УДК 541.64

# ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЕМЫ ПРОЛОНГИРОВАНИЯ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛИДОКАИНА ИЗ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА

# TECHNOLOGICAL METHODS FOR PROLONGING THE RELEASE OF LIDOCAINE FROM LIQUID DOSAGE FORMS BASED ON CHITOSAN

**Шуршина Анжела Саматовна**
кандидат химических наук,
доцент,
доцент кафедры ВМС и ОХТ,
Уфимский университет науки и технологий
anzhela_murzagil@mail.ru

**Кулиш Елена Ивановна**
доктор химических наук,
профессор,
профессор кафедры ВМС и ОХТ,
Уфимский университет науки и технологий
onlyalena@mail.ru

**Аннотация.** Данная статья посвящена изучению влияния технологических способов пролонгирования на закономерности высвобождения лекарственного вещества из лекарственных форм на основе хитозана. В работе рассмотрены такие технологические приемы, как создание комплексного соединения полимер-лекарственное вещество и повышение концентрации полимера в растворе. Показано, что, варьируя концентрацию полимера в растворе и мольное соотношение полимер-лекарственное вещество можно целенаправленно управлять скоростью высвобождения лекарственного вещества.

**Ключевые слова:** системы доставки, хитозан, лекарственное вещество.

**Shurshina Angela Samatovna**
Candidate of Chemical Sciences,
Associate Professor,
Associate Professor of the Department
of Macromolecular Compounds
and General Chemical Technology
Ufa University of Science and Technology
anzhela_murzagil@mail.ru

**Kulish Elena Ivanovna**
Doctor of Chemical Sciences,
Professor
Professor of the Department of Department
of Macromolecular Compounds
and General Chemical Technology,
Ufa University of Science and Technology
onlyalena@mail.ru

**Annotation.** This article is devoted to the study of the influence of technological prolongation methods on the patterns of drug release from chitosan-based dosage forms. The paper considers such technological techniques as the creation of a complex polymer-drug compound and increasing the concentration of polymer in solution. It has been shown that by varying the concentration of polymer in solution and the molar polymer-drug ratio, it is possible to purposefully control the rate of drug release.

**Keywords:** drug delivery, chitosan, medicinal substance.

Главной задачей современной медицины является создание полимерных систем с контролируемым высвобождением лекарственных веществ. Полимерные системы позволяют осуществлять доставку лекарства в течение длительного времени в зону необходимой локализации. Другими словами, полимерные системы позволяют поддерживать дозу лекарственного вещества на постоянном уровне. Их разрабатывают для того, чтобы управлять терапевтическим эффектом, который снизит побочные эффекты, решит проблему с частотой приема лекарственного препарата и улучшит восприимчивость пациента.

Одним из перспективных полимеров для создания систем с контролируемым высвобождением является хитозан. Он представляет собой полимер искусственного происхождения, обладающий рядом ценных свойств: отсутствие токсичности, бактериостатичность, биоразлагаемость, биосовместимость. Хитозан находит применение в медицине в виде антибактериальных гелей, биосенсоров, противоопухолевых систем, антиоксидантов, противогрибковых средств, антинейродегенеративных систем, в качестве транспортной доставки лекарственных веществ и ранозаживляющих покрытий. Преимуществом использования хитозана является то, что на его основе можно получить различные лекарственные формы: растворы, наночастицы, пленки, нетканые материалы, гидрогели и т.д.

Пролонгировать действие лекарственных веществ (ЛВ) возможно несколькими известными методами: физиологическим, физическим, технологическим, химическим и др.

Физиологический метод основан на использовании веществ, замедляющих всасывание, инактивацию и выделение ЛВ из организма. Физический метод пролонгирования ЛВ основан на покрытии оболочками кристаллических частиц ЛВ, гранул, таблеток, образовании нерастворимых основ, микрокапсулировании и т.д.

Технологический метод пролонгирования является наиболее изученным. В средние века пилюли покрывали золотом или серебром, добиваясь более продолжительного эффекта активного начала. Принцип пролонгирования заключается в изменении скорости растворения и скорости диф-

фузии, добиться которого можно используя полимерные производные ЛВ и варьируя параметры полимерной матрицы.

Целью данной работы стало изучение влияние технологических способов пролонгирования на закономерности высвобождения ряда лекарственных веществ из лекарственных форм на основе хитозана (ХТЗ). В качестве лекарственного веществ использовали лидокаина хлорид (ЛД).

Первым технологическим приемом, используемом в нашей работе, явилось создание комплексного соединения полимер-ЛВ. Ранее в работе было показано, что ХТЗ с ЛД образует аддукты средней устойчивости [1], в принципе способные обеспечить определенный уровень пролонгирования действия лекарственных препаратов за счет закрепления их на полимерной матрице.

Эффект пролонгирования мы можем увидеть из данных рисунка 1. Из данных рисунка видно, что, во-первых, ЛД проходит через полупроницаемую мембрану в течении нескольких часов со скоростью 0,54, 0,737 %/мин. Во-вторых, добавление ХТЗ в раствор ЛВ приводит к уменьшению скорости прохождения их через полупроницаемую мембрану (табл. 1). Вид кривой высвобождения при этом принципиально не изменяется, а скорость уменьшается.

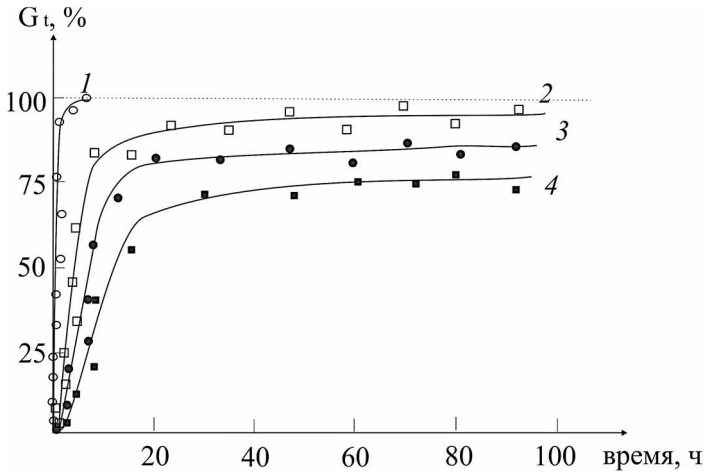


**Рисунок 1** – Кинетическая кривая высвобождения ЛД из водного раствора в отсутствие полимера (1) и из растворов ХТЗ с концентрацией $1*10^{-5}$ (2), $1*10^{-4}$ (3), $1*10^{-3}$ (4) моль/л и соотношением ЛВ:ХТЗ – 1:1

Вторым технологическим приемом является повышение концентрации полимера в растворе. С одной стороны, повышение концентрации полимера в растворе приводит к повышению вязкости, что должно вызывать диффузионные затруднения для высвобождения ЛВ, и как следствие, уменьшение скорости высвобождения. Но в зависимости от концентрационного режима (разбавленный или полуразбавленный) макромолекулы по-разному себя ведут в растворе, что не может не сказаться на взаимодействии в системе полимер-ЛВ, которое было показано раннее [1].

В таблице представлены значения скоростей высвобождения ЛД из растворов ХТЗ разной концентрации.

**Таблица 1** – Результаты обработки кинетических кривых выхода ЛД из жидких лекарственных форм на основе ХТЗ на начальном участке (в течение первого часа)

| Лекарственная форма | Концентрация ХТЗ в растворе, моль/л (г/дл) | Мольное соотношение ХТЗ:ЛД | V, %/мин |
|---|---|---|---|
| вода | – | – | 0,737 |
| раствор ХТЗ | $1\cdot10^{-5}$ (0,00016) | 1:1 | 0,590 |
| | $1\cdot10^{-4}$ (0,0016) | 1:1 | 0,499 |
| | $1\cdot10^{-3}$ (0,016) | 1:1 | 0,483 |
| | $1\cdot10^{-3}$ (0,016) | 1:0,10 | 0,527 |
| | $1\cdot10^{-3}$ (0,016) | 1:0,01 | 0,598 |
| | $1\cdot10^{-2}$ (0,16) | 1:1 | 0,099 |
| | $5\cdot10^{-2}$ (0,80) | 1:1 | 0,513 |
| | $1\cdot10^{-1}$ (1,6) | 1:1 | 0,598 |
| | $2\cdot10^{-1}$ (3,2) | 1:1 | 0,637 |

Из представленных данных мы видим, что, во-первых, зависимость скорости высвобождения от концентрации полимера в растворе при постоянном мольном соотношении имеет сложный характер.

Сначала скорость уменьшается до определенной концентрации, а потом – увеличивается. Концентрация, при которой происходит, изменение характера высвобождения, соответствует концентрации перехода раствора полимера из разбавленного в полуразбавленный.

Разбавленными считаются растворы полимеров, в которых среднее расстояние между макромолекулами значительно больше их собственных размеров и объёмы, занимаемые макромолекулами, не перекрываются. Поэтому повышение содержания полимера в растворе приводит к росту количества комплекса ХТЗ-ДО, и как следствие, наблюдается эффект пролонгирования.

В полуразбавленном же растворе макромолекулы переплетаются и образуют сетку зацеплений. Поэтому дальнейшее повышение содержания полимера в растворе сопровождается резким усилением процессов агрегации и соответственно уменьшением количества ЛД, закрепляемого на полимерной матрице. Следствием является увеличение скорости высвобождения ЛД.

Во-вторых, отклонение мольного соотношения от состава 1:1 приводит к увеличению скорости высвобождения ЛД. Данный факт может быть объяснен также уменьшением количества ЛД, закрепляемого на полимерной матрице.

Таким образом, варьируя концентрацию полимера в растворе, мольное соотношение ХТЗ-ЛД можно управлять скоростью высвобождения ЛВ в широком интервале (как ускорять, так и замедлять).

**Список литературы:**

1. Shurshina A.S. Features of the use of polyelectrolytes to prolong the action of medicinal substances / A.S. Shurshina, A.R. Galina, E.I. Kulish // Russian Journal of Physical Chemistry B. – 2022. – Vol. 16. – № 2. – P. 353–360.

**List of references:**

1. Shurshina A.S. Features of the use of polyelectrolytes to prolong the action of medicinal substances / A.S. Shurshina, A.R. Galina, E.I. Kulish // Russian Journal of Physical Chemistry B. – 2022. – Vol. 16. – № 2. – P. 353–360.