

*Химия*

УДК 615.014.8.07

А. Ж. АМБАРЦУМЯՆ, А. Р. САРКИՅԱՆ, Ս. А. МАРКАРՅԱՆ

### ВВЕДЕНИЕ ГИДРОФИЛЬНОГО ВИТАМИНА В<sub>6</sub> В ГИДРОФОБНУЮ МАТРИЦУ ПОЛИСТИРОЛА КАК НОВЫЙ ПОДХОД К ПРИГОТОВЛЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

На основании проведенных исследований осуществлено введение гидрофильного витамина В<sub>6</sub> в гидрофобную пленку полистирола с помощью лецитина. Предлагаемый метод можно использовать при изготовлении новых лекарственных форм гидрофильных препаратов в гидрофобных матрицах для наружного применения. Методом УФ-спектроскопии исследовано выделение витамина В<sub>6</sub> в водную среду из полимерной матрицы полистирола.

**Введение.** Полимерные материалы играют большую роль в разных областях человеческой деятельности (машиностроение, информатика и т.д.). Все больше повышается интерес к таким материалам особенно в области медицины, в частности при их использовании в приготовлении лекарственных форм и с целью улучшения транспортировки в организм медикаментов. Экспериментально доказано, что для эффективного усваивания лекарств необходим точный выбор типа лекарственной формы, что можно осуществить, используя разные системы: полимерные мицеллы [1], гидрогели [2], таблетки [3] и т.д. Несмотря на разнообразие существующих типов лекарственных форм, их можно разделить на две группы: резервуарные и матричные [4]. В первом случае ядро, содержащее лекарство, окружено мембраной (чаще всего полимерной), что обеспечивает транспортировку и регулируемый выход медикамента в организм. Приготовление формы резервуарного типа связано с некоторыми трудностями, которые отсутствуют при матричных системах. В этом случае механизм и кинетика переноса медикамента зависят от физико-химических параметров матрицы твердого вещества [5, 6]. Умение регулировать такие параметры, как растворимость и диффузия медикамента, набухание и эрозия матрицы, может привести к целостному контролю процесса [7]. Разные полимеры (этилцеллюлоза [8, 9], поливинилацетат [10], нерастворимые в воде гидрофобные производные полиакриловой кислоты [11, 12]) могут служить матрицами, с помощью которых можно достичь желаемой скорости переноса и выделения лекарств. Одной из разновидностей лекарствен-

ной формы медикаментов для наружного применения может служить система, полученная введением гидрофильных веществ в гидрофобные полимерные матрицы.

В настоящей работе предлагается новая модель приготовления лекарственной формы гидрофильных препаратов в матрицах гидрофобных полимеров. Введение витамина В<sub>6</sub> (2-метил-3-окси-4,5-бис-оксиметилпиридин) в матрицу полистирола осуществлено с помощью лецитина (1-пальмитоил-2-олеил-глицеро-3-фосфатодилхолин). Методом УФ-спектроскопии исследовано выделение витамина В<sub>6</sub> в водную среду из полимерной матрицы.

**Экспериментальная часть.** Использовали полистирол фирмы «Loyal Chemical», витамин В<sub>6</sub> фирмы «Rhone-Poulenc» и толуол марки х.ч. 10%-й спиртной раствор марки «Лецитин-стандарт» (Харьков) очищали с помощью вакуума от растворителя (этанол).

Для приготовления пленки использовали смесь с составом: 93,8% толуола, 0,11% витамина В<sub>6</sub>, 2,7% дистиллированной воды, 0,14% лецитина и 3,25% полистирола (массовое соотношение). Введение гидрофильного витамина в гидрофобную пленку полистирола осуществляли с помощью лецитина. Смешивали смесь магнитной мешалкой при комнатной температуре в течение одного часа, обеспечивая получение гомогенной системы. Помещая 0,5 мл смеси на плоскую грань кюветы спектрофотометра и оставляя ее при комнатной температуре для высыхания, получали пленку с толщиной примерно 1 мм. Надо отметить, что после испарения жидкой фазы пленка состояла из 3,1% витамина В<sub>6</sub>, 3,9% лецитина и 93% полистирола. Количественный анализ витамина В<sub>6</sub> в пленке проводили методом электронной спектроскопии с помощью спектрофотометра Spесord 50 РС. Кювету с пленкой погружали в воду (36<sup>0</sup>С) на определенное время. После снятия из воды и высыхания на воздухе измеряли оптическую плотность остатка витамина в матрице. Операцию повторяли с разными периодами времени до полного выхода витамина. Наличие витамина в пленке и его выделение в водную среду доказывали также методом ИК-спектроскопии.

**Результаты и обсуждение.** Витамин В<sub>6</sub>, структурная формула которого представлена на рис. 1, в пленке имеет один максимум поглощения при

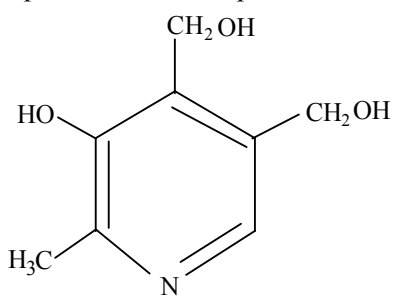


Рис. 1.

291 нм (рис. 2, кр. 1), тогда как в воде он характеризуется двумя полосами поглощения с максимумами при 291 и 325 нм. Отсутствие второй полосы в пленке можно связать или с его взаимодействием с другими компонентами системы, или со спецификой среды, в которой находится витамин В<sub>6</sub>. Надо отметить, что при приготовлении лекарственных форм очень важно, чтобы лекарство выходило из системы «невредимым», то есть

не взаимодействовало с другими компонентами этой системы.

Витамин В<sub>6</sub> в водной среде существует в виде разных таутомерных форм, что обусловлено степенью протонирования азота или депротонирования гидроксильной группы в зависимости от рН среды. УФ-поглощения этих таутомерных форм соответствуют переходам  $\pi \rightarrow \pi^*$  [13, 14]. Из работы [15]

следует, что при рН 2,0 водный раствор витамина имеет максимум поглощения при 291 нм и только при рН 4,5 появляется второй максимум в области 325 нм, интенсивность которого растет с увеличением рН до 6,75. С учетом этого мы измерили рН водной фазы, содержащей витамин, выделенный из пленки. рН равнялась 3,3, чем и объясняется отсутствие полосы поглощения при 325 нм. Это может быть связано с взаимодействием витамина с полистиролом или лецитином. Такой же спектр поглощения наблюдается и для раствора с составом: витамин В<sub>6</sub>, лецитин, толуол, вода (без полистирола). Это является доказательством того, что витамин не взаимодействует с полистиролом. Выяснить, взаимодействует ли витамин с лецитином путем его

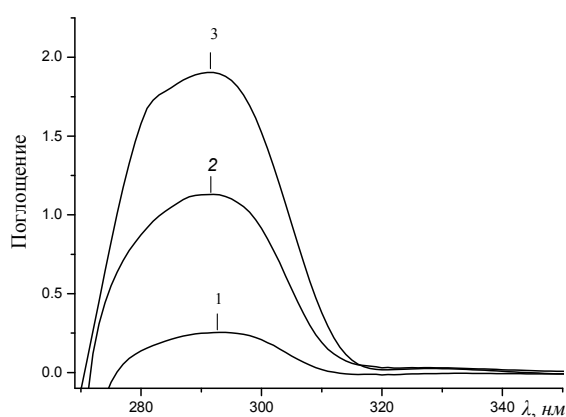


Рис. 2. Зависимость оптической плотности витамина В<sub>6</sub> ( $\lambda_{\max}=291$  нм) в полимерной пленке полистирола от времени ее контакта с водой при 36<sup>0</sup>С: 1 – 0, 2 – 20, 3 – 50 мин.

Результаты исследования выхода витамина В<sub>6</sub> из пленки в водную среду в зависимости от продолжительности контакта приведены на рис. 2. Из рисунка видно, что с увеличением времени увеличивается оптическая плотность, т.е. выход витамина в воду.

Так как пленка прикреплена к кювете, можно предположить, что выход витамина происходит с одной стороны, что приближает такую систему к лекарственной форме препаратов для наружного применения. Как видно из рис. 3, полное выделение витамина происходит в течение одного часа, что совпадает с результатами изучения схожих процессов при разных типах лекарственных форм в работах

исключения из системы, невозможно, так как при отсутствии лецитина витамин не растворяется в толуоле. Существование такого взаимодействия было проверено изучением УФ-спектров водной фазы (после ее контакта с пленкой), где вновь отсутствовало поглощение витамина в области 325 нм. Таким образом, лецитин также не является причиной исчезновения этой полосы в пленке.

Все вышеуказанное доказывает, что витамин В<sub>6</sub> выходит из системы «невредимым».

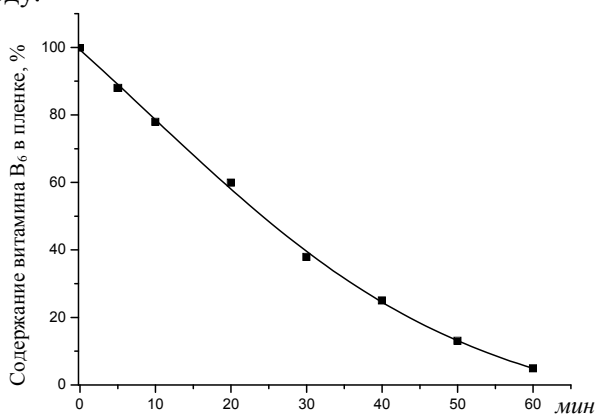


Рис. 3. Кинетика выделения витамина В<sub>6</sub> из полимерной пленки (массовое соотношение: витамин В<sub>6</sub> 3,1%, лецитин 3,9% и полистирол 93%) при  $\lambda_{\max}=291$  нм,  $t=36^0$ С.

[3, 5, 16]. Надо отметить, что время выхода витамина можно регулировать как путем изменения природы самого полимера, так и введением разных компонентов в полимерную матрицу.

Наличие витамина в пленке и его выделение в водную среду доказано

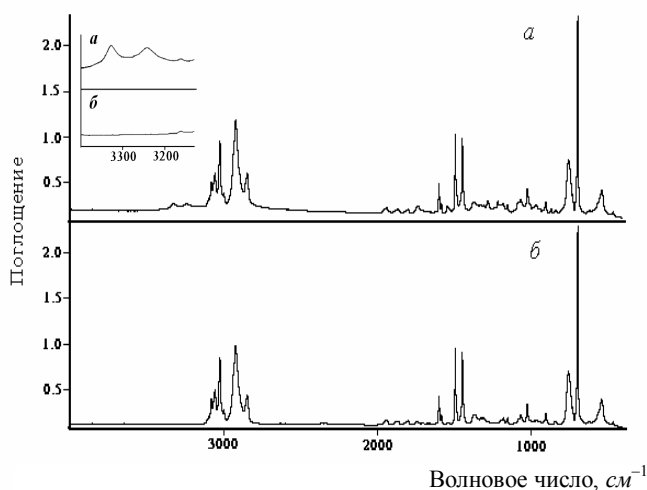


Рис. 4. ИК-спектры полимерной пленки (массовое соотношение: витамин В<sub>6</sub> 3,1%, лецитин 3,9% и полистирол 93%) до (а) и после (б) выхода витамина В<sub>6</sub> в водную среду,  $t=36^{\circ}\text{C}$ .

также методом ИК-спектроскопии (рис. 4). Полоса поглощения в области  $3200\text{--}3400\text{ см}^{-1}$  ИК-спектра пленки соответствует ОН-группам витамина В<sub>6</sub> (единственный функциональный компонент, содержащий функциональные группы ОН) (рис. 4, а). Эта полоса отсутствует в ИК-спектрах пленки после ее введения в водную среду (через 1 ч) (рис. 4, б).

Таим образом, в результате проведенных нами исследований предлагается новая модель приготовления лекарственных форм водорастворимых лечебных препаратов в гидрофобных полимерных матрицах для наружного применения.

Таким образом, в результате проведенных нами исследований предлагается новая модель приготовления лекарственных форм водорастворимых лечебных препаратов в гидрофобных полимерных матрицах для наружного применения.

Кафедра физической и коллоидной химии

Поступила 26.03.2008

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Nishiyama N., Kataoka K. – *Pharmacology & Therapeutics*, 2006, v. 112, p. 630.
2. Chien-Chi Lin, Andrew Metters T. – *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2006, v. 58, p. 1379.
3. Akhgari A., Sadeghi F., Afrasiabi Garekani H. – *Int. J. Pharm.*, 2006, v. 320, p. 137.
4. Siepman F., Muschert S., Flament M.P., Leterme P., Gayot A., Siepman J. – *Int. J. Pharm.*, 2006, v. 317, p. 136.
5. Siepman F., Siepman J., Walther M., MacRae R., Bodmeier R. – *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2006, v. 63, p. 262.
6. Jayanti Nerurkar, Jun H.W., Price J.C., Park M.O. – *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2005, v. 61, p. 56.
7. Gandhi R., Kaul C.L., Panchagnula R. – *Pharm. Sci. Technol. Today.*, 1999, v. 2, p. 160.
8. Gokonda S.R., Hilman G.A., Upadrashta S.M. – *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1994, v. 20, p. 279.
9. Kojima M., Nakagami H. – *J. Control. Release*, 2002, v. 82, p. 335.
10. Novoa G.A., Heinamaki J., Mirza S., Antikainen O., Corlate A.I., Paz A.S., Yliruusi J. – *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2005, v. 59, p. 343.
11. Young C.R., Koleng J.J., McGinity J.W. – *Int. J. Pharm.*, 2002, v. 242, p. 87.
12. Krogars K., Heinamaki J., Versalahti J., Marlova M., Antikainen O., Yliruusi J. – *Int. J. Pharm.*, 2000, v. 199, p. 187.
13. Metzler C.M., Cahill A., Metzler D.E. – *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, v. 102, p. 6075.

14. Llor J., Asensio S.B. – Journal of Solution Chemistry, 1995, v. 24, p. 1293.
15. Ristila M., Matxain J.M., Strid A., Eriksson L. – J. Phys. Chem. B., 2006, v. 110, p. 16774.
16. Serraton M., Newton M., Booth S., Clarke A. – Eur. J. Pharm. Biopharm., 2007, v. 65, p. 94.

Ա. Ժ. ՀԱՄԲԱՐԶՈՒՄՅԱՆ, Հ. Ռ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Շ. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

ՀԻԴՐՈՖԻԼ ՎԻՏԱՄԻՆ B<sub>6</sub>-Ի ՆԵՐՄՈՒԾՈՒՄԸ ՊՈԼԻՍՏԻՐՈԼԻ  
ՀԻԴՐՈՖՈՒՐ ՄԱՏՐԻՑԱ ՈՐՊԵՍ ԴԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԻ ՉԵՎԱՎՈՐՄԱՆ  
ՆՈՐ ՄՈՏԵՑՈՒՄ

Ամփոփում

Աշխատանքը նվիրված է հիդրոֆիլ վիտամին B<sub>6</sub>-ի ներմուծմանը պոլիստիրոլի հիդրոֆոր մատրիցա որպես դեղերի ձևավորման նոր մոտեցում: Պոլիստիրոլի մատրիցայից վիտամինի անցումը ջրային միջավայր ուսումնասիրվել է Էլեկտրոնային կլանման սպեկտրոսկոպիայի եղանակով: Հիդրոֆիլ վիտամինի ներմուծումը պոլիստիրոլի հիդրոֆոր թաղանթ իրականացվել է լեցիտինի օգնությամբ: Առաջարկվող մոդելը կարող է կիրառվել հիդրոֆոր մատրիցաներում հիդրոֆիլ պրեպարատներ պատրաստելիս՝ արտաքին օգտագործման համար:

A. J. HAMBARDZUMYAN, H. R. SARKISSYAN, Sh. A. MARKARIAN

THE INTRODUCTION OF HYDROPHILIC VITAMINE-B<sub>6</sub> IN  
HYDROPHOBE MATRIX OF POLYSTYRENE AS A NEW MODEL OF  
EXTERN DRUG FORMULATION

Summary

The present work refers to the introduction of hydrophilic vitamin-B<sub>6</sub> in hydrophobe matrix of polystyrene as a new model for drug formulation. The transfer of vitamin from polystyrene matrix to aqua phase is investigated by using absorption spectroscopy. Entering of hydrophilic vitamin into the hydrophobe membrane was performed by lecithin. The proposed model can be used for external use drug formulation.