

УДК 678.278:541.68.63.(615.022)

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ «ПКГ-1» КАК ОСНОВЫ ДЛЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Жалилова У.А., Инагамов С.Я., Башарова Г.М.

Ташкентский фармацевтический институт, Ташкент, e-mail: sabitjan1957@mail.ru

Работа посвящена изучению разработки технологии получения поликомплексных гелей на базе натрийкарбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) с мочевиноформальдегидными олигомерами (МФО) как основы для мягких лекарственных препаратов пролонгированного действия. На основании экспериментальных данных установлена, что основа полученная с помощью Na-КМЦ и МФО легко наносится на кожу и сохраняет свою гомогенность и стабильность при длительном хранении. Также были определены качественные показатели такие, как: цвет, запах, внешний вид, pH, агрегативная стабильность при центрифугировании и при влиянии температуры, а также срок хранения основы, отвечающие всем требованиям нормативно-технической документации. Предлагаемая новая гелевая композиция на основе Na-КМЦ-МФО, в которой, благодаря оптимальному сочетанию компонентов, регулирующему молекулярному строению полимерного комплекса в результате самоорганизации макромолекул в процессе его формирования, образуются структуры с регулируемыми размерами. Показана возможность использования гелей ИПК на основе Na-КМЦ-МФО в качестве основы для лекарственных систем с направленными транспортными свойствами и контролируемым выделением лекарственных препаратов. Разработана технология получения поликомплексных гелей на базе Na-КМЦ и МФО как основы для мягких лекарственных препаратов пролонгированного действия с оптимальными физико-химическими, физико-механическими и эксплуатационными характеристиками. Составлена технологическая схема производства поликомплексных композитов и установлены основные технологические параметры в производственных условиях.

Ключевые слова: поликомплекс, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, мочевиноформальдегидный олигомер, гель, свойства, технология

TECHNOLOGY OF «PCG-1» AS THE BASIS FOR SOFT DRUGS

Jalilova U.A., Inagamov S.Ya., Basharova G.M.

Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, e-mail: sabitjan1957@mail.ru

The work is devoted to the study of the development of technology for producing polycomplex gels based on sodium carboxymethylcellulose (Na-CMC) with urea formaldehyde oligomers (MFOs) as the basis for long-acting soft drugs. On the basis of experimental data, it has been established that the base obtained using Na-CMC and MFOs is easily applied to the skin and maintains its homogeneity and stability during long-term storage. Also, quality indicators were determined such as: color, smell, appearance, pH, aggregative stability during centrifugation and under the influence of temperature, as well as the shelf life of the base that meets all the requirements of regulatory and technical documentation. The proposed gel composition based on Na-CMC-MFO, in which, due to the optimal combination of components, the controlled molecular structure of the polymer complex as a result of the self-organization of macromolecules in the process of its formation, structures with adjustable sizes are formed. The possibility of using IPK gels based on Na-CMC-MFO as a basis for drug systems with targeted transport properties and controlled release of drugs has been shown. A technology has been developed for producing polycomplex gels based on Na-CMC and MFOs as the basis for long-acting soft drugs with optimal physicochemical, physicomachanical and performance characteristics. A flow chart for the production of polycomplex composites has been compiled and the main technological parameters have been established under production conditions.

Keywords: polycomplex, sodium carboxymethylcellulose, urea-formaldehyde oligomers, gels, properties, technologies

Данная работа ориентирована на реализацию Постановления Президента Республики Узбекистан № ПП-731 от 19 ноября 2007 года «О программе модернизации, технического и технологического перевооружения предприятий фармацевтической отрасли на период до 2011 года» для динамичного развития Республики Узбекистан в ближайшие десятилетия является рациональное применение наукоемких технологий с использованием местных природных ресурсов и обеспечение населения продукцией отечественного производства. В связи с этим является актуальным внедрение в фармацевтическое производство поликомплексных гелевых основ предлагаемых для использования как основы для мягких

лекарственных препаратов, которые получены на базе дешевых, доступных и крупнотоннажных местных видов сырья [1, 2].

Фармацевтическому применению разрешен один из представителей класса интерполимерных комплексов (ИПК), получивший название композиционного полимерного носителя (КПН), который выбран в качестве основы при разработке состава и технологии различных мягких лекарственных форм пролонгированного действия [3].

В работе использовали очищенную натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) продукт Наманганского химического завода, со степенью замещения 70 и степенью полимеризации 450. Второй компонент поликомплекса относится к азотосодержа-

щим полимерам, который получен на основе мочевины и формальдегида. Использовали мочевины марки ч.д.а. без дополнительной очистки, ГОСТ 6691-77, формалин марки «ФМ»-30-40%-ный раствор формальдегида в воде, содержание метанола 5-11%. Реакционные смеси готовили при смешении концентрированных ($C=0,4$ осн.моль/л) растворов Na-КМЦ и МФО в определенных технологических условиях и в определенных соотношениях компонентов [4].

pH растворов электролитов и их смесей проводили на универсальном иономере ЭВ – 74 с использованием стеклянного (измерительный) и хлоросеребристого (сравнительный) электродов. Точность измерения pH – 0,2 ед. pH. Перед измерением прибор настраивали по стандартным растворам. Титрование проводили при постоянном перемешивании и при температуре 22-24°C. Определение потери в массе при нагревании образцов проводили согласно методики ГФ XI, вып. I с 114. 1 г препарата (точная навеска) помещали в предварительно высушенный и взвешенный бюкс с диаметром 35 мм

и высотой 60 мм и нагревали на кипящей водяной бане в течении 1 часа. Затем помещали в эксикатор для охлаждения на 50 мин и взвешивали. Исследование реологических свойств концентрированных растворов полимеров и ИПК проводили на ротационном вискозиметре «Реотест-2» в системе коаксиальных цилиндров в интервале напряжений 2-380 и скоростей сдвига от 1,5 до $13 \cdot 10 \text{ см}^{-1}$ при различных температурах [5].

Возможности практического использования поликомплексов и композиционных материалов в фармации в значительной степени определяется комплексом физико-химических, физико-механических и технологических свойств. На рис. 1 представлены изменения технологических параметров поликомплексных композиций в зависимости от соотношения составляющих компонентов Na-КМЦ и МФО. Из рис. 1 видно, что параметры растворимости и вязкости уменьшаются, а показатель pH и потери в массе увеличиваются в зависимости от соотношения компонентов исследуемых веществ [6].

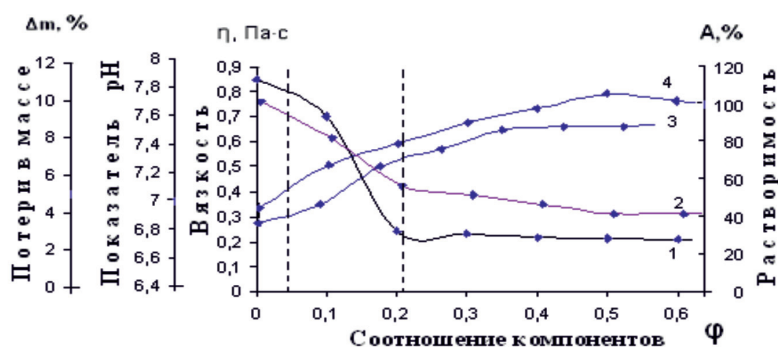


Рис. 1. Зависимость вязкости (1 – η , Па·с), растворимости (2 – A, %), показателя pH (3 – pH) и потери в массе (4 – Δm , %) от соотношения компонентов поликомплексных основ Na-КМЦ:МФО

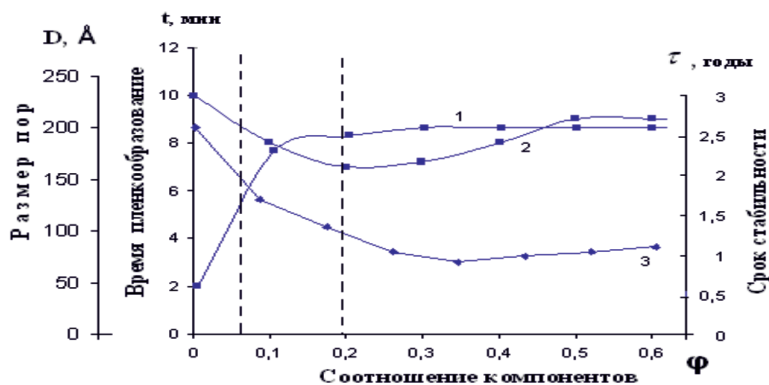


Рис. 2. Зависимость срока стабильности (1 – τ , годы), времени пленкообразования (2 – t, мин) и размера пор (3 – D, Å) поликомплексных мембран от соотношения Na-КМЦ:МФО

Следует отметить, что показатель рН, должен быть в области нейтрального значения вещества (рН = 5-7). А потери в массе для данных веществ по нормативно-техническим данным не должны превышать 14%. Результаты исследований вышеуказанных параметров показывают пересечение кривых в определенной области соотношения компонентов основ. Аналогичные данные были обнаружены на рис. 2, в частности, кривая изменения размеров пор в зависимости от соотношения компонентов снижается (рис. 2, кр. 3), а кривая срока стабильности возрастает (рис. 2, кр. 1). Следует отметить, что кривая времени пленкообразования имеет минимум в области пересечения двух вышеуказанных параметров, т.е. срока стабильности и совместимости.

Таким образом, выбор оптимального соотношения компонентов исследуемых объектов соответствует области, заключенной штрих-пунктиром (рис. 1, 2).

Одним из основных свойств поликомплексов и композиционных материалов при применении как основы для мягких лекарственных форм является стабильность при хранении. Под стабильностью понимают их не прогоркаемость при хранении, не изменяемость от действия бактерий, кислорода, влаги, температуры, и не расслаиваемость. Поэтому для выбора оптимальной температуры получения поликомплексов и композиционных материалов как основы для лекарственных препаратов учитывали срок стабильности в зависимости от температуры (рис. 3). Из рис. 3 видно, что

ход кривых зависимостей исследуемых объектов одинаков и срок стабильности уменьшается с повышением температуры. Исходя из этих результатов, была выбрана оптимальная технологическая температура в области 20–25 °С.

На основании экспериментальных данных установили, что основа полученная с помощью Na-КМЦ и МФО легко наносится на кожу и сохраняет свою гомогенность и стабильность при длительном хранении. Также были определены качественные показатели такие, как: цвет, запах, внешний вид, рН, агрегативная стабильность при центрифугировании и при влиянии температуры, а также срок хранения основы, отвечающие всем требованиям нормативно-технической документации.

Исходным продуктом для приготовления «ПКГ-1» был выбран натрий-карбоксиметилцеллюлоза – чисто медицинский продукт Наманганского химического завода со степенью замещения 70 и полимеризации 450 – ТУ 6-55-39-90, мочевино-формальдегидный олигомер – ГОСТ 1431-78, свежеприготовленный без примесей и глицерин – ФС 42 Уз -0035 -2002.

Технологическая схема получения поликомплексных гелей состоит из одной линии (рис. 4). Технологический процесс получения поликомплексных гелей на основе промышленной Na-КМЦ и МФО начинается со стадии растворения Na-КМЦ, далее идет перемешивание раствора Na-КМЦ с МФО, перемешивание реакционной смеси с глицерином и образование ПКК на базе Na-КМЦ и МФО.

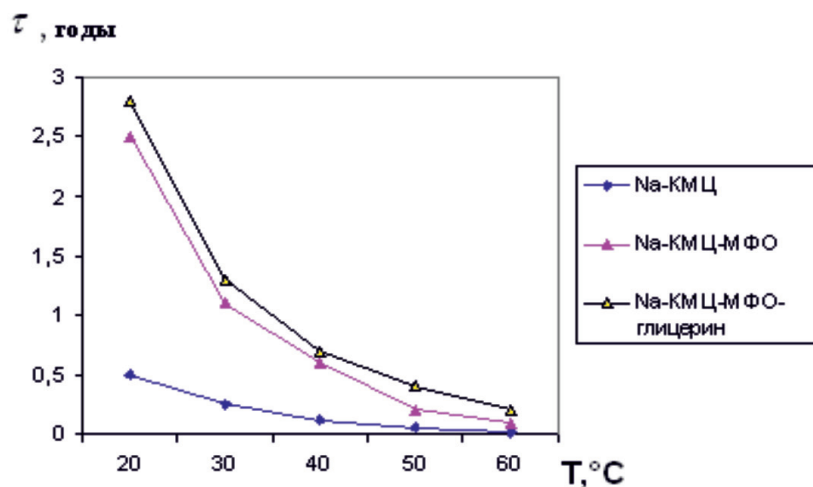


Рис. 3. Изменение срока стабильности поликомплексных основ в зависимости от температуры: 1. Na-КМЦ, 2. Na-КМЦ-МФО; 3. Na-КМЦ-МФО – глицерин



Рис. 4. Технологическая схема производства поликомплексных гелей на основе Na-КМЦ и МФО BR.1.1, BR.1.2, BR.1.3 – вспомогательные работы; ТП.1, ТП.2, ТП.3 – технологические процессы

Выводы

1. Впервые предлагается новая гелевая композиция на основе Na-КМЦ–МФО, в которой, благодаря оптимальному сочетанию компонентов, регулируемому молекулярному строению полимерного комплекса в результате самоорганизации макромолекул в процессе его формирования, образуются структуры с регулируемыми размерами. Показана возможность использования гелей ИПК на основе Na-КМЦ–МФО в качестве основы для лекарственных систем с направленными транспортными свойствами и контролируемым выделением лекарственных препаратов.

2. Разработана технология получения поликомплексных гелей на базе натрий-карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами как основы для мягких лекарственных препаратов пролонгированного действия с оптимальными физико-химическими, физико-механическими и эксплуатационными характеристиками. Составлена технологическая схема производства поликомплексных композитов

и установлены основные технологические параметры в производственных условиях.

Список литературы

1. Сулейманов И.Э., Будтова Т.В., Искаков Р.М., Батирбекова Е.О., Жубанов Б.А., Бектуров Е.А. Полимерные гидрогели в фармацевтике. Алматы-Санкт-Петербург. 2004. 210 с.
2. Назарова З.А. Создание эмульсионных и гидрофильных основ с использованием местных видов сырья и совершенствование технологии мазей с их помощью: дис. ... докт фарм. наук. Ташкент, 1996. 228 с.
3. Инагамов С.Я., Джалилов Х.К., Каримов А.К., Мухамедов Г.И. Исследование структуры и свойств поликомплексных гелей карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами // Фармацевтический вестник Узбекистана. 2005. № 4. С. 13–16.
4. Инагамов С.Я. Исследование реологических свойств поликомплексных карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами как основы для лекарственных препаратов // Фармацевтический вестник Узбекистана. 2006. № 1. С. 30–34.
5. Калантарова Т.Д. Термодинамические характеристики и структурные особенности смесей полимеров на основе поливинилпирролидона и метилцеллюлозы: дис. ... канд. хим. наук. Ташкент, 1997. С. 50.
6. Мухамедов Г.И., Хафизов М.М., Инагамов С.Я. «Интерполимерные комплексы физико-химические, механические свойства и их применение». Ташкент. Издательство «Университет», 2007. 172 с.