

Введение Наиболее перспективный путь решения проблемы повышения качества лекарственных средств, предназначенных для лечения и профилактики заболеваний животных – создание пролонгированных лекарственных форм с максимальным терапевтическим эффектом и минимальным побочным действием, так как поиск новых лекарственных средств процесс не только продолжительный, но и дорогостоящий. В связи с этим, основной задачей становится поиск вспомогательных веществ, так как особенности последних могут привести к изменению токсичности и терапевтических свойств модифицированной формы лекарственного вещества. Ранее нами были проведены исследования по скринингу перспективных потенциальных пролонгаторов для разработки модифицированного тилана методами вискозиметрии, кондуктометрии и ИК-спектроскопии, позволившими оценить структурообразование и механизм связывания в бинарных системах [1], токсикологических свойств высокомолекулярных вспомогательных веществ [2], а также изучены химическая и физико-химическая совместимости тилана с исследуемыми ВМС [3]. В настоящей работе рассматривается механическая и термическая деструкция выбранных нами как наиболее перспективных потенциальных пролонгаторов: полиэтиленоксида и фталоилжелатины. Необходимость проведения экспериментальных исследований в этом направлении обусловлена возможностью протекания деструкционных процессов при приготовлении и стерилизации растворов полимерных вспомогательных веществ и, как следствие, значительного изменения всего комплекса физико-химических свойств полимера – уменьшение молекулярной массы, изменение растворимости, возникновение системы пространственных связей и т.д. [4-6]. В результате изменяются условия комплексообразования в системе «антибиотик – вспомогательное вещество», что может привести к изменению пролонгирующего эффекта и химиотерапевтических свойств модифицированного лекарственного препарата для инъекционного применения. Поэтому возникает необходимость изыскания оптимальных условий приготовления растворов потенциальных пролонгаторов, обеспечивающих максимально возможную сохранность вспомогательных веществ. Экспериментальная часть Объектами исследования служила фталоилжелатина (ФЖ) – продукт ацилирования желатины фталевым ангидридом с молекулярной массой $\sim 4-6 \cdot 10^4$, являющийся нетоксичным и относящийся к IV классу опасности [7] и полиэтиленоксид (ПЭО) молекулярной массы $\sim 1,2 \cdot 10^6$ [8]. Для оценки влияния физических факторов (интенсивность перемешивания и температура) на стабильность растворов ВМС был использован метод вискозиметрии, позволяющий достаточно быстро выявить деструкционные процессы в системе, так как изменение гидродинамических размеров макромолекул полимерных соединений вследствие их разложения влияет на вязкостные характеристики исследуемых растворов [9]. Определение вязкости растворов полимеров

проводили в вискозиметре ВПЖ – 2 с диаметром капилляра 0,73 мм при температуре 25°C согласно методики [10]. Постоянство температуры с точностью $\pm 0,1^\circ\text{C}$ обеспечивалось термостатированием системы с помощью ультратермостата в специально изготовленной термостатируемой ячейке из кварцевого стекла. Выбор диаметра капилляра осуществлялся на основании рекомендации [11]: время истечения чистого растворителя должно быть не менее 50-120 секунд. Выбор концентраций исследуемых растворов индивидуальных полимерных пролонгаторов был осуществлен в соответствии с условиями совместимости лекарственного препарата (тилана) с вспомогательными веществами. Для выявления оптимального температурного режима растворы полимерных вспомогательных веществ с концентрациями 1 % и 0,5 % для фталоилжелатины и полиэтиленоксида соответственно нагревали до определенных температур (изучаемый температурный интервал: 25, 30, 35, 40, 45, 50 °C) на водяной бане и перемешивали при минимальной скорости вращения мешалки (100 об/мин) до полного растворения. После чего растворы охлаждали до 25°C и проводили вискозиметрические измерения. Процесс изучения механической деструкции полимеров проводили на лабораторной установке с лопастной мешалкой и фиксированным числом оборотов при ранее найденной оптимальной температуре приготовления. Изученные интервалы интенсивности перемешивания колебались в пределах от 100 до 420 об/мин. Эксперимент проводили следующим образом. Растворы полимерных вспомогательных веществ нагревали до оптимальной температуры и перемешивали при фиксированном числе оборотов мешалки до полного растворения ВМС. После чего раствор охлаждали до 25 °C и проводили вискозиметрические измерения. В работе были исследованы следующие режимы перемешивания: 100, 300, 420, об/мин. Результаты исследования Изменение относительной вязкости (h/h_0) изучаемых образцов полимеров при различных режимах нагревания и перемешивания представлено на рисунках 1 и 2. Рассчитанные степени деструкции (D, %) высокомолекулярных соединений приведены в таблице 1. Полученные результаты свидетельствуют, что природа полимерных соединений оказывает существенное влияние на их термодеструкцию. Неионогенный полиэтиленоксид более термолабилен в сравнении с фталоилжелатиной. Его заметная деструкция наблюдается при превышении температуры нагревания раствора 35°C, а для фталоилжелатины – 45°C (рисунок 1). Степень деструкции ПЭО и ФЖ достигает соответственно 10,4 и 3,2% (табл. 1). Рис. 1 – Влияние температуры приготовления растворов ФЖ (1) и ПЭО (2) на их относительную вязкость Рис. 2 – Влияние скорости перемешивания растворов ФЖ (1) и ПЭО (2) на их относительную вязкость

Таблица 1 – Термо- и механодеструкция ВМС ФЖ (1%) Температура, °C Скорость перемешивания, об/мин

Температура, °C	25	30	35	40	45	50	100	300	420
h/h_0	2,16	2,16	2,14	2,13	2,12	2,09	2,12	2,12	2,11
D, %	0	0	0,93	1,38	1,85	3,24	1,85	1,85	2,32

ПЭО

(0,5 %) Температура, °C Скорость перемешивания, об/мин 25 30 35 40 45 50 100
 300 420 h/h0 3,44 3,42 3,35 3,26 3,13 3,08 h/h0 3,35 3,30 2,70 D, % 0 0 2,62 5,23
 9,01 10,47 D, % 2,62 4,07 21,51 Анализ полученных данных подтвердил и более
 высокую степень механодеструкции полиэтиленоксида, лежащую в пределах
 20% при наиболее интенсивном режиме перемешивания (420 об/мин), в то время
 как для модифицированной желатины при аналогичных условиях приготовления
 практически не наблюдаются деструкционные явления (рисунок 2, таблица 1).
 Более высокая устойчивость фталоилжелатины – ВМС полиамфолитной природы
 – к механо- и термодеструкции, вероятно, является следствием модификации
 желатины за счет ее ацилирования фталевым ангидридом и дополнительного
 введения в макромолекулу ароматических фрагментов с функциональными
 группами (COOH), способными к легкому отщеплению атома водорода. Таким
 образом на основании проведенных экспериментов можно предложить
 следующие оптимальные режимы приготовления растворов
 высокомолекулярных вспомогательных веществ: для ФЖ – 45°C и 420 об/мин,
 для ПЭО – 35°C и 300 об/мин.