

*Е. М. Тажбаев¹, С. Д. Фазылов², О. А. Нуркенов²,
Ж. Б. Сатпаева², Т. С. Животова², А. Т. Кажмуратова¹,
Т. С. Жумагалиева¹, А. Н. Жакупова²*

¹Карагандинский государственный университет имени Е.А. Букетова;

²Институт органического синтеза и углехимии РК, г. Караганда)

ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПЛЕНОК С АНТИСЕПТИКОМ МЕТАМИНОМ

*Е. М. Tazhbaev¹, S. D. Fazylov², O. A. Nurkenov²,
Zh. B. Satpaeva², T. S. Zhivotova², A. T. Kazhmuratova¹, T. S. Zhumagalieva¹, E. M. Zhakupova²*

¹Karaganda State University named after EA Buketova;

² Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of Kazakhstan, Karaganda)

STUDY QUALITATIVE CHARACTERISTICS OF EXPERIMENTAL FILM WITH ANTISEPTIC METHAMINE

Keywords: polymers, Na-carboxymethylcellulose (CMC), gelatin, polyvinylpyrrolidone, film, water absorption, adhesion, while sacrificing strength.

Abstract: The article presents data on the production and research of experimental medicinal films with antiseptic "Methamine" polymer-based. Developed formulation and method of preparation of the new dosage forms tested qualitative characteristics and bioavailability of the drug from the polymer matrix.

Аннотация. В статье приведены данные по получению и исследованию экспериментальных лекарственных пленок с антисептиком метамином на полимерной основе. Разработаны рецептура и методика приготовления новых лекарственных форм, испытаны их качественные характеристики и биодоступность лекарственного вещества из полимерной матрицы.

Ключевые слова: полимеры, Na-карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), желатин, поливинилпирролидон, пленка, влагопоглощение, адгезия, время потери прочности.

Тірек сөздер: полимерлер, Na-карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), желатин, поливинилпирролидон, жабын, ылғал сіңіру, адгезия, беріктікті жоғалту уақыты.

В настоящее время все больший интерес исследователей в области целенаправленной доставки лекарственных препаратов в орган-мишень привлекает их нанокапсулирование полимерами [1-4]. Данная мера позволяет, кроме искомой задачи, также произвести пролонгацию лекарственного препарата, что уменьшает риск побочных эффектов. Благодаря контролируемой подаче лекарств нет резких колебаний их концентраций в организме, следовательно, нет колебаний лечебного эффекта, исключаются передозировка и обусловленные ими побочные эффекты. В качестве полимерных материалов для таких целей используются широко применяемые в медицине биосовместимые и биодеградируемые природные и синтетические полимеры [5-9].

Среди синтетических водорастворимых полимеров, в основном, используются поливинилпирролидон [10], а к водорастворимым производным полимеров природного происхождения относятся эфиры целлюлозы, например, Na-карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), обладающая эмульгирующим, стабилизирующим, загущающим, клеящим, пленкообразующим свойствами и поэтому она играет важную роль в фармацевтической, косметической отраслях промышленности [11]. Следует отметить, что большое количество производных целлюлозы обуславливает многообразие препаратов, получаемых на их основе в виде мазеобразных и пленкообразующих составов,

предназначенных для лечения кожных заболеваний и защиты кожи от неблагоприятных воздействий окружающей среды.

Нами разработаны методика получения и состав экспериментальных лекарственных пленок на основе Na-карбоксиметилцеллюлозы, поливинил-пирролидона и антисептика метамин. Для большей гомогенизации раствора и хорошего проникновения БАВ через биологические мембраны, в данном случае кожу и слизистые оболочки, в состав пленки вводили разрешенный к медицинскому применению органический растворитель диметилсульфоксид. Для повышения паропропускной способности и пластичности пленки в состав пленочной массы включили также глицерин.

Полученные образцы пленки получались бесцветными и прозрачными. Оценка качества полученных пленок складывается из ряда показателей качества, к ним относятся – внешний вид, прочность, влагопоглощение, адгезия, время потери прочности (ВПП), растворимость и температура сваривания. Качественные характеристики экспериментальных лекарственных пленок представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Состав экспериментальных пленок

Состав №	Загружено, %					
	Полимер		Глицерин	Метамин	Вода	ДМСО
1	Na-КМЦ	14,2	0,8	0,5	78,5	10
2	Na-КМЦ	13,9	0,7	-	74,5	11
3	Желатин	13,5	0,8	0,5	55,5	14
4	Желатин	14,1	0,9	-	52,5	16
5	ПВП	13,2	0,7	0,5	55,5	20
6	ПВП	14,0	0,9	-	56,5	21

Таблица 2 – Качественные характеристики пленок

Состав №	Влагопоглощение, %	Адгезия $\cdot 10^3, Н$	ВПП, с	pH	Температура сваривания, %
1	3000	1223	43	7,0	12
2	1500	416	27	7,0	16
3	2800	78	180	7,1	19
4	2192	600	60	7,1	11
5	420	147	20	7,2	13
6	850	251	5	7,2	12

Влагопоглощение пленок изучали по данным скорости их набухания. Предложенные для испытания пленки имеют высокую степень водопоглощения по сравнению с известными полимерными основами [1, 2]. Значение этого параметра для большинства известных основ не превышает 400%. Полимерные основы с ДМСО и меньшим количеством БАВ подвержены набуханию в большей степени. Меньшая сорбционная емкость полимеров включающих БАВ можно объяснить образованием комплексов «полимер-лекарство». Образование комплекса «полимер – лекарство» может послужить основой для получения ЛФ с пролонгированным действием, и пролонгированным высвобождением биологически активного вещества.

Для длительного и эффективного воздействия на патологический очаг необходимо хорошее сцепление полимерной основы с субстратом. Этот показатель характеризуется величиной адгезии. Из экспериментальных данных, представленных в таблице 2 видно, что сила сцепления

экспериментальных аппликационных форм с поверхностью субстрата увеличивается пропорционально повышению в их составе содержания глицерина. По адгезивным свойствам состав № 1 намного превосходит остальные составы. Экспериментальная пленка № 1 содержит больше пластификатора, воды, и минимальное количество ДМСО, что по-видимому, и определило высокую степень ее адгезии.

Время потери прочности показывает степень и скорость набухания пленки в воде. Таким образом, время потери прочности должно быть минимальным. Из экспериментальных данных, представленных в таблице 2 следует, что для изучаемых нами аппликационных форм этот показатель колеблется в пределах от 5 до 180 минут, что заметно меньше по сравнению с известными пленками.

При изучении ВПП экспериментальных образцов пленок, получаемых методом полива из водного раствора, было показано, что увеличение доли пластификатора и эмульгатора одновременно с улучшением адгезии замедляет влагопоглощение, т.е. улучшает качество пленки.

Одним из важных условий для эффективного применения аппликационных форм, наносимых на открытые раны, является отсутствие их влияния на рН пораженного очага, а в случае гнойных ран – слабая нейтрализация кислой флоры. Предложенные нами основы можно характеризовать как нейтральные, а пленки в зависимости от состава имеют рН 7,0-7,2. Эти факторы положительно характеризуют лекарственную форму, предназначенную для аппликаций на раны, при этом слабощелочная среда, которую создает пленка, будет препятствовать росту некоторых микробов.

Температура сваривания пленок – это визуально наблюдаемый момент сокращения пленки при постоянном увеличении температурного режима. Температура сваривания пленок в пределах от 11 до 19%. По полученным результатам можно сделать вывод, что пленки с метамином соответствуют всем требованиям, предъявляемым к ранозаживляющим пленкам.

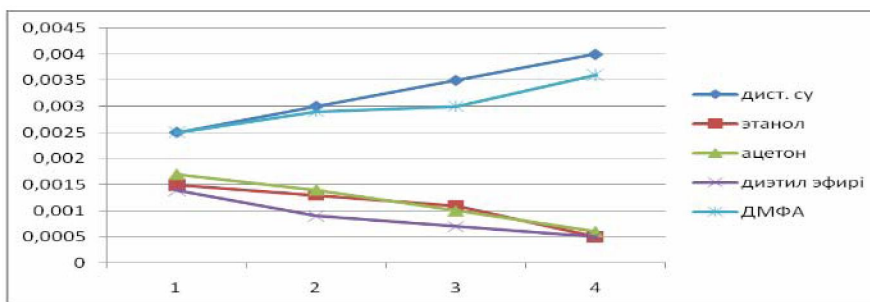
Кроме качественных характеристик пленок, необходимо знать растворимость пленки. Растворимость характеризует физическое состояние пленки в избытке растворителя. Степень растворимости определяется такими физико-химическими характеристиками как набухание, сокращение, частичное растворение, не растворение и так далее. В работе в качестве растворителей использовали: воду очищенную, этиловый спирт (абсолютный), ацетон, диэтиловый эфир, диметилформамид (ДМФА). По статистически обработанным данным была составлена таблица 3, отражающая зависимость физического состояния пленки от растворителя.

Таблица 3 – Зависимость физического состояния пленки от растворителя

Растворитель	Степень растворимости
Вода очищенная	Образование гелеобразной массы
Этиловый спирт	Коллапс
Ацетон	Коллапс
Диэтиловый эфир	Коллапс
ДМФА	Частичное растворение

По результатам эксперимента был построен график, характеризующий зависимость растворимости пленки от времени проведения опыта (рис. 1).

На графике видно, что пленка очень хорошо растворяется в дистиллированной воде, образуя гелеобразную массу. В таких растворителях как ацетон, этиловый спирт, диэтиловый эфир изменений массы не наблюдается, т.е. полимерный гель не растворяется в органических растворителях. Пленки, в составе которой присутствует антисептик метамин, хорошо растворяются в воде, чем другие составы № 2, № 4 и № 6.



По вертикали – растворимость, мкг/мл
По горизонтали – время, мин

Рисунок 1 – График зависимости растворимости пленки от времени

Функционирование изучаемых пленок определяли кинетикой высвобождения, изучение которой позволяет прогнозировать оптимальный состав пленок, обеспечивающий пролонгированность действия и заданную скорость высвобождения ЛВ в окружающую биологическую среду. Для исследования кинетики высвобождения метамина из полимерных основ применяли кондуктометрический метод.

Кондуктометрический метод измерения проводили на кондуктометре марки CONDUCTIVITY METER (Hungary). Для устранения погрешности измерений, связанной с изменением температуры исследуемых растворов, применяли термостат ИТИ-2/77 (Poland). Критерием количественной оценки высвобождения БАВ являлась величина удельной электропроводности (X), которую измеряли через определенный интервал времени. Ввиду того, что значение удельной электропроводности обладает свойствами аддитивности и складывается из проводимости всех компонентов раствора, изучали кинетику растворения пленок с биологически активным веществом метамином.

Таблица 4 – Данные для построения калибровочного графика высвобождения метамина в воде

№ раствора	Метамин, мкг/мл	Электропроводность, мкСм
1	0,0065	20,6
2	0,0125	22,8
3	0,025	26,5
4	0,050	34
5	0,10	48,6

Процесс высвобождения метамина исследовано на примере состава № 5. При снятии показаний с интервалом времени 72 мин получили следующие данные, описанные в таблице 5. Кинетическая кривая высвобождения метамина из пленки приведена на рисунке 2.

Таблица 5 – Зависимость степени высвобождения от времени экспозиции

№	Время экспозиции, с 10 ⁻²	Степень высвобождения, %
1	0	0
2	18	17,6
3	36	25,3
4	54	29,5
5	72	32,2

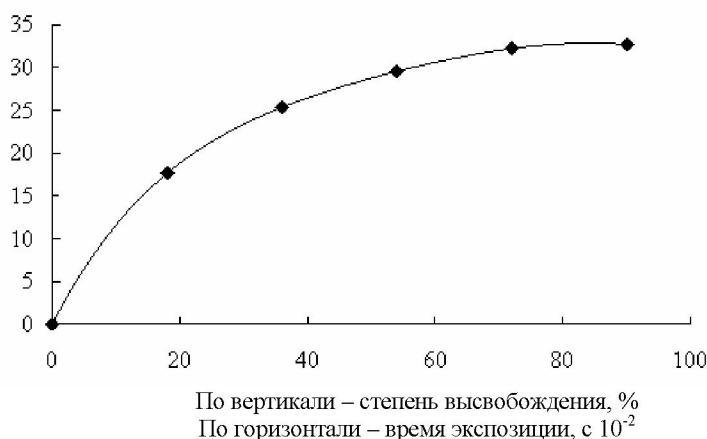


Рисунок 2 – Кинетика высвобождения «Метамина» из пленки № 5 за определенный момент времени

Из графика видно, что зависимость степени высвобождения от времени экспозиции имеет сложный характер. В начальном этапе в течение 5-20 мин высвобождается 17% БАВ. Затем по истечении 20-30 минут наблюдается рост концентрации метамина в модельной среде до 30%. В дальнейший период времени (порядка 36-72 минут) концентрация метамина в поверхностных слоях матрицы-носителя повышается.

Таким образом, предложенный нами способ трансдермальной доставки антисептика метамина обеспечивает непрерывное дозирование на протяжении продолжительного периода времени. Следовательно, можно создать форму с регулируемой подачей биологически активного вещества в орган-мишень, отвечающий требованиям, предъявляемым к готовым мягким лекарственным формам по однородности, дегидратации и реологическим характеристикам.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Жубанов Б.А., Батырбеков Е.О., Исаков Р.М. Полимерные материалы с лечебным действием. Алматы: Комплекс, 2000. 220 с.
 - 2 Kurauchi T., Shiga T., Hirose Y., Okada A. *Polymer Gels // Fundamentals and Biomedical Applications* / Ed. By Derossi D., Kajiwaru K., Osada Y., Yamauchi A. – New York; London: Plenum Press, 1991. P. 237.
 - 3 Багирова В.Л., Демина Н.Б., Кулинченко Н.А. Мазь. Современный взгляд на лекарственную форму // Фармация. 2002. № 2. С. 24-26.
 - 4 Филиппова О.Е. «Восприимчивые» гели // *Высокомолекулярные соединения*. 2000. Т. 42. № 12. С. 2328.
 - 5 Семкина О.А. Мазь, гели, линименты и кремы, содержащие фитопрепараты. Обзор // *Химико-фармацевтический журнал*. 2005. Т. 39. № 7. С. 30-36.
 - 6 Платэ Н.А., Васильев А.И. Основные принципы создания лекарственных полимеров и макромолекулярных терапевтических систем. Обзор // *Химико-фармацевтический журнал*. 2001. Т. 35. № 14. С. 16-30.
 - 7 Васильев А.Е., Краснюк И.И., Равикумар С., Тохмачи В.Н. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ. Обзор // *Химико-фармацевтический журнал*. 2001. Т. 35. № 11. С. 29-42.
 - 8 Burkeyev M.Zh., Tazhbayev E.M., Kazhmuratova A.T., Sugralina L.M., Zhaparova L.Zh. Hydrogels of Copolymers of Vinyloxyethylamide of Acrylic Acid with Unsaturated Carboxylic Acid // *Polymer Science Ser. B*. 2007. V. 49. № 3-4. P. 257-260.
- Ницова А.И., Алюшина М.Т.
Вайнштейн В.А.

Грецкий В.М.

REFERENCES

- 1 Zhubanov B.A., Batyrbekov E.O., Isakov R.M. *Polymer materials with medical effect*. Almaty: Complex, 2000. 220 (in Russ.).
- 2 Kurauchi T., Shiga T., Hirose Y., Okada A. *Polymer Gels. Fundamentals and Biomedical Applications*: Ed. By Derossi D., Kajiwaru K., Osada Y., Yamauchi A. – New York; London: Plenum Press, 1991. 237.
- 3 Bagirova V.L., Demin N.B., Kulichenko N.A. *Pharmacy*, 2002, 2, 24-26 (in Russ.).
- 4 Philippova O.E. *Polymer*, 2000, 42, 2328 (in Russ.).
- 5 Semkina O.A. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2005, 39, 30-36 (in Russ.).
- 6 Plate N.A., Vasiliev A.I. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2001, 35, 16-30 (in Russ.).
- 7 Vasiliev A.E., Krasnyuk I.I., Ravikumar S., Tohmachi V.N. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2001, 35, 29-42 (in Russ.).
- 8 Burkeyev M.Zh., Tazhbayev E.M., Kazhmuratova A.T., Sugralina L.M., Zhaparova L.Zh. *Polymer Science Ser. B*, 2007, 49, 257-260.
- 9 Nisova A.I., Alyushina M.T. *Polymers in pharmacy. M: Medicine*. 1985. 256-265 (in Russ.).
- 10 Weinstein V.A. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1983, 3, 347-350 (in Russ.).
- 11 Gretskaa V.M. *Basics for medical ointments*. M: Medicine. 1975. 255-257 (in Russ.).

Резюме

*Е. М. Тажбаев¹, С. Д. Фазылов², О. А. Нуркенов²,
Ж. Б. Сатпаев², Т. С. Животова², А. Т. Қажымұратова¹,
Т. С. Жұмағалиева¹, А. Н. Жақыпова²*

¹Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды мемлекеттік университеті;
²ҚР Органикалық синтез және көмірхимия институты, қ. Қарағанды)

АНТИСЕПТИК МЕТАМИНИ БАР ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫ ЖАБЫНДАРДЫҢ САПАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫН ЗЕРТТЕУ

Мақалада антисептик метаминнің полимер негізінде эксперименталды жабындарды алу және зерттеу бойынша мәліметтер келтірілген. Жаңа дәрілік үлгілердің рецептурасы мен дайындалу әдістемесі жасалды, олардың сапалық сипаттамалары мен полимерлі матрицадан дәрілік заттың биошығымы зерттелді.

Тірек сөздер: полимерлер, Na-карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), желатин, поливинилпирролидон, жабын, ылғал сіңіру, адгезия, беріктікті жоғалту уақыты.

Поступила 2014 г.