УДК 681.785.574, 544.01

РАСТВОРИМОСТЬ АЦИЗОЛА В СВЕРХКРИТИЧЕСКОМ ДИОКСИДЕ УГЛЕРОДА

Е. Н. Антонов*, В. К. Попов

ФГБУН Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН, Троицк (Москва), Россия

*e_n_antonov@mail.ru

Поступила в редакцию 13.05.2013 г.

Методом ИК-Фурье спектроскопии проведено исследование процесса растворения лекарственной субстанции Ацизол® — диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка — в сверхкритическом диоксиде углерода. На основе анализа временных зависимостей интегральных интенсивностей аналитической полосы ИК поглощения ацизола (1650 $см^{-1}$) от величины исходной навески определена его мольная доля в насыщенном растворе в диоксиде углерода при температуре 40 °С и давлении 10,0 МПа, составившая $(4{,}9 \pm 1{,}3) \cdot 10^{-3}$.

Ключевые слова: ацизол, сверхкритический диоксид углерода, ИК-Фурье спектроскопия.

ВВЕДЕНИЕ

Анализ острых отравлений, происходящих при чрезвычайных ситуациях (пожары, экологические и техногенные катастрофы) как в России, так и за рубежом, свидетельствует о том, что из года в год количество ингаляционных интоксикаций монооксидом углерода (угарный газ) намного превышает число отравлений другими химическими веществами [1]. Для антидотной профилактики, экстренной медицинской помощи и лечения тяжелых отравлений монооксидом углерода Иркутским институтом химии им. А.Е. Фаворского СО РАН был разработан высокоэффективный препарат Ацизол® — диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка (см. рис. 1) [2], получивший разрешение МЗ СССР на клиническое применение еще в 1991 г. Введение ацизола пострадавшим непосредственно на месте аварии повышает их шансы на выживание при тяжелых формах интоксикации CO, ускоряет элиминацию монооксида углерода из организма и способствует успеху последующих медицинских мероприятий (оксигенобаротерапия, симптоматическая медикаментозная терапия). Кроме того, ацизол может применяться при лечении заболеваний, сопровождающихся ишемией или гипоксией внутренних органов, а также различных цинк-дефицитных синдромов [3, 4].

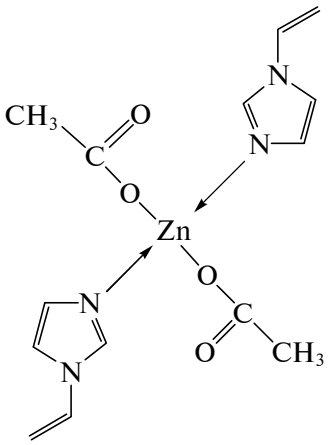

Рис. 1. Структура молекулы ацизола

В 2005 г. была разрешена для клинического применения инъекционная лекарственная форма ацизола [5]. При этом фармакокинетические исследования показали, что лечебная концентрация ацизола при внутримышечном введении держится в крови лишь 1,5—2 часа, что осложняет применение препарата на этапах эвакуации и при оказании само- и взаимопомощи. В связи с этим понятна актуальность разработки лекарственных форм ацизола, обеспечивающих его пролонгированное (12 часов и более) фармакологическое действие. Одним из перспективных решений этой проблемы являются работы по созданию трансдермальных терапевтических систем (ТТС) ацизола, позволяющих осуществлять его доставку через неповрежденный кожный покров с постоянной скоростью в течение времени до 48 часов [6]. В то же время получение пролонгированной инъекционной лекарственной формы ацизола с помощью его сверхкритической флюидной (СКФ) инкапсуляции в биорезорбируемые полимерные микрочастицы (аналогично тому, как это было сделано в наших предшествующих работах [7—10]) также может рассматриваться как весьма продуктивный подход.

Одной из важнейших характеристик вещества, определяющей как характер протекания процессов его внедрения в полимерные материалы, так и конечное распределение его концентрации по объему полимерной матрицы, является его растворимость в реакционных средах (растворителях), используемых для реализации вышеуказанных процессов. Ацизол представляет собой комплексное соединение, в котором две молекулы 1-винилимидазола связаны с одной молекулой диацетата цинка, хорошо растворимое в воде, этиловом спирте, хлороформе и практически нерастворимое в диэтиловом эфире [5]. В то же время можно с уверенностью утверждать, что растворимость ацизола в сверхкритическом диоксиде углерода (СК-CO_2) ранее не изучалась.

Целью настоящей работы являлось исследование методом ИК-Фурье спектроскопии процесса растворения ацизола в СК-CO_2 в реальном масштабе времени и определение его растворимости при температуре 40 °С и давлении 10,0 МПа, типичных для процессов СКФ формирования микрочастиц биорезорбируемых алифатических полиэфиров, насыщенных биоактивными субстанциями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах использовалась фармацевтическая субстанция Ацизол® производства Макиз-Фарма (Москва, Россия). Диоксид углерода марки ос.ч. (Балашихинский кислородный завод, ГОСТ 8050-85, 99,998 %) использовался во всех экспериментах без какой-либо дополнительной очистки. Исследования ИК спектров поглощения ацизола в СК-CO_2 проводились с использованием термостатированной оптической кюветы высокого давления (до 30 МПа) из нержавеющей стали внутренним объемом ~0,5 мл, размещенной непосредственно в ИК-Фурье спектрометре (Impact 410, «Nicolet», США). Расстояние между окнами кюветы, изготовленными из монокристаллов CaF_2 толщиной 10 и диаметром 15 мм, составляло 3 мм. Перед началом измерений в кювету помещалась определенная (5—40 мг) навеска ацизола. После уплотнения и удаления из нее атмосферного воздуха кювета нагревалась и стабилизировалась при температуре 40 °С с тем, чтобы при заполнении ее диоксидом углерода температура системы превышала критическую. Затем кювета заполнялась CO_2 до давления 10,0 МПа. Первый ИК спектр поглощения в кювете регистрировался практически сразу после заполнения кюветы диоксидом углерода (через 1—2 мин после подачи CO_2), а затем регистра-

цию осуществляли через 5, 10, 20, 30, 60 и 90 мин. Анализируемый спектральный диапазон лежал в области 1000—2000 $см^{-1}$. Накопление сигнала происходило за 16 сканов (за время ~15 с) при спектральном разрешении 4 $см^{-1}$. Математическая обработка спектров осуществлялась с помощью программы OMNIC («Nicolet», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характерные спектры ИК поглощения диацетата бис(1-винилимидазол) цинка, полученные в наших экспериментах через различные промежутки времени после напуска CO_2 в кювету, представлены на рис. 2. В них наблюдаются полосы валентных колебаний азольного кольца 1494 и 1515 $см^{-1}$ и полоса винильной группы, которая при комплексообразовании остается свободной и проявляется в районе 1650 $см^{-1}$ [2].

Определение концентрации ацизола, растворенного в СК-CO_2, проводилось методом измерения интегральной интенсивности выбранной нами полосы его ИК поглощения (полоса винильной группы — 1650 $см^{-1}$) с использованием стандартной процедуры обработки данных с помощью программы OMNIC. Выбор именно этой полосы был обусловлен тем, что она не маскируется другими полосами поглощения ацизола и CO_2. Для этого в полученном спектре определялась базовая линия (в области 1679,7—1633,4 $см^{-1}$) и выбирался спектральный диапазон интегрирования исследуемой полосы. Пределы, в которых проводилось интегрирование интенсивности выбранной полосы, представлены заштрихованной областью на рис. 3.

После этого определялись стационарные значения величин интегральной интенсивности (площади) аналитической полосы поглощения для различных исходных навесок ацизола, характеризующих либо полное растворение навески в СК-CO_2, либо достижение в системе концентрации насыщенного раствора, и стро-

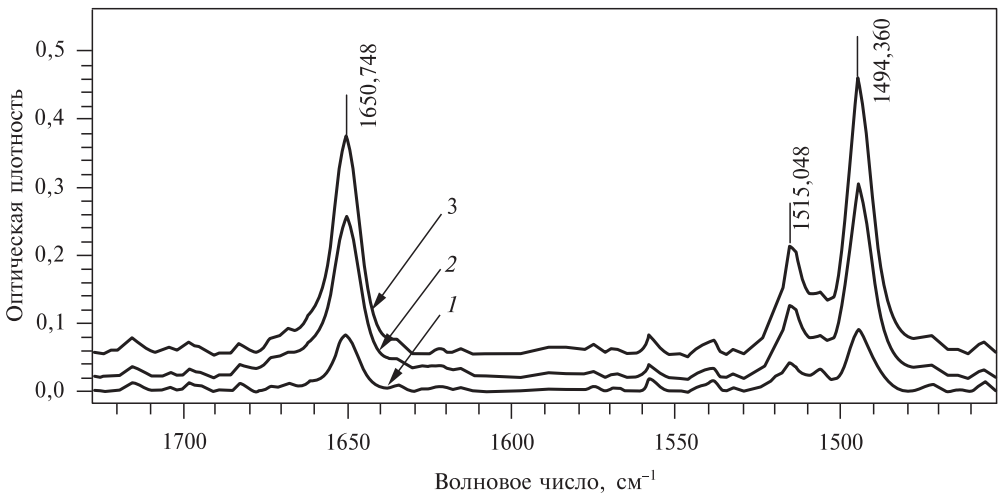

Рис. 2. ИК спектры поглощения ацизола (исходная навеска 40 мг) в СК-CO_2 при 10,0 МПа и 40 °С в зависимости от времени. Нижний спектр — через 2 минуты, средний — через 10 и верхний — через 90 минут после заполнения кюветы СК-CO_2

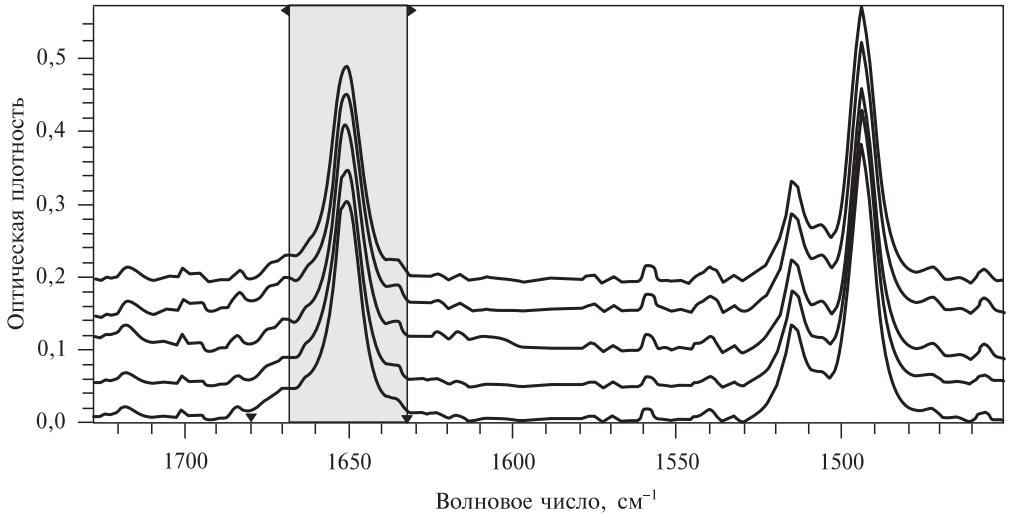

Рис. 3. Измерение интегральной площади полосы поглощения ацизола. Диапазон измерений: 1668,1—1631,5 см$^{-1}$ (серый фон)

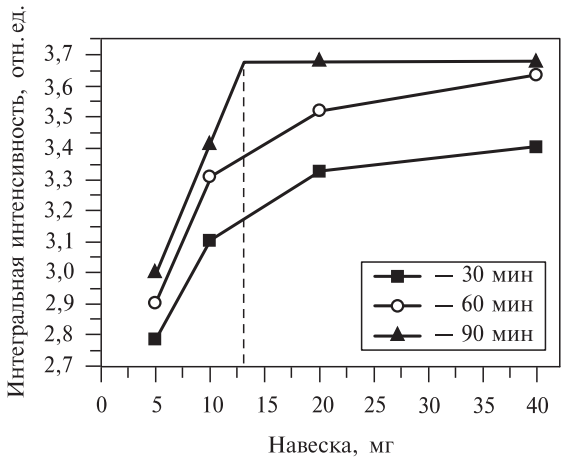

Рис. 4. Зависимость величины относительной концентрации ацизола в СК-CO_2 от величины его исходной навески в кювете для различных временных значений

ились их зависимости от величин исходной навески (для временных точек 30, 60 и 90 мин с момента начала эксперимента — см. рис. 4).

Максимальные значения интегральных интенсивностей аналитической полосы ИК поглощения в наших экспериментах достигались за 90 мин. Этот график (заштрихованные треугольники на рис. 4) может быть аппроксимирован двумя прямыми, одна из которых характеризуется полным растворением навески, а вторая соответствует достижению концентрации насыщения раствора ацизола в сверхкритическом флюиде. Точка пересечения этих прямых (отмеченная на рис. 4 пунктирной линией) соответствует максимальной навеске ацизола, полностью растворяющейся в СК-CO_2 при 10,0 МПа и 40 °С и составившей в наших экспериментах величину 12,7 мг.

На основе полученного максимального значения количества растворенного ацизола и измеренного с помощью дистиллированной воды объема кюветы с подводящими капиллярами высокого давления ($V = 0{,}54 \pm 0{,}12$ см^3) рассчитана концентрация насыщенного раствора ацизола в СК-CO_2 в условиях эксперимента, составившая $23{,}5 \pm 6{,}2$ г/л. Учитывая зависимость растворяющей способности диоксида углерода от его температуры и плотности, эту концентрацию корректнее выражать в мольных долях. Согласно [11] плотность диоксида углерода при 40 °С и 10,0 МПа составляет 0,568 г/см^3. Считая также, что 1 моль CO_2 весит 44 г, а 1 моль ацизола — 371,4 г, искомая мольная доля ацизола в его насыщенном растворе в СК-CO_2 при этих условиях равна $(4{,}9 \pm 1{,}3) \cdot 10^{-3}$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, методом ИК-Фурье спектроскопии проведено исследование процесса растворения лекарственной субстанции Ацизол® в СК-CO_2. Экспериментально определена аналитическая полоса ее ИК поглощения, изучены характерные зависимости величин интегральных площадей этой полосы от времени для различных исходных количеств ацизола и определена мольная доля ацизола в насыщенном растворе в диоксиде углерода при температуре 40 °С и давлении 10,0 МПа.

Полученные результаты, на наш взгляд, позволяют утверждать, что с помощью таких развитых сегодня СКФ технологий, как RESS или PGSS, возможна эффективная инкапсуляция ацизола в микрочастицы биорезорбируемых полимеров в терапевтически значимых (до 20 % вес. и более от массы полимера) концентрациях. Это, в свою очередь, позволяет рассматривать такие технологии как весьма перспективные для создания высокоэффективных инъекционных форм антидотов против угарного газа пролонгированного действия.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (Проект № 11-02-12185).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Альберт А.* Избирательная токсичность. Т. 2. М.: Медицина, 1989. 428 с.
2. Патент РФ № 2070201. 1978.
3. *Бабаниязов Х.Х., Байкалова Л.В., Станкевич В.К., Баринов В.А., Ермаков А.Р., Нечипоренко С.П., Трофимов Б.А.* В кн. «Новые лекарственные средства: успехи и перспективы». Уфа: Гилем, 2005. С. 183.
4. *Трофимов Б.А., Байкалова Л.В., Баринов В.А., Бабаниязов Х.Х.* Химия в интересах устойчивого развития. 2005. Т. 13. № 6. С. 863.
5. Патент РФ № 2247558. 2005.
6. *Севастьянов В.И., Саломатина Л.А., Кузнецова Е.Г., Серегина М.В., Басок Ю.Б.* Перспективные материалы. 2008. № 6. С. 55.
7. *Howdle S.M., Watson M.S., Whitaker M.J., Popov V.K., Davies M.C., Mandel F.S., Wang J.D., Shakesheff K.M.* Chem. Commun. 2001. P. 109.
8. *Антонов Е.Н., Богородский С.Э., Фельдман Б.М., Марквичева Е.А., Румш Л.Д., Попов В.К.* СКФ-ТП. 2008. Т. 3. № 1. С. 34.
9. *Попов В.К.* Альманах клинической медицины. 2008. Т. XVII. № 2. С. 124.
10. *Марквичева Е.А., Антонов Е.Н., Богородский С.Э., Попова А.В., Фельдман Б.М., Струкова С.М., Попов В.К., Румш Л.Д.* Биомедицинская химия. 2009. Т. 55. № 4. С. 479.
11. *Stryjek R., Vera J.H.* The Canadian J. of Chemical Engineering. 1986. No 64. P. 323.

SOLUBILITY OF ACIZOL IN SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE

E.N. Antonov, V.K. Popov

Institute of Laser and Information Technologies RAS, Troitsk (Moscow), Russia

Dissolution of the pharmaceutical substance Acizol® — bis(1-vinylimidazole-N) zinc diacetate — in supercritical carbon dioxide (SC-CO_2) is studied using the FTIR spectroscopy. Via the analysis of temporal dependences of integral intensities of IR absorption analytical band (1650 cm^{-1}) at varied acizol shot its molar fraction in saturated solution in carbon dioxide at 40 °C and 10,0 MPa is evaluated as $(4{,}9 \pm 1{,}3) \cdot 10^{-3}$.

K e y w o r d s: acizol, supercritical carbon dioxide, FTIR spectroscopy.