащих I, “повышенная чувствительность пищевода” следует исключить.

Таким образом, полученные результаты по иммобилизации I в полимерные наноконтейнеры на основе



**Рис. 5.** Зависимость степени превращения от времени при десорбции I водой из сульфированного поликаликсарена.

сульфокатионитов, расширяют возможности применения сульфированных сетчатых полимеров для инкапсуляции, хранения и доставки в организм ионизированных лекарственных веществ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. F. Himmelweit (ed.), *The Collected Papers of Paul Ehrlich in Four volumes including a complete bibliography*, Vol. III, Pergamon Press, London (1960), p. 95.
2. D. J. Cram, S. Karbach, H. E. Kim, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2229 – 2237 (1988).
3. H. N. Al'tshuler, Yu. S. Porodnova, and Yu. A. Makarov, *Pharm. Chem. J.*, **3**(7), 404 – 406 (1969).
4. Патент РФ 2291171; *Бюл. изобрет.*, **1**(II), 296 – 297 (2007).
5. О. Г. Альтшулер, Л. А. Сапожникова, Г. Н. Альтшулер, *ВМС. Серия А*, **49**(7), 1198 – 2006 (2007).
6. И. А. Семенкова (ред.), *Иониты. Каталог*, НИИТЭХИМ, Черкассы (1980), с. 12.
7. *Государственная фармакопея X*, Медицина, Москва (1968), с. 92.
8. О. Н. Федосеева, Е. П. Чернева, Н. Н. Туницкий, *Ж. физ. химии*, **33**(4), 936 – 942 (1959).
9. Э. Преч, Ф. Бюльман, К. Аффольтер, *Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных*, Мир. БИНОМ. Лаборатория знаний, Москва (2006).
10. R. M. Silverstein, F. X. Webster, D. Kiemle, D. L. Bryce, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York (2015).

Поступила 22.09.15

## IMMOBILIZATION OF BENZOCAINE IN POLYMER NANOCONTAINERS: PHARMACOKINETIC MODELING

G. Yu. Shkurenko<sup>1</sup>, S. Yu. Lyrschikov<sup>1</sup>, A. A. Gorlov<sup>1</sup>, O. H. Altshuler<sup>1,2</sup>, and H. N. Altshuler<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Coal Chemistry and Materials Science, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Kemerovo, 650000 Russia

<sup>2</sup> Kemerovo State University, Kemerovo, 650043 Russia

\* e-mail: altshulerh@gmail.com

The possibility of obtaining benzocaine immobilized in nanocontainers based on sulfonated network polymers (sulfonated policalixresorcinarene, sulfocationite KU 23 30/100) was studied. It is established that the kinetics of desorption of neutral molecules and cations of benzocaine from polymeric nanocontainers ensures the desired pharmacokinetics of drug release *in vivo* upon peroral administration.

**Keywords:** polymeric nanocontainer; immobilized benzocaine; sulfonic cation-exchange resins.