КУРСОВАЯ РАБОТА

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Содержание

Введение

. Классификация и характеристика производных целлюлозы, применяемых в фармации

. Использование производных целлюлозы в технологии лекарств. Примеры составов

.1 Пролонгирование действия лекарственных веществ в глазных каплях, каплях в нос и лекарственных пленках

.2 Стабилизация эмульсий

.3 Основы для мазей

.4 Изготовление таблеток, капсул

.5 Бактерицидные жидкости

.6 Пленкообразующие аэрозоли

Заключение

Список литературы

Введение

Неудовлетворительные результаты лечения, ежегодно увеличивающийся удельный вес хронических форм заболеваний требуют разработки высокоэффективных препаратов для их ранней и точной диагностики и последующей рациональной терапии. Успех лечения зависит не только от правильно выбранного лекарственного вещества (ЛВ), но и от лекарственной формы (ЛФ), пути ее введения. Благодаря лекарственной форме действие лекарства можно ускорить или затормозить. Неудачно выбранная лекарственная форма снижает эффект, а иногда вызывает ухудшение состояния здоровья больного.

Каждая лекарственная субстанция, обладая присущими только ей определенными физико-химическими свойствами и требуемыми фармакологическими и фармакокинетическими свойствами, требует индивидуального подхода при создании лекарственной формы.

Кроме фармакологически активного вещества в состав массы для наполнения лекарства с целью придания ей необходимых технологических характеристик, а также задания при необходимости биофармацевтических свойств вводятся вспомогательные ингредиенты, которые должны быть биологически индифферентными.

Путем подбора соответствующих вспомогательных веществ можно локализовать всасывание лекарственных веществ и лечебный эффект, исключить возможность передозировки. Например, использование метилцеллюлозы позволяет удерживать лекарственные вещества в тканях длительное время, что обеспечивает их пролонгированное действие, которое необходимо при многих хронических заболеваниях.

Вспомогательные вещества должны быть разрешены к медицинскому применению соответствующими нормативными документами: ГФ, ФС или специальными ОСТами. Биофармацевтические аспекты создания новых лекарственных препаратов требуют тщательного подбора вспомогательных ингредиентов.

Вспомогательные вещества являются обязательными ингредиентами почти всех лекарственных препаратов и при использовании вступают в контакт с органами и тканями организма, поэтому к ним предъявляются определенные требования:

§ Биологическая безвредность (по возможности полезность), не токсичность, не должны вызывать аллергических реакций.

§ Химическая индифферентность по отношению к веществам, входящим в состав препарата, материалам технологического оборудования, упаковочным и укупорочным материалам.

§ Должны соответствовать по формообразующим свойствам особенностям изготовления лекарственной формы, придать ей требуемые свойства: структурно-механические, физико-химические.

§ Проявлять необходимые функциональные свойства (стабилизирующие, корригирующие и др.) при минимальном содержании в препарате.

§ Способствовать проявлению требуемого фармакологического эффекта (обеспечивать биологическую доступность).

§ Быть экономически выгодными.

§ Не должны ухудшать структурно-механические и физико-химические свойства лекарственного препарата при хранении.

§ Не подвергаться, не способствовать и предотвращать микробную контаминацию лекарственного препарата, выдерживать при необходимости стерилизацию.

§ Оказывать отрицательное влияние на органолептические свойства препарата.

В качестве вспомогательных веществ в технологии лекарственных форм используются производные целлюлозы. Они соответствуют всем требованиям, предъявляемым к вспомогательным веществам и имеют ряд преимуществ перед другими полимерами.

Целью моей курсовой работы является изучение литературных источников по вопросам применения производных целлюлозы в фармацевтической технологии.

1. Классификация и характеристика производных целлюлозы, применяемых в фармации

целлюлоза лекарство мазь таблетка

К производным целлюлозы относятся:

метилцеллюлоза (МЦ),

этилцеллюлоза (ЭЦ),

пропилцеллюлоза,

нитроцеллюлоза,

гидроксиэтилцеллюлоза,

карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ),

натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ),

диэтиламинометилцеллюлоза,

бензиламинометилцеллюлоза,

ацетилцеллюлоза (АЦ),

метилфталилцеллюлоза (МФЦ),

ацетилфталилцеллюлоза (АФЦ),

оксипропилметилцеллюлоза (ОПМЦ),

гидроксипропилцеллюлоза,

микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) и др.

Наиболее широкое применение получили: МЦ, ЭЦ, Na-КМЦ, ОПМЦ, АЦ, АФЦ.

Классификация производных целлюлозы.

. по применению в качестве:

пролонгаторов лекарственных средств (глазные капли): МЦ, Na-КМЦ, ОПМЦ;

стабилизаторов гетерогенных систем (суспензии, эмульсии): МЦ, Na-КМЦ, ОПМЦ, АЦ;

формообразующих веществ в технологии жидких, мягких и твердых лекарственных форм (пленок, основ для мазей, таблеток);

защитного покрытия и для корригирования вкуса, цвета (для нанесения покрытий на таблетки).

. по химической структуре:

простые эфиры целлюлозы (МЦ, ЭЦ, ОПМЦ, Na-КМЦ),

сложные эфиры целлюлозы (АФЦ, АЦ).

. по отношению к воде

гидрофильные,

гидрофобные.

Подобно крахмалу, молекулярные цепи целлюлозы построены из остатков глюкозы, но отличаются пространственным расположением этих звеньев. Благодаря наличию гидроксильных групп целлюлоза способна этерифицироваться, образуя производные, которые находят широкое применение в технологии лекарств [19].

В фармацевтической практике находят применение простые и сложные эфиры целлюлозы, растворимые как в воде, так и в органических растворителях.

В качестве исходного сырья для производства простых эфиров целлюлозы используют хлопковую и древесную целлюлозу, едкий натр и соответствующий алкилирующий агент. Так для получения метилцеллюлозы в качестве алкилирующего реагента применяют метилхлорид, карбоксиметилцеллюлозы - монохлоруксусную кислоту или ее натриевую соль, этилцеллюлозы - этилхлорид, оксиэтилцеллюлозы - окись этилена. При получении смешанных эфиров обработка щелочной целлюлозы может быть проведена смесью алкилирующихагентов либо последовательно каждым из них.

Свойства простых эфиров целлюлозы зависят от молекулярной массы вводимого радикала, степени этерификации и степени полимеризации и эфира. Эфиры целлюлозы и низших алифатических спиртов (метиловый, этиловый) при низкой степени этерификации растворимы в воде и слабощелочных растворах. Эфиры более высокой степени этерификации растворяются в органических растворителях. Водорастворимые простые эфиры целлюлозы, в отличие от крахмала, декстрина и других подобных продуктов обладают большей биологической стойкостью к действию микроорганизмов, не склонны к прокисанию, заплесневению или брожению в нормальных условиях. Кроме того, синтезируемые продукты отличаются постоянством заданных свойств и высокой чистотой. Сложные эфиры целлюлозы в промышленности получают действием на целлюлозу кислородных минеральных и некоторых карбоновых кислот, их ангидридами и хлорангидридами в присутствии катализаторов.

Синтез низкозамещенных простых и сложных эфиров целлюлозы является одним из методов направленного изменения свойств целлюлозных материалов. Например, для придания целлюлозе высокой устойчивости к действию микроорганизмов, повышенной термостойкости производят ее частичное ацетилирование или цианэтилирование. Гидрофобные целлюлозные материалы могут быть получены при взаимодействии целлюлозы с кремнийорганическими соединениями [24].

Структура производных целлюлозы:

CH2OR CH2OR

O O OR2  O OR2 O

OH OH

|  |  |
| --- | --- |
| Название | Заместитель, R |
| Целлюлоза | - Н |
| МЦ | - СН3 |
| Na-КМЦ | - СН2СООNa |
| ОПМЦ | - С3Н6ОН; - СН3; |
| ЭЦ | - С2Н5 |
| АФЦ | - СН3СО; - СОС6Н4СООН |
| АЦ | - СОСН3 |

Метилцеллюлоза (МЦ).

Метилцеллюлоза представляет собой простой эфир целлюлозы и метилового спирта. Процесс промышленного получения МЦ основан на взаимодействии в гетерогенных условиях метилхлорида со щелочной целлюлозой при температуре 125-140°С и давлении 1,0 - 1,2 МПа по схеме:

[-С6Н7О2(ОН)3-]n + n • CH3Cl + n • NaOH → [-C6H7O2(OH)(3-x)(OCH3)x]n + n • NaCl + n • H2O

Физические свойства. Метилцеллюлоза представляет собой белый или слегка желтоватый порошкообразный, гранулированный или волокнистый продукт без запаха и вкуса, плотностью 1,29-1,31 г/см3, слабо гигроскопичен и может храниться в течение долгого времени. Показатель преломления 1,490. Метилцеллюлоза устойчива к различным химическим реагентам, обладает биологической устойчивостью, нетоксична и физиологически инертна. Растворима в холодной воде, бензиловом спирте, метилсалицилате, в смесях низших спиртов с водой, горячих гликолях, глицерине, полигликолях и их эфирах, нерастворима в горячей воде [24].

Основными характеристиками метилцеллюлозы, определяющими разнообразие ее свойств и растворимость, являются: средняя степень замещения (содержание метоксильных групп 26-33%), равномерность распределения заместителей и степень полимеризации, что непосредственно влияет на вязкость растворов.

Метилцеллюлоза растворяется в воде, образуя прозрачные вязкие растворы, которые при нагревании выше 50°С коагулируют, но при охлаждении гель вновь переходит в раствор. Водные растворы метилцеллюлозы обладают большей связывающей, диспергирующей, смачивающей и адгезивной способностью. Метилцеллюлоза заметно понижает поверхностное натяжение воды. С этим свойством связана ее высокая эмульгирующая способность.

Существует несколько методов, облегчающих приготовление растворов метилцеллюлозы. Основным из них является обработка горячей водой. МЦ растворяется только в холодной воде. Однако растворение протекает быстрее и легче, если ее предварительно обработать при тщательном перемешивании нагретой до 80-90°С горячей водой, взятой в количестве 0,2-0,5 части от требуемого для получения раствора объема. В течение непродолжительного времени дают метилцеллюлозе намокнуть, затем добавляют холодную воду или лед и смесь тщательно перемешивают до получения однородного раствора. При охлаждении до 0-10°С получают растворы с максимальной прозрачностью.

При высыхании растворы метилцеллюлозы образуют прозрачную бесцветную высокопрочную пленку без запаха и вкуса, стойкую к воздействию бактерий и плесени, органическим растворителям, жирам, маслам. На свету пленка не желтеет и не становится клейкой.

МЦ совместима с другими водорастворимыми эфирами целлюлозы, с природными водорастворимыми полимерами и поливиниловым спиртом. Отмечено повышение вязкости раствора МЦ со многими консервантами (бензалкония бромидом, асептином М и др.).

В фармацевтической практике МЦ находит применение в качестве эмульгатора, загустителя и стабилизатора мазей и линиментов, связывающего, диспергирующего агента и покрытия для таблеток, пленкообразователя и др. [24].

Карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ).

КМЦ является эфиром целлюлозы и монохлоруксусной кислоты.

Физические свойства. КМЦ представляет собой белый или слегка желтоватый аморфный порошок или волокнистый продукт без запаха и вкуса. В воде набухает.

Доброкачественность КМЦ определяют следующие показатели: размер частиц волокнистого продукта (способность проходить через сито с отверстиями размером 8x8 мм, не менее 90%) и порошка (способность проходить через сито с отверстиями размером 2x2 мм, не менее 90%). Влажность волокнистого продукта должна составлять не более 15%, а порошка - не более 10%. Содержание основного вещества в волокнистом продукте не менее 40%, в порошке - не менее 40-45%. Растворимость - не менее 98%, степень замещения - 80-90%, степень полимеризации, вязкость 0,5% водного раствора и др.

Растворы КМЦ, также как и растворы метилцеллюлозы, физиологически индифферентны, при закапывании в глаза не вызывают слезотечения. Обладая гидрофильными свойствами, они полностью смешиваются со слезными и конъюнктивальными секретами. Противопоказаний к применению растворов не установлено. КМЦ обладает разрыхляющими свойствами и используется в производстве таблетированных лекарственных форм как вспомогательное вещество, улучшающее распадаемость таблеток при применении. В фармацевтической практике применяется также в качестве загустителя, эмульгатора, пленочного покрытия и др. КМЦ нетоксична и широко используется в парфюмерной и кондитерской промышленности [3].

Натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ).

Na-КМЦ представляет собой натриевую соль простого эфира целлюлозы и гликолевой кислоты, получаемую путем взаимодействия щелочной целлюлозы с монохлоруксусной кислотой или натриевой солью монохлоруксусной кислоты. Степень замещения Na-КМЦ зависит от соотношения реагентов.

Физические свойства. Белый или слегка желтоватый порошок или волокнистый продукт без запаха и вкуса, плотностью 1,59 г/см3, слабо гигроскопичен и может храниться в течение долгого времени. Na-КМЦ устойчива к различным химическим реагентам, обладает биологической устойчивостью, нетоксична и физиологически инертна [24].

Доброкачественность Na-КМЦ определяют следующие показатели: потеря в весе при высушивании (не более 13%); рН 1% раствора определяют потенциометрическим методом со стеклянным электродом (рН=6,0-8,0); вязкость 2% раствора; содержание натрия в препарате 6,9-8,5% [3].

Na-КМЦ в холодной и горячей воде набухает с последующим растворением, а также легко растворима в 50% водном растворе этанола. Образует высоковязкие водные растворы, в которых является полиэлектролитом и обладает свойствами защищенных коллоидов. Совместима с желатином, трагакантом, водорастворимыми эфирами целлюлозы, крахмалом, глицерином, некоторыми гликолями и их производными.

При добавлении к водным растворам Na-КМЦ минеральных кислот выпадает осадок. При добавлении растворов солей тяжелых металлов осаждаются соответствующие труднорастворимые соли. Na-КМЦ, как коллоидный электролит, способна к ионным реакциям. Большинство катионных веществ, относящихся к солям, катионы которых являются органическими основаниями, способно к взаимодействию с Na-КМЦ с образованием ионной связи.

Взаимодействие Na-КМЦ с различными веществами в значительной мере зависит от степени ее замещения, а также от структуры и свойств лекарственных веществ. Если такие низкомолекулярные катионные соединения, как эфедрина гидрохлорид и новокаина гидрохлорид, не взаимодействуют с Na-КМЦ, то соединения с большой молекулярной массой (неомицина сульфат, хинина гидрохлорид, антигистаминные вещества и др.) проявляют значительную способность к комплексообразованию.

Na-КМЦ образует осадки с резерпином, хинина гидрохлоридом, аминазином, акридина гидрохлоридом, неомицина сульфатом, гиосциамина гидрохлоридом и др. Кроме образования осадков, взаимдействие между Na-КМЦ и лекарственными веществами может сопровождаться изменениями вязкости растворов полимера, повышением растворимости вещества и др.

Анионные вещества (соли с остатками органических кислот) вследствие электролитического отталкивания не взаимодействуют с Na-КМЦ или взаимодействие незначительно.

Высокоэффективными консервантами растворов Na-КМЦ являются (концентрация до 0,025%): ртути фенилнитрат, 8-оксихинолин, октахлорциклогексанон, тетрадецилпиридиний бромид, цетилтриметиламмоний брмид и др. [24].

В фармацевтической практике Na-КМЦ находит применение во всех мазях и эмульсиях в качестве эмульгатора и стабилизатора. Как связывающее и разрыхляющее вещество используется в таблеточном производстве [3].

Оксипропилметилцеллюлоза (ОПМЦ).

ОПМЦ прдставляет собой смкшанный эфир пропиленгликоля и метилцеллюлозы общей формулы:

[C6H7O2(OH)m(OCH3)n(OC3H6OH)p]x,

где n - степень замещения метоксильными группами (1,4-1,7);

р - степень замещения оксипропильными группами (0,1-0,25);

m=3-(n+р);

x - степень полимеризации, находящейся в пределах 50-10000.

ОПМЦ получают обработкой щелочной целлюлозы сначала окисью пропилена, а затем метилхлоридом.

Физические свойства. ОПМЦ представляет собой белое волокнистое или порошкообразное вещество с желтым оттенком.

Температура плавления ОПМЦ 240-260°С (ниже чем у метилцеллюлозы) и уменьшается с увеличением содержания оксипропильных групп. ОПМЦ набухает в воде с последующим образованием вязкого прозрачного раствора (1:100). В хлороформе, дихлорэтане и трихлорэтане набухает, а затем растворяется с образованием мутных растворов (1:10). ОПМЦ практически нерастворима в 95% спирте и эфире [8].

Наличие оксипропильных групп в молекуле эфира увеличивает температуру желатинизации раствора, которая в зависимости от содержания оксипропильных групп составляет 60-90°С. В качестве пластификаторов ОПМЦ могут быть использованы гликоли и их простые эфиры, ацетаты глимцерина, этаноламины [24].

Доброкачественность ОПМЦ определяют по следующим показателям: потеря в весе при высушивании не менее 5%; сульфатная зола не более 0,5%; содержание тяжелых металлов не более 0,001%; температура коагуляции не ниже 60°С; абсолютная вязкость 2% раствора (зависит от степени полимеризации); содержание метоксильных групп (24-31%); содержание оксипропильных групп (2-6%) [8].

В зависимости от вязкости ОПМЦ может быть следующих марок: 15; 50А; 50Б; 100. Марка 15 применяется в качестве пленочного покрытия твердых лекарственных форм, марки 50А и 50Б - в качестве эмульгатора в медицинских аэрозолях, марка 100 - в качестве связывающего в таблеточном производстве [3].

ОПМЦ нетоксична. В США разрешено использовать ее при изготовлении пищевых продуктов [24].

Этилцеллюлоза (ЭЦ).

Представляет собой простой этиловый эфир целлюлозы:

[C6H7O2(OH)3-x(OC2H5)x]n

В промышленности ЭЦ получают взаимодействием щелочной целлюлозы с этилхлоридом. Степень замещения гидроксильных групп 2,2-2,6 (в расчете на одно элементарное звено). Содержание этоксильных групп (этоксильное число) 44-45%.

Физические свойства. ЭЦ представляет собой слабо-желтый порошок или крупинки без запаха и вкуса, плотностью 1,09-1,17 г/см3. Растворима в метиловом и этиловом спирте, бензоле, толуоле и других органических растворителях. Нерастворима в оде, насыщенных многоатомных спиртах и нефтепродуктах. ЭЦ лучше всего растворяется в смешанных растворителях, содержащих спирт, причем вязкость раствора существенно зависит от соотношения компонентов в смеси. ЭЦ устойчива к действию воды, высококонцентрированных растворов щелочей и низкоконцентрированных растворов минеральных кислот до температуры 77 °С. Совместима с больщинством известных пластификаторов, с минеральными и растительными маслами, нитратом целлюлозы, метилцеллюлозой и др. Ограниченно совместима с поливиниловым спиртом и поливинилацетатом. Не реагирует с пигментами и красителями, но хорошо ими окрашивается. ЭЦ характеризуется высокой светостойкостью, морозостойкостью, высокой химической стойкостью и механической прочностью в широком интервале температур (от -60°С до 200°С), эластичностью и поверхностной твердостью. Взвешенная в воздухе ЭЦ взрывоопасна, осевшая пыль пожароопасная [24].

В физиологическом отношении ЭЦ является безвредной. Благодаря своим физико-химическим свойствам ЭЦ широко применяется в производстве таблеток. В виде 4-8% раствора в безводном этиловом и изопропиловом спирте применяется в качестве склеивающего средства при получении таблеток из влагочувствительных лекарственных средств (аскорбиновая кислота, ацетилсалициловая кислота) [19].

Ацетилцеллюлоза (АЦ).

Представляет собой сложный эфир целлюлозы и уксусной кислоты общей формулы:

[C6H7(OH)3-x(OСОCH3)x]n

Конечный продукт ацетилирования (x=3) называется триацетилцеллюлозой (триацетат целлюлозы), продукт частичного омыления триацетилцеллюлозы вторичной ацетилцеллюлозой (ВРАЦ).

АЦ получают действием на целлюлозу различных этерифицирующих реагентов - уксусной кислоты, ее ангидрида и хлорангидрида, кетона в присутствии катализаторов - чаще всего минеральных кислот.

При использовании получившего широкое применение уксусного ангидрида реакция протекает по схеме:

[C6H7О2(OH)3]n + (CH3СО)2О →[C6H7О2(OСОCH3)3]n + СН3СООН

Путем гидролиза три- и диацетатов целлюлозы в гомогенной среде при строго определенном режиме получают водорастворимую ацетилцеллюлозу.

Физические свойства. АЦ представляет собой хлопьевидную массу или порошок, который перерабатывают в волокна или пленку с плотностью 1,28 г/см3. АЦ термопластична, негорючая, с недостаточно высокой термостабильностью. При 190-210°С изменяется окраска материала, при дальнейшем повышении температуры до 230 °С она деструктируется. Термостабильность АЦ может быть повышена добавлением стабилизаторов (например, антиоксидантов, содержащих аминогруппы).

АЦ малоустойчива к действию щелочей и минеральных кислот. Она полностью омыляется с образованием гидратцеллюлозы при действии концентрированных растворов щелочей при нормальной температуре и разбавленных растворов при повышенной температуре , а также при действии минеральных кислот, но в последнем случае процесс протекает медленнее.

Растворимость АЦ зависит от степени этерификации. Высокоэтерифицированная АЦ растворима в хлорированных углеводородах (хлороформ, дихлорэтан), а также в муравьиной и уксусной кислотах. Частично омыленная АЦ растворяется также в эфирах и кетонах.

ВРАЦ содержит17-19% (степень замещения 0,5-0,6) связанной уксусной кислоты и имеет степень полимеризации 200, соответствующую молекулярной массе 37000. Это волокнистый продукт, хорошо растворимый в воде с образованием вязких, прозрачных растворов. ВРАЦ по сравнению с МЦ и Na-КМЦ имеет немного меньшую степень замещения ацетильной группой (0,5-0,6), поэтому содержит больше свободных гидрофильных групп и характеризуется более высокой гидрофильностью и большей возможностью образовывать различные межмолекулярные связи с другими ингредиентами.

Водные растворы ВРАЦ в концентрации 5-7% имеют вид эластичного геля, который легко разбавляется водой. Растворы ВРАЦ физиологически индифферентны, имеют нейтральную реакцию, без запаха и вкуса, устойчивы в течение 20-30 дней.

ВРАЦ позволяет формировать из нее водорастворимые волокна, имеющие малую прочность. Меняя степень ацетилирования ВРАЦ, можно достичь желаемую по времени растворимость шовного или тампонажного материала.

Эффективным связующим веществом, используемым в производстве таблеток, является АЦ. Однако нерастворимрость в воде ограничивает ее применение. В это отношении большие возможности представляет применение ВРАЦ. Показана возможность использования ВРАЦ в качестве полимера-носителя для лекарственных веществ с целью пролонгирования их действия [24].

Ацетилфталилцеллюлоза (АФЦ).

АФЦ представляет собой смешанный эфир целлюлозы, уксусной и фталевой кислот:

[C6H7(OH)m(OСОCH3)n(OСОC6H4СООH)p]x,

где n - степень замещения ацетильными группами;

р - степень замещения фталильными группами;

m =3-(n+p) - незамещенные гидроксильные группы;

x - степень полимеризации АФЦ.

АФЦ получают этерификацией ацетилцеллюлозы, содержащей 42-46% связанной уксусной кислоты, фталевым ангидридом в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии катализаторов - безводного ацетата натрия или калия при температуре 80°С.

Физические свойства. АФЦ представляет собой кусочки белого цвета. Допускается сероватый оттенок. АФЦ может рассматриваться как полимерная кислота. Она растворима в ацетоне, в смесях 95% спирта с ацетоном (3:7), 95% спирта с хлороформом (1:1), диметилформамиде (ДМФА), в водных растворах щелочей, рН которых превышает 7,0; практически нерастворима в воде, эфире, 95% спите.

АФЦ не набухает, не омыляется, не разрушается в кислой среде, вследствие чего предохраняет покрытие лекарства от действия желудочного сока. В кишечном сока АФЦ реагирует с содержащимся в нем карбонатом натрия и переходит в растворимую в кишечном соке натриевую соль.

При растворении 0,1 г АФЦ в 1 мл ацетона и выпаривании в фарфоровой чашке образуется блестящая пленка, которая не растворяется в течение 1 часа в искусственном желудочном соке при температуре 37-39°С, но растворяется быстрее, чем за 1 час, в растворе искусственного кишечного сока. При растворении АФЦ в слабощелочных растворах с рН больше 7,0 или в кишечном соке происходит образование натриевых, калиевых или аммонийных солей АФЦ за счет карбоксильной группы фталильного остатка. Скорость ее растворения зависит от толщины пленочного покрытия, от содержания фталильных и ацетильных групп и различных добавок, вводимых в покрытие. Лучше всего в кишечном соке растворяется АФЦ с содержанием 30-38% фталильных групп и 17-23% ацетильных.

При длительном хранении АФЦ происходит изменение ее химического состава с отщеплением фталиевой кислоты. Степень гидролиза АФЦ возрастает с повышением температуры и влажности среды.

АФЦ хранят в сухом прохладном месте в полиэтиленовых мешках или в стеклянных банках, избегая воздействия солнечного света. Срок годности 2 года. АФЦ нетоксична, обладает физиологической инертностью [24].

2. Использование производных целлюлозы в технологии лекарств. Примеры составов

.1 Пролонгирование действия лекарственных веществ в глазных каплях, каплях в нос и лекарственных пленках

При введении в полость носа и околоносовые пазухи или при инсталляции в глаз капли вследствие низкой вязкости быстро вытекают, а лечебная концентрация и терапевтический эффект значительно снижаются. Капли в нос при стекании в ротоглотку и проглатывании могут вызывать нежелательные побочные явления и интоксикацию. Желательно, чтобы глазные капли и капли в нос обладали продолжительным действием и не вытекали, что может быть достигнуто повышением вязкости растворов. Для этих целей из производных целлюлозы пригодны МЦ, ОПМЦ, Na-КМЦ. Эти вещества обеспечивают необходимый контакт препарата со слизистой оболочкой, не раздражая ее. Концентрация полимеров 3% является наиболее близкой по вязкости к вязкости слизи полости носа. Установлено, что присутствие полимеров не снижает терапевтическую активность лекарственных веществ, а введение консервантов не изменяет свойств лекарственной формы [33; 27].

Введение в состав глазных капель 1-2% МЦ препятствует вымыванию лекарственного препарата слезной жидкостью. По технологии НИИ химии и технологии лекарственных средств с добавлением МЦ готовят следующие растворы: 10% раствор сульфацила растворимого, 1% раствор пилокарпина гидрохлорида, 0,25% раствор гомотропина гидробромида и 0,25% раствор скополамина гидробромида.

За рубежом используют лекарственные средства пилоцел, изотокарпин, изотокарбохол, изотоэзерин, представляющие собой растворы пилокарпина, карбохолина и эзерина различных концентраций, приготовленных на 0,5-1% растворе МЦ.

Установлено, что лучшими пролонгирующими растворителями для глазных капель являются 1 и 0,5% растворы Na-КМЦ, имеющий степень полимеризации от300 до 450. В то же время 0,5% растворы более удобны для практической работы. Глазные капли, приготовленные на 0,5% растворе Na-КМЦ, содержащие 1% пилокарпина гидрохлорида и 10% сульфапиридазина натрия, стабильны при стерилизации (30 мин при 100 °С) и хранении при 20 °С в течение 2 лет [24].

Были разработаны составы и технология изготовления капель в нос для лечения ринитов, содержащих левомицетин (0,25%), эфедрина гидрохлорид (1%), димедрола (0,5%) или диазолина (1%) на основе 1% ОПМЦ, 1% МЦ. А также состав и технология сока чистотела повышенной вязкости для лечения ЛОР-заболеваний. По технологии приготовления в очищенный сок чистотела вводили полимер (3,0 ОПМЦ или Na-КМЦ на 100,0 сока, таким образом, получается 3% раствор полимера) и консервант (хлоргексидин или мертиолат) [27; 30].

Лекарственные пленки.

Традиционно применяемые лекарственные формы (мази, растворы, аэрозоли и др.) не решают проблемы точного дозирования ЛС, изменения его концентрации при разбавлении слюнной жидкостью или раневым экссудатом, болезненности инъекций, неравномерности контакта тампона или мази с тканями, длительности лечения. Лекарственные пленки, как качественно новая лекарственная форма, позволяют решить ряд имеющихся проблем.

Лекарственными пленками называют пролонгированные ЛФ полифункционального действия на основе полимеров медицинского назначения с включением в них по показаниям ЛС. Лекарственные пленки представляют собой эластичные пластинки овальной формы размером 9x4,5x0,35 мм [15; 13].

Применение лекарственных пленок позволяет снизить количество приемов в 3-4 раза, повысить точность дозировки ЛВ, сократить расход ЛВ в 3-5 раз, уменьшить побочное действие и в 2-3 раза сократить сроки лечения. Пленки легко обеспечивают стабильность благодаря специальной упаковке [13].

Полимерные пленки могут быть следующих типов:

рассасывающиеся;

растворимые в раневом экссудате;

нерастворимые перфорированные или с повышенной проницаемостью;

гемостатические;

пленки для первичной обработки ран и др. [5].

При контакте полимерных пленок, растворимых в раневом экссудате, с растворителем одновременно происходит ее набухание и растворение с образованием термодинамически равновесной системы с молекулярной дисперсностью компонентов [22].

Физико-химические параметры пленок: адгезия (степень адгезии определяется работой отрыва пленки от поверхности или силой сопротивления, преодолевающей прилипание пленки к ее поверхности); эластичность (способность не разрушаться при изгибе); сплошность; блеск; шероховатость; рабочая поверхность; механическая прочность пленки (на разрыв); относительное удлинение (можно судить о степени межмолекулярного взаимодействия макромолекул полимера); модуль упругости; толщина; время растворения; влажность; рН водного раствора; паропроницаемость; степень равновесного набухания [5; 13; 22].

Высокая концентрация лекарственных веществ в пленках приводит к их хрупкости, неоднородности и деформации в процессе высушивания.

Определяющим фактором, обуславливающим эффективное действие лекарственного вещества в пленках, является выбор оптимальной пленочной основы. Чаще всего в этих целях используют ОПМЦ, МЦ, Na-КМЦ.

Стадии технологических операций изготовления лекарственных пленок:

. подготовительные работы:

Ш подготовка помещения, персонала, вспомогательных материалов, оборудования;

Ш подготовка сырья (отвешивание пленкообразователя, пластификатора, лекарственного вещества);

. получение лекарственной композиции:

Ш приготовление раствора полимера;

Ш приготовление раствора лекарственных веществ;

Ш смешивание раствора полимера с раствором ЛВ;

. получение пленок:

Ш разлив полимерной композиции на подложки;

Ш сушка пленок;

Ш дозирование;

. фасовка и упаковка пленок [25; 26].

Были разработаны различные составы полимерных пленок: с рифампицином для лечения ринитов и отитов, с дикаином и эфедрина гидрохлоридом для обезболивания в оториноларингологии, пленки с доксорубицином, диагностические пленки с метиленовым синим и др.

В качестве полимеров-носителей для приготовления биорастворимых пленок с рифампицином использовали водорастворимые производные целлюлозы: ОПМЦ, МЦ 100, Na-КМЦ и полимер голландской фирмы «Hercules» Blanose. На выбранных основах были приготовлены пленки методом испарения растворителя. Так как рифампицин очень мало растворим в воде, его вводят по типу суспензии. Оптимальное содержание рифампицина 3 мг/см2.

При биофармацевтическом исследовании степени высвобождения антибиотика было выявлено то, что наиболее быстрое и полное высвобождение наблюдается из полимерных пленок на основах Na-КМЦ (56,4%) и ОПМЦ (40%). Медленнее и менее полно происходило высвобождение рифампицина из пленок на основах МЦ (20,6%) и Blanose (24,3%). Методом диффузии в агар установили, что наиболее высокой антимикробной активностью обладают пленки на основе Na-КМЦ и ОПМЦ.

Внешний вид пленок на основе ОПМЦ и Na-КМЦ при хранении в течение 24 месяцев в защищенном от света месте и при комнатной температуре не изменился. Пленки сохраняли красно-коричневый цвет и эластичность. Время растворения пленок в воде при 36 °С увеличилось на 2-3 минуты. Специфическая антимикробная активность пленок с рифампицином сохранялась в течение 24 месяцев [23].

Пленки, полученные на основе ОПМЦ рекомендованы как основа гемостатических препаратов (носителей тромбина и других кровоостанавливающих средств). ОПМЦ обладает способностью стабилизировать тромбин и катализировать процесс гемокоагуляции, ускоряя фибринообразование в крови [24].

Поскольку пленки на основе производных целлюлозы обладают способностью оказывать гемостатическое действие, это может служить основанием для рекомендации использовать пленки при проведении малотравматических хирургических вмешательств. Установлено, что время полной остановки кровотечения в их присутствии сокращается в 2 раза.

Кроме того, были разработаны составы диагностических пленок с метиленовым синим. Для выявления полимера-носителя готовили пленки с водорастворимыми производными целлюлозы: МЦ, ОПМЦ, Na-КМЦ. Результаты исследования показали, что наиболее оптимальными являются растворы МЦ и ОПМЦ. В пленках на основе Na-КМЦ образовывались нерастворимые соединения метиленоого синего с Na-КМЦ, что делает нецелесообразным их далнейшее применение. Характеристики пленок значительно улучшаются при введении в их состав глицерина и сахарина. Оптимальное содержание метиленового синего в пленках для исследования функционального состояния слизистой оболочки полости носа составило 0,5 мг/см2, сахарина - 0,2 мг/см2, полимеры-носители - МЦ и ОПМЦ. Установлено, что основные показатели качества диагностических пленок с метиленовым синим не изменяются в течение 2 лет хранения при комнатной температуре в сухом, защищенном от света месте [26].

Одной из проблем онкологии и фармации являются создание рациональных препаратов для лечения злокачественных новообразований. Противоопухолевый антибиотик доксорубицин при внутривенном введении оказывает сильное токсическое действие на организм, что ограничивает его широкое применение. При попадании доксорубицина в окружающие ткани во время инфузии могут развиваться некрозы и флебиты. Токсическое воздействие лекарственных веществ можно значительно снизить, заменив лекарственную форму. При комплексном лечении злокачественных опухолей местной локализации перспективно применение биорастворимых лекарственных пленок, позволяющих депонировать вещества в месте введения, обеспечивающих точность дозировки, стабильность и высокую терапевтическую эффективность.

В качестве полимеров-носителей для проведения эксперимента были выбраны ОПМЦ, МЦ, Na-КМЦ и МЦ в сочетании с поливиниловым спиртом. В пленках с доксорубицином на основе Na-КМЦ через 3-5 минут образовывались хлопья, и изменялась окраска полученного раствора, что свидетельствует о взаимодействии антибиотика с Na-КМЦ. В процессе исследования пленок наиболее полное высвобождение антибиотика наблюдалось из ОПМЦ, которая была выбрана как оптимальная основа для полимерных пленок [25].

Пленки готовили в асептических условиях методом полива. Так как доксорубицин легко растворим в воде, его вводили в состав полимерных композиций в виде водного раствора, который тщательно смешивался с раствором полимера, и после деаэрации разливали на подложки. Сушили при 60°С в течение 8 ч, так как антибиотик не выдерживает высоких температур. Высушенные пленки снимали с подложек, упаковывали в стерильные флаконы с резиновыми пробками «под обкатку» и хранили при температуре 4+2°С в защищенном от света месте. Свежеприготовленные пленки имели светло-оранжевый цвет, были прозрачными, гладкими, эластичными и однородными [25].

Таким образом, выбор вспомогательного вещества зависит от совместимости лекарственного вещества с тем или иным эфиром целлюлозы.

Сотрудниками Пермской государственной фармацевтической академии была разработана технология пленок с препаратом пиявки. В качестве основы использовали Na-КМЦ с пластификатором глицерином. По внешнему виду пленки представляют собой упругие гибкие пластины зеленовато-серого цвета со специфическим запахом и вкусом. Стабильность лекарственных пленок сохраняется в течение 36 месяцев при20+2°С в защищенном от света месте.

Лекарственные пленки с препаратом пиявки применяли для лечения и профилактики заболеваний пародонта, они оказывают противовоспалительное, тромболитическое, анальгезирующее и антисклеротическое действие [22].

В этой академии также был разработан состав биорастворимых лекарственных пленок с тримекаином и хлоргексидином на основе Na-КМЦ анестезирующего, антимикробного и гемостатического действия, предназначенных для оперативного вмешательства в челюстнолицевой области [20].

Лекарственные пленки на основе производных целлюлозы не изменяют скорость транспорта ЛВ по поверхности слизистой оболочки и не оказывают токсического действия [16; 19; 20; 21].

.2 Стабилизация эмульсий

Для стабилизации эмульсий из эфиров целлюлозы чаще используются растворы Na-КМЦ (0,5-2%) и 5% гель МЦ, взятых в количестве 20% от массы эмульсии. Производные целлюлозы относят к неионогенным эмульгаторам, т.е. к веществам, молекулы которых не способны к диссоциации.

Рекомендовано применять 5% гель МЦ для приготовления 10% эмульсии касторового масла. При этом в ступке 20 г геля эмульгируют с 10 г масла до образования первичной эмульсии, затем добавляют воду до получения 100 мл эмульсии. После разбавления при необходимости эмульсию фильтруют через двойной слой марли во флакон для отпуска. В результате образуется однородная жидкость белого цвета консистенции сметаны без запаха и вкуса. МЦ образует высококачественную эмульсию, устойчивую в период от6-7 месяцев до года в зависимости от марки МЦ, не разделяющуюся при центрифугировании. В случае частичного разделения в процессе хранения достаточно простого взбалтывания эмульсии для восстановления ее исходной консистенции. Несмотря на то, что дисперсность масла при использовании МЦ ниже, чем при использовании полиоксил-40-стеарата или твина-80, эмульсия с МЦ более устойчива, ее можно быстро приготовить (в течение 3-5 мин), она не имеет горького вкуса. Эмульсия термостабильна (не разрушается при хранении в течение 37 ч при 45°С и замораживании при -20°С).

Аналогично получают однородные белого цвета жидкости консистенции молока без запаха, приятные на вкус: эмульгируют 10 г касторового масла со смесью 5% водных гелей МЦ и Na-КМЦ или МЦ с АФЦ по 10 г с последующим добавлением воды до 100 мл. Эмульсии устойчивы в течение 6 месяцев, не разделяются при центрифугировании, термостабильны.

Эмульсии касторового масла 10% удается получить в аптеке путем эмульгирования 10,0 масла с равным или двойным количеством 50% раствора ОПМЦ до получения первичной эмульсии с последующим добавлением воды до 100 мл [24].

% эмульсии вазелинового масла готовят аналогично 10% эмульсии касторового масла. Так как АФЦ не набухает в воде и не растворяется в ней, ее предварительно нагревают на водяной бане при 90-100°С, а затем растирают с маслом до получения сравнительно однородной мягкой массы. К смеси прибавляют раствор твина-80 в глицерине и эмульгируют до образования первичной эмульсии. Затем небольшими порциями добавляют воду до получения 100 мл эмульсии.

При получении эмульсии вазелинового масла достаточная стабильность и самая высокая дисперсность достигаются при использовании смеси эмульгаторов твина-80 и МЦ или твина-80 и ОПМЦ [3].

Эфиры целлюлозы в качестве эмульгаторов находят более широкое применение в производстве линиментов и мазей.

.3 Основы для мазей

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.

Гели эфиров целлюлозы - вязкие, структурированные, прозрачные, без запаха, хорошо высвобождают лекарственные вещества, обеспечивают резорбцию, биологически безвредны [33].

Гидрофильные гели с Na-КМЦ в качестве основ для мазей.

Мази на гидрофильной основе еще называют гелями. Наиболее часто в аптечной практике применяют медленно высыхающие, благодаря наличию в них глицерина, основы следующего состава:

Na-КМЦ 6,0

Глицерин 10,0

Вода очищенная 84,0

Гели Na-КМЦ изготавливают при нагревании. Иногда к гелю добавляют пропиленгликоль ил и сорбитол. Этанол можно добавлять до концентрации 40%. При хранении, действии микроорганизмов и щелочей вязкость геля снижается [17].

Гели Na-КМЦ прозрачны, без вкуса и запаха, рН колеблется от 6,5 до 8,0.

Они хорошо сохраняются, но при очень длительном хранении к ним добавляют консервирующие вещества (нипагин, нипазол, фенол, хлоркрезол).

В качестве основы для неомициновой мази, содержащей в 4 раза меньшую концентрацию антибиотика по сравнению с традиционной мазью на вазелиновой основе, предложен гель следующего состава:

Na-КМЦ 4,5

ПВП 1,5

Пропиленгликоль 6,0

Глицерин 10,0

Нипагин 0,025

Вода очищенная до 100,0

Для стабилизации суспензионно-эмульсионного линимента стрептоцида 5% на рыбьем жире с водой наиболее проблемным оказался эмульгатор №1 при условии применения структурообразователей ОПМЦ или Na-КМЦ. МЦ для этих целей оказалась менее эффективной. Линименты, изготовленные на Na-КМЦ и ОПМЦ, по внешнему виду эластичны, однородны, сметанообразны, термостабильны.

Сотрудниками Пермской государственной фармацевтической академии был предложен состав мази с анилокаином для лечения ран. Наиболее подходящей основой для мази, по сравнению с натрия альгинатом и баланозе 7 MF, является 5% гель Na-КМЦ, из которого происходит более быстрое высвобождение анилокаина. Установлено, что мазевая композиция на основе 5% геля Na-КМЦ обладает высокой и продолжительной осмотической активностью, которая обеспечивает отток гнойно-раневого содержимого, что особенно необходимо в 1 фазе раневого процесса с обильной экссудацией [29].

Хорошо зарекомендовали себя изготовленные на Na-КМЦ мази для защиты от света, покрывающие и охлаждающие мази, цинковые пасты, порошки с солями серебра, пенициллином, танином, линименты с рыбьим жиром [3]. В концентрации 2% Na-КМЦ входит в состав фурацилиновой пасты, мазей с пиромекаином и метилурацилом. Гели с МЦ и Na-КМЦ 5% предложены в качестве основы для вагинальных мазей (например, 10% метронидазоловой) [33]. Мазь тетрациклина гидрохлорида, приготовленная на 5% растворе Na-КМЦ, сохраняет в течение 10 месяцев 91,2% активности. 7% раствор Na-КМЦ пригоден для изготовления ректальных мазей, оксибутирата натрия, тетурама [31].

Коллектив авторов Казанского государственного медицинского университета разработали основу для мази с сульфацилом-натрия для местного применения в гинекологии. После проведения биофармацевтического исследования высвобождения лекарственного вещества из мазей на различных основах (липофильных, гидрофильных, дифильных) было выявлено, что наиболее оптимальным является 8% гель Na-КМЦ. Из 8% гель Na-КМЦ было зафиксировано практически полное высвобождение сульфацила-натрия (99,9%), что является очень хорошим результатом, сравнимым с показателем высвобождения из водного раствора вещества (100%). Различие в результатах выражалось лишь во времени высвобождения сульфацила-натрия, что свидетельствует о возможности пролонгирования действия лекарственного препарата. Таким образом, мази на основе производных целлюлозы весьма перспективны для применения в гинекологии при лечении воспалительных заболеваний внутренних половых органов [14].

Согласно литературным данным, производные целлюлозы в качестве мазевых основ имеют преимущества перед другими основами, т.к они биологически индифферентны, не вызывают раздражающего, аллергизирующего действия, способны поглощать экскреторные и секреторные продукты, способствуют наиболее полному высвобождению лекарственных веществ из мазей. Что касается гидрогелей Na-КМЦ, то они образуют с секретами слизистой гомогенные растворы, обеспечивая тем самым лучший контакт лекарственных веществ с пораженным участком. Данные преимущества этого вида основ способствуют созданию в очаге воспаления максимальной концентрации действующего вещества, особенно при патологических состояниях внутренних органов, и препятствуют проявлению ряда побочных реакций организма на вагинальное введение мази. Кроме того, мази на данной основе легко смываются и не загрязняют белье [21].

Однако Na-КМЦ, вследствие высокой щелочности, может нарушать кислотный барьер кожи, что необходимо учитывать при ее применении в составе мазей [31].

Для усиления стабилизирующего действия и повышения стабильности мазей часто применяют смеси эмульгаторов, например, Na-КМЦ в смеси с эмульгатором №1 легко эмульгирует жирные и минеральные масла, вазелин, масляные экстракты и применяется в качестве стабилизатора в линименте алоэ, синтомицина, стрептоцида [33].

При сочетании водного раствора Na-КМЦ с гидрофобными компонентами и эмульгатором получают эмульсионную основу состава:

Масло вазелиновое 13,0

Парафин 6,0

Эмульгатор №1 6,0

Na-КМЦ 2,0

Вода очищенная 73,0

Эмульгатор №1 состоит из смеси гидрированных спиртов кашалотового жира и натриевой соли сульфокислот этих же спиртов. Т.о. разработана технология приготовления стабильно, не окисляющейся серой ртутной мази на данной эмульсионной основе вместо применяемой основы, состоящей из смеси ланолина, свиного и бычьего жиров. Полученные ртутные мази, приготовленные с помощью ультразвукового диспергатора (УЗ ДН-1), механической или турбинной мешалки, сохраняют свою стабильность в течение года при комнатной температуре, при +45 °С и -20 °С и не изменяют консистенцию во время хранения.

Разработана стабильная эмульсионная основа с повышенными резорбтивными свойствами для мазей «Цинкундан» и «Ундецин», обладающих противогрибковой активностью, в состав которых входят 5% эмульгатора №1, 3% Na-КМЦ, 4% этилцелосольва, вода, консерванты и действующие вещества. Данная основа позволяет получать эти препараты высокостабильными, ускоряет время их изготовления, а также повышает их резорбтивную способность с 2-4% до 40-44%. Нагревание (до +40 °С) или замораживание с последующимд оведением до комнатной температуры не приводит к изменению стабильности основы, тогда как основы без Na-КМЦ не выдерживают нагревания и подплавляются с последующим расслоением. Данная основа сохраняет свою стабильность в течение 1,5 лет [24; 3].

Линимент Алоэ (Linimentum Aloes).

Сок алоэ древовидного (консервированный) 78,0

Масло касторовое 10,1

Эмульгатор №1 10,1

Маслщ эвкалиптовое 0,1

Кислота сорбиновая 0,2

Na-КМЦ 1,5

В данной прописи Na-КМЦ использована в качестве загустителя и стабилизатора основы. Срок годности 2 года. Применяют при ожогах, для предупреждения облучения и лечения поражений кожи при лучевой терапии [18].

Метилцеллюлозные основы для мазей.

Гели МЦ устойчивы в широком интервале рН. При высыхании образуют пленки на коже. Используются в защитных мазях, можно применять для приготовления сухих мазей-концентратов, представляющих собой сухие смеси МЦ с лекарственными препаратами, особенно неустойчивыми в водной среде (антибиотики и др.) [31].

Наиболее часто применяют медленно высыхающие, благодаря наличию в них глицерина, основы следующего состава:

Метилцеллюлоза 6,0

Глицерин 20,0

Вода очищенная 74,0

Концентрация МЦ может колебаться от 3 до 8%, что зависит от качества взятой МЦ. При этом рН геля равен рН взятой для приготовления воды. Чтобы гель имел соответствующий рН, к нему добавляют кислоту или щелочь, что не влияет на вязкость геля. Гель стоек при хранении, не подвержен влиянию микроорганизмов. Чистый гидрогель применяют как высыхающую мазь или как влажную повязку (покрытую целлофаном), применяют его и для приготовления защитных мазей при работе с органическими растворителями.

В дерматологической клинике Украинского научно-исследовательского кожно-венерологического института было отмечено, что 2-6% растворы МЦ вследствие быстрого высыхания образуют на коже тонкую пленку, вызывающую в первый день чувство стягивания, а на 2-3-й день - трещины, болезненность, обострение процесса. В связи с этим была рекомендована сложная мазевая основа:

Раствор метилцеллюлозы 2-5% 55,0

Тальк 15,0

Цинка оксид 15,0

Глицерин 15,0

На сложной метилцеллюлозной основе применялись мази с содержанием 3-10% березового дегтя, 10% норсульфазола и 1-5% АСД [24, 31]. указанные лекарственные вещества хорошо и равномерно распределялись в сложной метилцеллюлозной основе, т.к. она сохраняла высокий диспергирующий эффект. Через 5-10 мин после нанесения мазей образовывалась тонкая нежная пленка, которая не раздражала и не стягивала кожу. Мази на сложной метилцеллюлозной основе смываются водой с кожи и не загрязняют белья.

Дерматологические мази, приготовленные на основе эфиров целлюлозы, имеют преимущества перед мазями, приготовленными на жировой основе:

) высвобождение лекарственных веществ из мазей на гидрофильной основе идет более полно и равномерно;

) растворы МЦ, Na-КМЦ и др. образуют с секретами слизистых гомогенные смеси, что способствует лучшему контактированию медикаментов с пораженным участком;

) адсорбционные свойства производных целлюлозы позволяют кожные экскреторные и секреторные продукты, что особенно важно при воспалении и образовании гноя;

) многие лекарственные вещества, применяемые в дерматологии, хорошо и равномерно распределяются в данных основах, которые обладают высоким диспергирующим эффектом;

) мази, приготовленные на МЦ, образуют на коже пленки в течение 3-5 мин в зависимости от концентрации МЦ и лекарственных веществ, входящих в мазь; пленки, содержащие бактерицидные и бактериостатические вещества, оказывают благоприятное действие при бактериальных инфекциях кожи, ожогах;

) после всасывания лекарственных веществ пленка может быть легко и безболезненно удалена простым смыванием водой;

) в ряде случаев применение основы на МЦ обеспечивает охлаждение воспаленного участка, вызываемого постепенным испарением воды;

) производные целлюлозы не обладают токсичностью и раздражающим действием;

) растворы МЦ, Na-КМЦ резко изменяют свою вязкость в зависимость от концентрации. Вследствие этого можно готовить мази любой консистенции;

) из МЦ можно готовить порошкообразную водорастворимую основу для мазей, что позволяет применять ее с веществами, нестойкими в водных растворах (антибиотики) [24].

Мазевые основы, содержащие МЦ и Na-КМЦ, имеют ряд недостатков:

они несовместимы с дегидратирующими компонентами (растворами солей высоких концентраций, этанольными растворами, настойками), поскольку дегидратация немедленно сказывается на вязкости системы;

они несовместимы еще с рядом лекарственных веществ;

оптимальная вязкость сохраняется в определенном интервале рН (например, 1% раствор Na-КМЦ имеет максимальную вязкость в пределах рН от 6,0 до 9,0, при рН < 6,0 или рН > 9,0 она быстро уменьшается) [33].

Следует отметить важность применения гелей и порошков МЦ при лечении ожогов. Хорошо зарекомендовали себя изготовленные на МЦ мази для защиты от света, для защиты рук рабочих от агрессивных сред, покрывающие и охлаждающие мази, прописи с солями серебра, пенициллином, рыбьим жиром. МЦ с успехом применяется как основа для водорастворимых красок (генцианвиолет, бриллиантовый зеленый), местных анестетиков, солей ртути, цинка и др.

Образцы прописей с содержанием МЦ:

Состав №1:

Гель метилцеллюлозы 25,0

Оксид цинка 15,0

Тальк 15,0

Глицерин 15,0

Вода очищенная до 100,0

Состав №2:

Гель метилцеллюлозы 70,0

Ихтиол 10,0

Глицерин 20,0

Состав №3:

Гель метилцеллюлозы 30,0

Сера осажденная 10,0

Спирт камфорный 10,0

Спирт этиловый 80,0

Вода очищенная до 240,0

Применяется при лечении импретиго.

Состав №4:

Гель метилцеллюлозы 12,0

Сульфадиазин 3,0

Триэтаноламин 8,0

Полиэтиленоксид 1,5

Гликоль 1,5

Вода очищенная до 100,0

При лечении ожогов.

Состав №5:

Порошок метилцеллюлозы 50,0

Пировиноградная кислота 6,6

(растворяют 1 часть порошка в 13 частях воды)

Применяют при лечении ожогов.

Для получения раствора МЦ заданной концентрации сухой продукт помещают в стакан и добавляют горячую воду температуры 50-70 °С - половину рассчитанного количества. При этой температуре МЦ смачивается и набухает. Когда температура понизится до комнатной, добавляют остальную воду и размешивают до полного растворения МЦ [3].

Для лечения ксеростомии (заболевания, характеризующегося сухостью слизистой оболочки полости рта) рекомендована следующая мазь:

Метилурацил 5,0

Метилцеллюлоза 4,0

Глицерин 10,0

Бензалкония хлорид 0,01

Вода очищенная 50 мл

Фосфатный буферный раствор до 100,0

Для полимиксиновой мази предложена следующая водорастворимая основа:

Метилцеллюлоза 4,5

ПВП 1,5

Оксиэтилированные спирты кашалотового жира 1,0

Глицерин 20,0

Масло вазелиновое 10,0

Вода очищенная до 100,0

К подогретому водному раствору (70-75 °С) ПВП (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский) и ОС-20 (оксиэтилированные спирты кашалотового жира) добавляют МЦ, которая по мере высыхания раствора набухает и растворяется. Этому способствует ПВП как стабилизатор. К полученному таким образом гелю МЦ при помешивании с помощью пропеллерной мешалки добавляют глицерин и вазелиновое масло.

Сравнительное микробиологическое изучение полимиксиновой мази показало, что мази с активностью 2500ЕД на водорастворимой основе вызывали образование значительно больших зон задержки роста тест-микробов, чем контрольный образец на гидрофилизированной вазелиновой основе, который содержал 20000 ЕД полимиксина [24].

Хорошие мазевые основы получают путем комбинации гелей МЦ с вазелином, ланолином и растительными маслами. При этом, если к гидрогелю МЦ добавляют вазелин, образуются эмульсии типа «масло/вода» и, наоборот, если к смеси вазелина с ланолином (9:1) при помешивании добавляют гидрогель МЦ, можно получить эмульсию типа «вода/масло».

Как правило, все основы дают устойчивые композиции при добавлении до 30% раствора МЦ, а отдельные (нафталанная мазь, свиное сало и сплав воска, спермацета и подсолнечного масла) - до 50% и особенно ланолин безводный, который смешивается, образуя устойчивую однородную массу с 9-кратным количеством раствора МЦ мазеобразной консистенции. При смешивании водного раствора МЦ с указанными мазевыми основами образуются эмульсионные системы разных типов («масло/вода»). При этом тип образующейся эмульсии зависит от количества раствора МЦ, а также от наличия в составе основы эмульгаторов олеофильной природы: Т-2, воска, спермацета, холестерина и др. [24].

При сочетании с гелем МЦ водорастворимых лекарственных веществ, водных или водно-спиртовых жидкостей получают мази-растворы в виде прозрачных однородных масс. Из гидрофильных нерастворимых в воде веществ (стрептоцида, окиси цинка, основного нитрата висмута, окиси ртути) готовят суспензионные мази путем растирания твердого лекарственного вещества с равным количеством МЦ-геля и постепенным добавлением остального количества геля при постоянном растирании до однородности. Мази-суспензии из нерастворимых в воде гидрофобных веществ (серы, ксероформа) готовят путем предварительного растирания твердого вещества с равным количеством глицерина с последующим добавлением геля МЦ [31].

Для приготовления большинства суспензионных мазей - серы, оксида цинка, салициловой кислоты, солей ртути, ксероформа, амидохлорида ртути, окиси ртути, стрептоцида, норсульфазола и др. - наиболее подходящими являются 3% растворы МЦ [31].

Мази-эмульсии изготавливают путем постепенного добавления гидрофобных жидкостей (жирных и эфирных масел, бальзамов, смол и т.п.) к гелю МЦ и тщательного их перемешивания. Все гидрофобные жидкости, как правило, дают устойчивые однородные смеси с гелем МЦ при введении их в концентрации до 10%, а отдельные жидкости смешиваются и в более высоких концентрациях. Особенно устойчивые сочетания образуются с винилином (до 60%) и касторовым маслом. При более высоких концентрациях этих жидкостей (до 90%) получаются массы, расслаивающиеся через сутки, но однородность их восстанавливается при повторном перемешивании. Наименее устойчивые композиции дают эфирные масла: анисовое, лавандовое, лимонное.

Вообще устойчивые сочетания, как правило, наблюдаются при образовании эмульсий типа «масло/вода». При этом размеры образующихся капель гидрофобной жидкости составляют от 3 до 75 мкм. Для большинства суспензионных мазей (цинковая, серная, салициловая) в качестве основы лучше использовать 3% гель МЦ, а для мазей-растворов или эмульсий (с калия иодидом, ихтиолом) - 5% гель МЦ.

Описано приготовление мази комбинированного типа (мази Вишневского по видоизмененной прописи):

Ксероформ 3,0

Деготь 3,0

Раствор МЦ 5% - 94,0

Ксероформ растирают с равным количеством глицерина, как при изготовлении суспензионных мазей, а затем добавляют 5% раствор МЦ и деготь. Аналогичным образом поступают и при изготовлении мази Вилькинсона [24].

Таким образом, для приготовления гомогенных и эмульсионных мазей с ихтиолом, растворами борной и лимонной кислоты, эфедрина гидрохлоридом, этакридина лактатом, новокаином, гексаметилентетрамином и др. используют 5% раствор МЦ, а для мазей-суспензий - 2% раствор МЦ [31].

МЦ в количестве 1,2 и 1,4% входит в состав мазей «Цинкундан» и «Ундецин». Разработана паста бария сульфата для рентгеноскопии ЖКТ, содержащая в качестве стабилизатора МЦ [3].

Защитная паста «Невидимые перчатки» З.Б. Полонского имеет следующий состав:

Метилцеллюлоза 4,0

Глицерин 11,7

Белая глина 7,8

Тальк 7,8

Вода очищенная 68,7

% гель МЦ рекомендован в качестве основы для глазных мазей. Эти мази не вызывают местной реакции, не снижают остроты зрения, что наблюдается при применении мазей, приготовленных на вазелине [24].

Производные целлюлозы часто используют для приготовления электродных паст [31].

Основы для мазей с другими производными целлюлозы.

При исследовании линиментов стрептоцида при низких температурах оказалось, что в качестве структурообразователя из эфиров целлюлозы наиболее эффективно использование ОПМЦ. Линименты, изготовленные на ней, по внешнему виду однородные, сметанообразные, после размораживания их вид не меняется [24].

Во многих основах для мазей (мазь с актинолом и др.) ОПМЦ используют в сочетании с водными растворами глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля [31].

И. Мансурхановой с соавторами (1978) рекомендованы прописи новых основ для мазей, содержащих ВРАЦ (табл. №1).

Прописи мазевых основ.

Таблица №1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Компонент | Состав, мас. ч. | | |
|  | I | II | III |
| ВРАЦ, 6% раствор Парафин Вазелиновое масло Касторовое масло Вазелин | 20 40 40 - - | 20 40 - 40 - | 20 - - - 80 |

На указанных основах готовят мази с использованием серы, окиси цинка, фурацилина, калия иодида, новокаина. При приготовлении мазей лекарственные вещества растирают в ступке с 6% раствором ВРАЦ, затем подогревают на водяной бане (50-60°С) и постепенно добавляют касторовое и вазелиновое масло или вазелин до получения однородной массы. Мази с салициловой кислотой, приготовленные на основах I и II, приобретают розовое окрашивание через сутки после приготовления ввиду несовместимости основ с препаратами. Поэтому мазь с салициловой кислотой следует готовить на основе III. Эта мазь при хранении в течение 4 месяцев стабильна.

На основе волокон из ВРАЦ признано целесообразным изготавливать бактерицидные тампонажные материалы путем формования их из смеси с лекарственными веществами или путем непосредственного химического присоединения этих веществ [24].

.4 Изготовление таблеток и капсул

В числе вспомогательных веществ, используемых в производстве таблеток, синтетические полимеры с каждым днем занимают все более значительное место. Широко известны, например, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли (полиэтиленоксиды), ПВП, поливиниловый спирт и др.

Известна возможность применения эфиров целлюлозы и др. ВМС для покрытия таблеток, а также в качестве наполнителей, связывающих веществ и веществ, способствующих распадаемости таблеток.

Связывающие вещества в производстве таблеток

Многие известные синтетические полимеры могут быть использованы как связывающие средства в производстве таблеток. К ним относятся производные целлюлозы, ПВС, ПВП, ПЭО и др. Из производных целлюлозы изучена возможность применения водорастворимых эфиров целлюлозы - МЦ, Na-КМЦ, ОПМЦ, АЦ.

МЦ в количестве 0,3% от веса таблетки рекомендована в качестве связывающего средства в виде водного раствора для приготовления таблеток дитофена. для грануляции используют 1-5% растворы МЦ, а также пасту, содержащую до 30% МЦ.

МЦ в количестве 0,3% от веса таблетки рекомендована в качестве связывающего средства в виде водного раствора для приготовления таблеток дитофена. Для грануляции используют 1-5% растворы МЦ, а также пасту, содержащую до 30% МЦ.

Na-КМЦ может быть использована как связывающее средство в виде 8% растворов. Согласно исследованиям, проведенным в Харьковском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (ХНИХФИ), растворы Na-КМЦ имеют большую вязкость и большую способность к водопоглощению. В связи с тем, что после высушивания гранул, приготовленных с раствором Na-КМЦ, на их поверхности образуются волокна, ухудшающие сыпучесть таблеточной массы, необходимо добавление скользящих средств (2-3% талька). Таблетки имеют хороший внешний вид, прочность и распадаемость. При хранении не цементируются.

В качестве сухого связывающего для прямого прессования Na-КМЦ не может быть рекомендована, т.к. таблетки крошатся, мажутся и имеют плохой товарный вид.

Исследованиями на животных показано, что Na-КМЦ является нетоксичным веществом и при применении внутрь проявляет слабительное действие, сходное по активности с действием препаратов крушины ломкой и морской капусты. Механизм слабительного действия связан с набуханием коллоида, вследствие чего создается механическое возбуждение деятельности кишечника.

В качестве связывающего средства изучены четыре образца ОПМЦ, синтезированных в ХНИХФИ. Гели с концентрацией ОПМЦ более 3% представляют собой каучукоподобную массу. 3% гель ОПМЦ соответствует по консистенции 10% крахмальному клейстеру, но по связывающему действию более эффективен. Таблетки атофана, амидопирина и анальгина, приготовленные с использованием растворов ОПМЦ, отвечают всем требованиям ГФ СССР. Процесс прессования проходит без затруднений [3].

Эффективным связующим веществом, используемым в производстве таблеток, является АЦ. Однако нерастворимость в воде ограничивает ее применение. В этом отношении большие возможности представляет применение ВРАЦ. Показана возможность использования ВРАЦ в качестве полимера - носителя для лекарственных веществ с целью пролонгирования их действия.

При таблетировании веществ, легко гидролизующихся или разлагающихся под действием воды, ЭЦ применяют как связывающее вещество в виде 4-8% растворов в этиловом или изопропиловом спирте. Однако применять ЭЦ необходимо с осторожностью, т.к. она в значительной степени ухудшает распадаемость. В то же время использование ЭЦ позволяет получить таблетки надлежащей прочности в тех случаях, когда этого не удается достигнуть с помощью других гранулирующих агентов. Так, применение ЭЦ в виде 4% спиртового раствора позволило получит ядро таблеток нистатина, растворимых в кишечнике. ЭЦ также применяется в таблетках нистатина, выпускаемых фирмой США «Squibb», и в ряде других случаев.

ЭЦ разрешена для применения в технологии таблеток ГФ СССР X. Она разрешена комиссией по пищевым и лекарственным веществам США в качестве пищевой добавки и составной части лекарств. Согласно требованиям комиссии, для этих целей может быть использована ЭЦ, содержащая в молекуле не более 2-6 этоксигрупп на глюкозное звено.

ЭЦ способна маскировать неприятный вкус таблеток, предназначенных для рассасывания в ротовой полости. Использование в таблетках леворина в качестве гранулирующего агента 4% спиртового раствора ЭЦ позволяет придать им лучшие вкусовые качества по сравнению с таблетками, изготовленными с применением сахарного сиропа [24].

Имеются данные сравнительного изучения эффективности таких связывающих веществ, как крахмального клейстера, растворов желатина, декстрина, карбоксиметилцеллюлозы, ОПМЦ, МЦ, Na-КМЦ в 5% концентрации. Исследования показали, что эффективность связывающего средства зависит не только от его концентрации и вязкости, но и от величины макромолекулы высокомолекулярных соединений.

При небольшой разнице в вязкости растворов одинаковой концентрации производные целлюлозы со степенью полимеризации 450-500 и полимерные вещества с молекулярным весом 50000 имеют лучшие связывающие свойства, чем УАП (ультраамилопектин) с молекулярным весом 242. На основании проведенных исследований авторы рекомендуют эффективные склеивающие вещества применять для веществ с плохой прессуемостью, а менее эффективные - для грануляции тонкодисперсных хорошо прессуемых порошков для улучшения сыпучести и дозирования таблеточной массы. Это дает возможность получать таблетки с хорошей прочностью и распадаемостью при оптимальном соотношении связывающих и разрыхляющих веществ.

Интересна другая область пименения ЭЦ в качестве основного матрицеобразующего компонента для получения скелетных таблеток пролонгированного действия, предложенное в 1978 г Селезневым Е.Ф. Речь идет о лекарственной форме, способной за счет непрерывного высвобождения длительно компенсировать элиминируемое количество препарата и исключить при этом высокие «пиковые» концентрации, являющиеся источником токсических реакций у больных. Кинетика высвобождения препарата из скелетных депо-таблеток практически не зависит от рН среды, электролитов, пепсина и панкреатина, желчи, объема и интенсивности конвекции элюирующей жидкости. Указанное свойство особенно желательно для получения одинакового пролонгированного действия у разных больных.

Однократный прием разработанных таблеток в условиях стационара позволяет создать бактериостатическую концентрацию активного гидразида изоникотиновой кислоты в крови больных туберкулезом легких на протяжении суток [3].

Разрыхляющие вещества или вещества, способствующие распадаемости.

Из синтетических полимеров, созданных в нашей стране и обладающих разрыхляющим действием, следует отметить КМЦ. Эффективность КМЦ как разрыхляющего средства исследовано на примере плохо распадавшихся таблеток атофана. Установлено, что хорошим разрыхлителем для таблеток атофана является смесь крахмала с КМЦ в соотношении 10:1. Эффективность разрыхляющего действия смеси крахмала с КМЦ основана на объединенном механизме действия капиллярообразующего вещества (крахмал) и набухающего (КМЦ). За счет крахмала в таблетке создается микрокапиллярная структура, по которой вода проникает в таблетку. Частицы же КМЦ при контакте с водой набухают, разъединяя спрессованные частицы веществ.

Таблетки из гидрофобных лекарственных веществ обычно имеют неудовлетворительную распадаемость, что обусловлено плохой смачиваемостью и водопроницаемостью капиллярной системы таблеток [3].

Вещества, используемые для покрытия таблеток и капсул оболочками.

Как показал опыт применения таблеток, последние подвергаются разным неблагоприятным воздействиям, начиная с момента их получения и кончая распадением или растворением в ЖКТ. Это механическое воздействие при упаковке, транспортировке, хранении и использовании, воздействие воздуха, влаги, света и др. факторов. Механическое воздействие на таблетки приводит к нарушению их целостности. Воздействие окружающей среды является причиной возникновения химических изменений, в результате которых снижается количество действующих веществ, а сами таблетки темнеют или покрываются пятнами. Кроме того, при приеме таблетки часто неблагоприятно влияют на отдельные органы или субъективные ощущения больного. Так, некоторые лекарственные вещества, содержащиеся в таблетках (сарколизин, пептоксил, допан, брупеомицин, ацетилсалициловая кислота и др.), в ряде случаев вызывают тошноту, рвоту, раздражают слизистую оболочку пищевода или желудка. Ряд лекарственных веществ, особенно антибиотики (нистатин, леворин), ферменты (пепсин, панкреатин) и некоторые гормоны, могут разрушаться и инактивироваться при взаимодействии с желудочным соком. Все это привело к мысли нанесения на поверхность таблеток покрытий, которые смогли бы защитить их от влияния внешних факторов и устранить раздражающее воздействие лекарственных веществ на пищеварительный тракт.

Термин «покрытие» имеет двоякий смысл: им обозначают как саму оболочку, так и процесс ее нанесения ее на таблетку. Покрытие таблеток оболочками преследует следующие цели:

) защиту таблетки от механических воздействий (удары, истирания и т.д.);

) защиту от воздействия окружающей среды (свет, влага, кислород и углекислота воздуха);

) маскировку неприятного вкуса или запаха, содержащегося в таблетке лекарственного вещества;

) защиту от пачкающих свойств таблеток (активированный уголь);

) защиту содержащегося в таблетке лекарственного вещества о т кислой реакции желудочного сока;

) защиту слизистой пищевода и желудка от раздражающего действия ЛВ;

) локализацию действия ЛВ в определенном отделе ЖКТ;

) предотвращение нарушений процессов пищеварения в желудке, возможных при нейтрализации желудочного сока ЛВ основного характера;

) пролонгирование терапевтического действия вещества.

Иногда в состав оболочки вводят красящие вещества. Это делают для придания таблеткам с оболочкой лучшего внешнего вида или для обозначения терапевтической группы содержащегося в них ЛВ [1].

Таблеточные покрытия в зависимости от их состава и способа нанесения разделяют на:

дражированные;

пленочные (ЭЦ, АФЦ, Na-КМЦ, ОПМЦ, пропилцеллюлоза, оксиэтилцеллюлоза, диэтиламинометилцеллюлоза);

прессованные (АФЦ, МФЦ).

Дражированное покрытие (от франц. dragee - нанесение сахарной оболочки) - наиболее старый тип таблеточных оболочек, применяемый с начала XX века. В настоящее время в связи с быстрым развитием технологии пленочных и прессованных покрытий удельный вес дражированных в общем количестве таблеток, покрытых оболочками, постепенно уменьшается. Для предотвращения увлажнения таблетки при сахарном дражировании предварительно наносят водонерастворимые пленочные покрытия (ЭЦ) [2].

Пленочные покрытия - тонкая 0,05-0,02 мм оболочка, образующаяся на таблетке после высыхания нанесенного на ее поверхность раствора пленкообразующего вещества [1].

Способы нанесения пленочных покрытий на таблетки:

) погружение в раствор пленкообразующего вещества;

) наслаивание в дражировальном котле;

) опрыскивание в псевдоожиженном слое.

Первый способ основан на погружении таблеток поочередно то одной, то другой стороной в раствор. Таблетки с помощью вакуума фиксируют на металлическом перфорированном листе специальной машины, производительность которой составляет 5000-8000 покрытых таблеток в час. Этот способ достаточно сложен и пригоден лишь для нанесения на таблетки вязких, но не слишком клейких растворов. В настоящее время в связи с недостаточно высокой производительностью применяется редко. Наиболее широко используется способ нанесения пленочных оболочек в дражировальном котле. Он недорог, применим для растворов практически любой вязкости, высокопроизводителен. Сущность способа заключается в том, что около отверстия котла устанавливается опрыскиватель, с помощью которого вещества, входящие в состав покрытия в виде раствора в легко летучем органическом растворителе, распыляются на вращающуюся массу таблеток [1; 19].

В качестве пленкообразователей для таблеток применяются в основном 3 группы веществ:

) растворимые в желудочном соке (АЦ, ОПМЦ, диэтиламинометилцеллюлоза и др.);

) нерастворимые в воде и желудочном соке, но растворимые в кишечных жидкостях (кишечные покрытия);

) нерастворимые покрытия [19].

Покрытия, растворимые в желудочном соке:

Растворяющиеся под воздействием кислот и ферментов желудочного сока покрытия наносят на таблетки с целью их защиты от атмосферных воздействий, в основном от влаги. Такие пленки (толщиной 0,06-0,1 мм) достаточно надежно противостоят воздействию влаги, обеспечивая в то же время их распадаемость в желудке в течение 10-20 мин. К пленкообразователям этой группы относятся следующие вещества: АЦ, ОПМЦ, диэтил- и бензиаминометилцеллюлоза, алкилпроизводные аминоацетилцеллюлозы и др. Таблетки покрывают растворами указанных веществ в органических растворителях - этиловом или изопропиловом спирте или ацетоне.

Наибольшее применение начинает получать ОПМЦ благодаря ее растворимости и легкой окрашиваемости, не говоря о том, что пленка при этом имеет хороший внешний вид. Сравнительное исследование защитных покрытий для таблеток на основе различных эфиров целлюлозы (АФЦ, АЦ, МЦ, ЭЦ, КМЦ, Na-КМЦ, ОПМЦ) показало, что для получения желудочнорастворимых покрытий лучшим является ОПМЦ. В ней сочетается растворимость в воде с растворимостью в органических растворителях и образуется более равномерная эластичная глянцевая пленка по сравнению с другими водорастворимыми эфирами целлюлозы.

Однако значение паропроницаемости пленки ОПМЦ значительно выше, чем значение паропроницаемости пленок ЭЦ и АФЦ. Пленки из смеси ОПМЦ и АФЦ менее проницаемы для водяных паров, чем пленки из одной ОПМЦ. Для повышения влагостойкости покрытий из ОПМЦ в пленкообразующий раствор вводят водонерастворимые полимеры - ЭЦ, АФЦ и дистеарата сахарозы. Предложено несколько составов пленочного желудочнорастворимого покрытия на основе смеси ОПМЦ,АФЦ и ЭЦ.

Состав №1:

ОПМЦ 3,0

АФЦ 1,0-1,3

Спирт-хлороформ 1:4 до 100 мл

Состав №2:

ОПМЦ 3,0

ЭЦ 0,8 -1,4

Спирт- хлороформ 1:1 до 100 мл

Состав №3:

ОПМЦ 3,0

АФЦ 0,5

ЭЦ 0,5

Спирт- хлороформ 1:1 до 100 мл

Покрытие составляет 3 % то массы таблетки и лишь на 1-2 мин задерживает время распадаемости. Добавление ОПМЦ несколько повышает твердость пленки, практически не снижая ее эластичности. Вводить пластификатор в данном случае нет необходимости. Оптимальным соотношением ОПМЦ и АФЦ, обеспечивающим растворимость оболочки в искусственном желудочном соке, является соотношение 1:4. В растворителе должно содержаться 80-40% хлороформа.

В состав рабочего раствора можно вводить пигменты (двуокись титана), красители (тропеолин, азорубин и др.), корригенты вкуса и запаха (сахарин, ванилин) и др. Предложены следующие составы пленкообразующих растворов:

Состав №1:

ОПМЦ 3,0

Вода очищенная 13,2 мл

Спирт этиловый 60 мл

Метиленхлорид 66,6 мл

Краситель 0,2

Белый пигмент 1,0

Состав №2:

ОПМЦ 3,0

Спирт- хлороформ 1:1 100 мл

Краситель 0,2

Белый пигмент 0,6-0,8

Защитные пленочные покрытия на основе ОПМЦ значительно повышают прочность таблеток, практически не увеличивая времени распадаемости в желудке (1-2 мин) [3].

Кишечнорастворимые покрытия защищают ЛВ, содержащееся в таблетке от кислой реакции желудочного сока, предохраняют слизистую оболочку желудка от раздражающего действия некоторых лекарств, локализуют ЛВ в кишечнике, пролонгируя в определенной степени его действие. Кишечнорастворимые покрытия обладают также более выраженным, чем у перечисленных выше групп покрытий, влагозащитным свойством.

Процесс растворения энтеросолюбильных оболочек в организме обусловлен воздействием на них комплекса солей, ферментов и различных салюбилизирующих веществ, содержащихся в кишечном соке. Оболочки, растворимые в кишечнике, являются наиболее распространенным видом пленочных покрытий.

Для кишечных покрытий обычно употребляют высокомолекулярные соединения со свойствами полиэлектролитов и большим числом карбоксильных групп, растворимые в органических растворителях, после испарения которых образуется нерастворимая в воде цельная эластичная оболочка. Карбоксильные группы в кислой среде не диссоциируют и в связи с этим не подвергаются гидролизу. В нейтральной или щелочной среде они диссоциируют, образуя растворимые соли, в результате чего в этих местах молекул образуется большое количество микроскопических пор, через которые кишечный сок проникает внутрь таблетки. Благодаря этому оболочка таблетки разрывается и ЛВ переходит в кишечник [19].

Из синтетических полимеров для создания кишечнорастворимых оболочек используют ряд производных целлюлозы, в состав которых введены кислотные или эфирные группировки.

Наибольшее распространение получили АФЦ и МФЦ. В качестве пластификаторов для оболочек из АФЦ и МФЦ используют дибутил- и диэтилфталат, пропиленгликоль, твин-80, касторовое масло и др. В кислом содержимом желудка толщина покрытия устойчива в течение 2 ч, хотя пленка очень тонкая (не более 60 мкм).

Для создания кислотоустойчивых оболочек таблеток, гранул или капсул обычно применяют 5-15% растворы АФЦ в ацетоне или его смеси с метиленхлоридом 1:3. При этом АФЦ сначала растворяют в ацетоне, затем к раствору добавляют пластификатор (диметилфталат, диэтилфталат ди- и триацетин, дибутилтартрат), после чего разбавляют метиленхлоридом. Прочность оболочек из АФЦ в значительной степени зависит от степени полимеризации (молекулярной массы) и вязкости концентрированных растворов АФЦ. С уменьшением степени полимеризации АФЦ с 340 до 170 наблюдается некоторое снижение прочности пленочного покрытия. Из АФЦ со степенью полимеризации 70-120, хотя и можно получить пленочное покрытие, однако оно обладает настолько низкой прочностью, что пленка после высушивания разрушается от минимальных нагрузок.

В последние годы АФЦ начинают широко применять в качестве кислотоустойчивого растворяющегося в кишечнике пленочного покрытия для многих препаратов кишечного действия, особенно для бактерийных и вирусных препаратов. Установлено, что покрытие, составленное по типу многих зарубежных прописей (АФЦ - 50 г, полиэтиленгликоль 4000 - 150 г, касторовое масло - 2,5 г, твин-80 - 30 г, пчелиный воск - 10 г, натрия лаурилсульфат - 0,5 г), при использовании в качестве растворителя ацетона (50%), хлороформа (45%) и 95% этилового спирта (5%) удобно в работе, хорошо распределяется по поверхности, быстро сохнет, что объясняется наличием поверхностно-активных веществ - твина-80 и натрия лаурилсульфата.

В Ленинградском химико-фармацевтическом институте исследована возможность получения энтеросолюбильных оболочек из АФЦ методом дражирования и пульверизации. В качестве основы для нанесения оболочки были использованы двояковыпуклые таблетки лактозы. Рекомендовано использовать 5-8% растворы АФЦ в смеси спирта с ацетоном (1:1) при сочетании с опудриванием тальком и сахарной пудрой для покрытия таблеток методом дражирования или 3-5% спирто-ацетоновые растворы для нанесения оболочки пульверизацией. Пластификатором служил твин-80 (1,5%).

Удовлетворительные свойства по растворимости полимера, вязкости и летучести имели также растворы, приготовленные по двум прописям:

Состав №1:

АФЦ 5%

Спирт этиловый 28,2%

Ацетон 65,8%

Дибутилфталат 1%

Состав №2:

АФЦ 5%

Спирт этиловый 9,4%

Хлороформ 84,6%

Дибутилфталат 1%

В этих прописях спирт играет роль вещества, образующего с полимером растворимые сольваты, а дибутилфталат - роль пластификатора, придающего пленочному покрытию эластичность.

Указанные растворы использовали для покрытия таблеток «Лобесил» и сухого дизентерийного бактериофага в качестве 3% от массы таблеток. Испытание оболочек in vitro показали, что таблетки с пленочными покрытиями оказались неизменными в искусственном желудочном соке в течение 3 ч наблюдения и распадались в искусственном кишечном соке в течение не более 15 мин. Эти данные подтвердили в опытах in vivo методом рентгенографического исследования.

Исследовалось влияние пластификаторов (дибутилфталат, твин-80, вазелиновое и касторовое масла) на качество 5% растворов АФЦ в спирте-дихлорэтане 1:1, а также на качество пленок. Показано, что лучшим по совместимости с раствором и уменьшению вязкости последнего является дибутилфталат. Твин-80 и вазелиновое масло в количестве больше 1,25%, касторовое масло в количестве свыше 0,625% несовместимы с 5% раствором АФЦ. Лучшие пленки получены из растворов АФЦ, пластифицированных дибутилфталатом. Добавление дибутилфталата обеспечивает необходимую эластичность покрытия, сохраняя достаточную прочность последнего. Покрытия, пластифицированные дибутилфталатом (2,5%) в растворе, в большей степени препятствуют диффузии веществ из таблетки, чем не пластифицированные покрытия.

Т.о., был предложен следующий состав пленкообразующей системы:

Пленкообразователь (АФЦ) 5,0-8,0

Пластификатор (дибутилфталат, твин-80 или вазелиновое масло) 1,0-2,5

Касторовое масло 0,5-0,625

Белый пигмент 1,0-1,6

Краситель 0,15-0,25

Растворитель (спирт-хлороформ 1:4; спирт-ацетон 1:4; спирт-хлорэтан 3:2) до 100 мл

Белый пигмент и краситель вводят в раствор, если необходимо получить непрозрачные и окрашенные покрытия.

По растворимости АФЦ в смесях органических растворителей, искусственном кишечном соке и устойчивости в искусственном желудочном соке установлены оптимальные пределы содержания и соотношения замещенных групп в полимере (17-22% ацетильных групп, 30-32% фталильных).

Полимерные оболочки из АФЦ и ее аммонийной соли (NH4 - АФЦ) наносили на таблетки с целью устранения побочного действия и непереносимости препаратов (ПАСК, тубазид), исключения инактивации желудочным соком (ПАСК, стрептомицин), пролонгирования действия и устранения неприятного вкуса (ПАСК). В результате проведенных исследований было установлено:

) таблетки ПАСК, защищенные оболочкой из АФЦ, полностью сохраняют свои антимикробные свойства на протяжении 2 лет, в то время как срок годности обычной ПАСК - 1,5 года;

) сроки растворения кишечнорастворимых оболочек зависит от рН среды. Оболочка из АФЦ в искусственном желудочном соке (рН=1,2) распадается более чем за 3 ч 20 мин, а в кишечном соке (рН=7,4) - за 20 мин, в то время как оболочка из NH4 - АФЦ в искусственном желудочном соке распадается за 3 ч, а в кишечном -за 15 мин.

) с помощью рентгенологического метода в клинике и в опытах на кроликах и собаках доказана распадаемость таблеток, защищенных АФЦ, в тонкой кишке. В таблетки в качестве рентгеноконтрастного вещества был введен бария сульфат;

) по предварительным данным таблетки ПАСК, защищенные пленкой их АФЦ, хорошо переносятся больными туберкулезом, для которых ранее этот препарат был противопоказхан из-за выраженных побочных явлений;

) оболочки из NH4 - АФЦ более проницаемы для жидкостей, чем оболочки из АФЦ, что приводит к постепенному вымыванию растворимых препаратов, заключенных в эту оболочку.

Для получения кишечнорастворимых покрытий используют также метилфтали целлюлозу (МФЦ). В нашей стране метод ее синтеза разработан во ХНИХФИ и там же разработаны составы пленкообразующих растворов с МФЦ и технология нанесения кишечнорастворимого пленочного покрытия. На основе разработанной технологии получены таблетки теофиллина, дизентерийного и брюшного бактериофагов [3; 24].

Нерастворимые покрытия. Основное назначение покрытий данного типа - защита таблетки от механических повреждений и воздействия атмосферной влаги, устранения неприятного запаха и вкуса ЛВ, пролонгирования его действия.

Нерастворимые пленки получают с помощью некоторых эфиров целлюлозы в частности ЭЦ и АЦ, которые наносят на таблетки в виде раствора в этаноле, ацетоне, этилацетате, хлороформе, толуоле, метиленхлориде, изопропиловом спирте. Для увеличения прочности и эластичности оболочек в их состав добавляют уретан, мочевину, лимонную кислоту, воски, гидрогенезированное касторовое масло. Нерастворимая пленка из ЭЦ более прочна и эластична, чем из АЦ, лучше удерживает красители. Механизм освобождения ЛВ из таблетки с нерастворимым покрытием заключается в диффузии через поры оболочки [2].

Рекомендовано наносить защитную пленочную оболочку путем разбрызгивания раствора ЭЦ во вращающемся дражировочном котле.

Растворителями являются 95% этиловый спирт или смесь толуол- спирт (8:2). Водоустойчивость получаемых оболочек увеличена путем модификации с помощью твина-80 и полиэтиленоксида. Для сокращения времени распадаемости в этилцеллюлозную оболочку необходимо вводить один из исследованных модификаторов: 15% твина-80 (при толщине оболочки не более 11 мкм), 25% ПЭО (при толщине оболочки не более 13мкм) или 50% ПВП (при толщине оболочки 14 мкм).

Наименьшей паропроницаемостью и водопроницаемостью обладают пленки, содержащие 15% твина-80 или ПЭО. Наибольшую паро- и водопроницаемость имеют этилцеллюлозные пленки, модифицированные ПВП. Разработанные составы были применены для покрытия поливитаминных таблеток (для предохранения от отсыревания), таблеток антибиотиков (для маскировки неприятного вкуса и запаха),таблеток с гидролабильными витаминами А, В, В6,В15, С (для предотвращения увлажнения при сахарном дражировании [19].

Прессованные покрытия. Покрытия с такими материалами, как АФЦ и МФЦ, наносят методом напрессовывания. По разработанной технологии получены кишечнорастворимые таблетки ацетилсалициловой кислоты, натрия салицилата, парааминосалицилата и нафтамона.

На основе двух полимерных материалов - АФЦ и МФЦ - разработана технология получения таблеток хлорида калия и ацетилсалициловой кислоты с сухим кишечнорастворимым покрытием. Покрытия наносят напрессовыванием гранулятов покрытий на таблетки лекарственных веществ. Предложены 4 прописи гранулятов для сухих кишечнорастворимых покрытий.

Состав №1:

АФЦ 30%

Лактоза 53%

Стеариновая кислота 5%

Желатин 10%

Крахмал 2%

Состав №2:

МФЦ 28%

Лактоза 55%

Стеариновая кислота 5%

Желатин 10%

Крахмал 2%

Для приготовления гранулятов смесь АФЦ (или МФЦ) с лактозой и стеариновой кислотой увлажняют 25% раствором желатина (40% к весу порошков), в котором был предварительно суспендирован крахмал. Увлажняющий раствор применяли охлажденным до 40-45 °С. Влажную массу перемешивали, гранулировали через сито с отверстиями диаметром 0,5 мм и сушили при 35-38 °С в сушильном шкафу в течение 5 ч. Сухой гранулят после просеивания через то же сито был использован для покрытия.

Состав №3:

АФЦ 35%

Лактоза 50%

Стеариновая кислота 5%

Тальк 1%

Воск 6%

Крахмал 3%

Состав №4:

МФЦ 32%

Лактоза 53%

Стеариновая кислота 5%

Тальк 1%

Воск 6%

Крахмал 3%

Приготовление гранулятов по этим прописям было аналогичным. Гранулирующей жидкостью является крахмальный клейстер, содержащий расплав воска. Перед применением ее охлаждали до 60 °С [3].

Покрытия напрессовывали на предварительно полученные ядра-таблетки, содержавшие ЛВ, на таблеточной машине. Прописи покрытий являются типовыми для таблеток, в которых содержатся раздражающие слизистую оболочку желудка или разрушающиеся в среде желудка лекарственные вещества.

Благодаря хорошей связывающей способности, ОПМЦ используют и для получения сухого гранулята растворимого в желудке покрытия, наносимого на таблетки методом напрессовывания.

Состав:

ОПМЦ 0,4%

Лактоза 98,6%

Кальция стеарат или кислота стеариновая 1%

Эфиры целлюлозы, такие как МЦ, КМЦ, Na-КМЦ, АФЦ, могут быть использованы также в качестве барьерных слоев (прокладок) при прессовании лекарств, представляющих физико-химические несовместимости [2].

Капсулы.

Большое разнообразие препаратов в форме капсул, различие физико-химических характеристик инкапсулируемых веществ требует достаточно широкого разнообразия в подходах к созданию препаратов в этой ЛФ.

Для получения оболочек капсул применяют пленкообразующие высокомолекулярные вещества, способные давать эластичные пленки, характеризующиеся определенной механической прочностью. Такими материалами могут являться казеин, зеин, простые и сложные эфиры целлюлозы и некоторые синтетические полимеры (например, сополимер метакриламида и метакриловой кислоты и др.). Однако, широкого практического применения для фармацевтических капсул эти вещества не нашли, и поэтому до настоящего времени фармацевтическая промышленность пользуется преимущественно желатиновыми капсулами.

Из производных целлюлозы преимущественно используются: МКЦ, ОПМЦ, МЦ, АФЦ и др.

МКЦ чаще всего применяется в качестве наполнителя (или разбавителя), т.е. придает массе для наполнения капсул необходимый оптимальный объем, плотность необходимую сыпучесть, а, кроме того, позволяет замедлить процесс всасывания, что важно для пролонгирования действия препарата.

Все большее распространение а последние годы находят капсулы с заданными свойствами по высвобождению действующего вещества - это кишечнорастворимые капсулы ( с высвобождением лекарственной субстанции в кишечнике) и так называемые капсулы-ретард ( с пролонгированным высвобождением).

Получение кишечнорастворимых капсул может осуществляться несколькими способами:

§ введение так называемых отвердителей в состав массы для получения оболочки капсул. В этом качестве могут применяться некоторые альдегиды, альгинат натрия, и др. вещества. Метод не получил широкого распространения;

§ обработка оболочек готовых и заполненных капсул определенными веществами для придания ей большей твердости (например, формальдегидом) с целью продления времени распадаемости капсулы, чтобы она успела попасть в тонкий кишечник неповрежденной. Этот метод в настоящее время также практически не применяется из-за своей нерациональности и небезопасности для производственного персонала;

§ нанесение пленочных покрытий на готовую и заполненную капсулу. Для покрытия капсул используют специальные составы, основными компонентами которых чаще всего являются шеллак, производные целлюлозы, полиметакрилаты, сополимеры (стирола и малеиновой кислоты, винилацетата и капроновой кислоты и др.), природные воски, альгинат натрия и др.;

§ придание кишечнорастворимых свойств самому наполнителю - кишечнорастворимые пленочные покрытия наносятся непосредственно на гранулы, пеллеты или микрокапсулы. Наряду с предыдущим, этот метод на сегодняшний день наиболее употреюим в производстве кишечнорастворимых препаратов в форме капсул.

Для получения кислотоустойчивых желатиновых капсул, твердые желатиновые капсулы обрабатывали 5% раствором АФЦ в смеси ацетона со спиртом (3:1). Полученные капсулы отвечали всем требованиям ГФ, предъявляемым к энтеросолюбильным препаратам [32].

В Львовском медицинском институте и на Львовском химико-фармацевтическом заводе разработан другой метод хранения химической модификации желатина. Желатин в водной среде с рН<4,7 диссоциирует с образованием поликатионов. Если туда добавить высокомолекулярное соединение, диссоциирующее на полианионы, то образуется комплекс, растворимый только при рН>4,7. В качестве высокомолекулярного соединения авторы применили аммиачную соль АФЦ. Капсулы готовили капельным методом. АФЦ растворяли в воде, подщелоченной аммиаком, и смешивали с набухшим желатином. Далее добавляли глицерин, консерванты, массу перемешивали и выдерживали при 50°С до полного удаления пузырьков. Установлено, что растворы желатина, содержащие 15-30% АФЦ в виде аммонийной соли, могут быть использованы для получения энтеросолюбильных желатиновых капсул капельным методом. Капельный метод позволяет изготовить круглые капсулы различного объема с одновременной фасовкой в них жидких лекарственных веществ и запайкой. На лабораторной установке для капельного изготовления капсул получены кишечнорастворимые капсулы с содержанием по 0,5 г 20% взвеси левомицетина в персиковом масле.

Для придания пролонгированных свойств капсулированным препаратам используют технологические приемы введения специальных ингредиентов в состав наполнителя для капсул. Обычно применяют комбинации веществ, препятствующих быстрому высвобождению действующих компонентов лекарственной формы, среди которых наиболее употребимы индифферентные для организма человека акриловые полимеры (Eudragit нескольких марок), производные целлюлозы (МКЦ, ОПМЦ, МЦ и др.), некоторые другие вещества.

все вышеуказанное разнообразие в подходах для создания композиций желатиновых капсул и технологии их получения необходимо учитывать при разработке лекарственных препаратов в форме желатиновых капсул [3].

.5 Бактерицидные жидкости

Эти жидкости предложены сотрудниками фармацевтического факультета Витебского медицинского института и Ленинградского химико-фармацевтического института в качестве бактерицидных жидкостей, образующих смываемую (с Na-КМЦ) и не смываемую (с ЭЦ) водой пленки (табл. №2).

Прописи бактерицидных жидкостей с эфирами целлюлозы.

Таблица №2

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Наименование компонентов | Прописи с Na-КМЦ | | Прописи с ЭЦ | |
|  | I | II | I | II |
| Na-КМЦ ЭЦ Левомицетин Фурацилин Касторовое масло Спирт этиловый 95% Эфир медицинский Вода очищенная | 6,0 - 5,0 - - 50,0 - 50,0 | 9,0 - - 0,1 - 75,0 - 75,0 | - 5,0 5,0 - 1,0 50,0 50,0 - | - 7,5 - 0,1 1,5 75,0 75,0 - |

При изготовлении прописей с Na-КМЦ левомицетин и фурацилин растворяют в спирте. Затем спиртовой раствор добавляют к водному раствору Na-КМЦ, постепенно помешивая, чтобы не осадит полимер. При этом незначительное количество фурацилина остается в виде суспензии.

Левомицетин и фурацилин при изготовлении прописей с ЭЦ также сначала растворяют в спирте. Затем к раствору добавляют 1% касторового масла (для увеличения эластичности пленки), эфир и ЭЦ. Порошок ЭЦ для более быстрого растворения тщательно распределяют в жидкости путем перемешивания. Пленка не смывается в течение 2 суток при применении воды с мылом.

Полимеры (Na-КМЦ и ЭЦ) не снижают антибактериальной активности левомицетина и фурацилина как в свежеприготовленных растворах, так и в хранившихся в течение 2 мес при комнатной температуре по отношению к различным микроорганизмам (стафилококки, стрептококки, синегнойная палочка). После нанесения жидкостей на кожу, а также после двухдневного нахождения их на коже раздражающего действия не наблюдается.

Бактерицидные жидкости рекомендованы для применения при лечении порезов и других небольших повреждений кожи [3; 24].

.6 Пленкообразующие аэрозоли

Значительное место среди аэрозолей принадлежит пленкообразующим составам, широко применяемым при оказании доврачебной помощи в быту и на производстве при обработке микротравм с целью профилактики пиодермии, в хирургической клинике - для покрытия операционных швов и подготовки операционного поля, в дерматологической практике - при амбулаторном лечении кожных заболеваний.

Пленкообразующие аэрозоли, или как их еще называют «аэрозоли-повязки» или «хирургический клей», представляют собой составы, при распылении которых на поверхности образуется плотно прилипающее и плотно прилегающее к коже, быстро высыхающее, непроницаемое для микроорганизмов и пыли покрытие (пленка).

Первые сообщения в печати о медицинском применении современных пленкообразующих аэрозолей были посвящены изучению «Аэропласта» - состава, содержащего поливинилхлоридацетат. При образовании пузырей и их увеличении поливинилхлоридацетатная пленка часто трескается, пропуская бактериальную флору. Отмечалась также недостаточная адгезия и эластичность пленки, недостаточно полная защита кожи.

Применение в медицине пленкообразующих аэрозолей на основе производных целлюлозы позволило улучшить качество пленочных покрытий.

В аэрозольном баллоне в смеси с пропеллентом находится раствор или суспензия полимера в растворителе, пластификатор для создания эластичности и гибкой пленки, а также могут быть включены различные медикаменты в виде раствора или суспензии.

Например, ЭЦ (марки ЛК-50) входит в состав препарата «Неотизоль» в аэрозольной упаковке, применяемого в качестве наружного лекарственного средства. Таким образом, ЭЦ хорошо сочетается с антибиотиками и другими веществами. Состав на один баллон:

Неомицина сульфат 0,0625

ЭЦ 2,0

Масло касторовое 2,0

Спирт этиловый (96,5%) 22,67

Хладоны 11:12 (50:50) до 80,0

Скорость высыхания пленки зависит от напыляемого на кожу состава. Составы из органических растворителей высыхают за срок от 30 сек до 5 мин, а из водных - до 15 мин с образованием пленки толщиной от 10 до 200 мкм.

Известно большое количество пленкообразующих аэрозолей на основе полиметакрилатов, сополимеров винилпирролидона с винилацетатом, ацетобутирата целлюлозы, выпускаемых за рубежом миллионами единиц.

Составы, представляющие собой раствор натуральной или искусственной смолы в легколетучем органическом растворителе, были известны под названием хирургических клеев. С изобретением аэрозольной упаковки выпуск хирургических клеев в аэрозольных баллонах значительно увеличился и имеет тенденцию к дальнейшему росту.

Причиной роста послужили несомненное удобство нового вида упаковки, а также возросшая потребность в этой лекарственной форме в настоящее время.

Большой проблемой современности являются незначительные повреждения кожи, как дома, так и на производстве. В угольной промышленности, на железнодорожном транспорте число осложненных инфекцией микротравм достигает 25-50%. Причина осложнений кроется в запоздалом обращении за медицинской помощью. При взрывах 65-85% всех повреждений составляют ожоги. Быстрое и правильное оказание помощи при массовых ожоговых травмах едва ли осуществимо старым, всюду признанным методом- наложением ватно-марлевой повязки.

Отмечен положительный результат применения пленкообразующих аэрозолей при гинекологических операциях и в акушерстве, отоларингологии, педиатрии, дерматологической практике, ветеринарии. При лечении кожных заболеваний отмечено большее по сравнению с другими лекарственными формами удобство применения и в некоторых случаях сокращение сроков лечения.

Противопоказаны аэрозольные пленкообразующие составы при сочащихся, мокнущих, осложненных инфекцией повреждениях кожи, гранулирующих ранах вследствие некоторого затруднения газообмена, создаваемого пленкой. Иногда нанесение таких аэрозолей на обширную поврежденную поверхность, или на раны, особенно при ожогах II и III степени без предварительной анестезии, вызывает боль, что обусловлено присутствием органических растворителей [25].

Вместе с тем большим преимуществом аэрозольного способа оказания первой помощи при ожогах является оперативность - возможность оказания такой помощи в любых условиях лицами без специальной медицинской подготовки, а также экономия времени, медикаментов, перевязочного материала (по сравнению с наложением обычной ватно-марлевой повязки).

Положительные стороны пленкообразующих аэрозолей:

удобство применения;

возможность оказания первой помощи лицами без специальной медицинской подготовки;

изоляция поврежденного участка от возможного инфицирования;

к поврежденной поверхности, закрытой пленкой, не прилипают ткани одежды пострадавшего;

в ряде случаев заживление ран под пленкой происходит быстрее;

образование рубцов более плоских и эластичных на ранах, заживающих под пленками, меньше деформирующих поверхность кожи;

экономия времени, необходимого для обработки одного больного;

облегчение ухода за пострадавшими, обеспечение удобства наблюдения за раной;

возможность фиксации перевязочным аэрозолем марлевых салфеток и кожного лоскута при пересадке кожи [31; 33].

Заключение

Производные целлюлозы широко используются:

в качестве основ для мазей;

как стабилизаторы суспензий и эмульсий;

для пролонгирования действия лекарственных веществ в каплях в нос, глазных каплях за счет увеличения вязкости растворов и, следовательно, увеличения длительности контакта лекарственного вещества со слизистой оболочкой;

в технологии изготовления лекарственных пленок как формообразующее вещество, за счет способности образования высококачественных пленок при высыхании и дальнейшем их растворении и равномерном распределении во время контакта со слизистой оболочкой;

в технологии таблеток в качестве пленкообразователей, связывающих или разрыхляющих веществ, в зависимости от физико-химических свойств конкретного эфира целлюлозы и специфики изготовления ЛФ;

при изготовлении капсул входят в состав наполнителя капсулы или в состав пленочного покрытия, наносимого на готовую и заполненную капсулу (или на гранулы и микрокапсулы);

в составе бактерицидных жидкостей и аэрозолей как пленкообразующие вещества.

Посредством использования эфиров целлюлозы в технологии таблеток создаются кишечнорастворимые, желудочнорастворимые покрытия, с помощью которых можно локализовать всасывание и действие ЛВ, избежать разрушительного действия рН среды и ферментов на ЛВ и отрицательного воздействия ЛВ на слизистую оболочку ЖКТ. Пленкообразующие аэрозоли позволяют быстро и безболезненно изолировать поврежденные участки кожи, операционные швы от возможного инфицирования. Лекарственные пленки удобны в применении и обладают некоторыми преимуществами перед другими ЛФ.

Производные целлюлозы увеличивают или не влияют на биодоступность лекарственного вещества, не изменяют фармакологический эффект препарата, не оказывают отрицательного воздействия на организм и разрешены к медицинскому применению. Эфиры целлюлозы не разрушаются под воздействием температур и хорошо выдерживают стерилизацию, для увеличения сроков хранения можно вводить стабилизаторы. Лекарственные формы, изготовленные с использованием производных целлюлозы, стабильны и имеют достаточно высокие сроки хранения, что является актуальным на сегодняшний день в связи с масштабным развитием заводского производства.

Эфиры целлюлозы имеют фармацевтическую несовместимость с рядом ЛВ, что необходимо учитывать в процессе производства лекарственных форм.

Производные целлюлозы, как вспомогательные вещества, удовлетворяют всем требованиям и являются достаточно универсальными, т.е. нашли применение в технологии многих ЛФ, как наружных, так и внутренних.

Литература

1. Ажгихин И.С. Технология лекарств / И.С Аджихин - М.: Медицина, 1975. Стр. 510.

. Ажгихин И.С. Технология лекарств / И.С Аджихин издание второе - М.: Медицина, 1980. Стр.439.

. Алюшин М.Т. Синтетические полимеры в отечественной фармацевтической практике / М.Т Алюшин; А.И. Артемьев; Ю.Г. Таркман / Под редакцией Тенцовой А.И. - М.: Медицина, 1974. Стр.152.

. Анализ глазных пленок сложного состава / В.Е Чичиро, А.П. Арзвмасцев, Л.В. Суранова и др. // Хим.-фарм. журнал. - №11 - 1983. Стр. 389-394.

. Вайнштейн В.А. Исследование полимерных композиций для лекарственных пленок и процессов их получения / В.А. Вайнштейн // Хим.-фарм. журнал. - №3 - 1983. Стр. 347-350.

. Выбор состава стоматологических пленок анестезирующего действия / Л.Н. Олешко, А.Л. Голованенко, Р.В. Кириллова и др. // Фармация. - №6 - 1999. Стр. 30-32.

. Грецкий В.М. Основы для медицинских мазей / В.М Грецкий - М.: Медицина, 1975. Стр. 255.

. Государственная фармакопея СССР X изд. - М.: Медицина, 1968. Стр. 1080.

. Государственная фармакопея СССР XI изд., вып. 1 - М.: Медицина, 1989. Стр. 336.

. Государственная фармакопея СССР XI изд., вып. 2 - М.: Медицина, 1990. Стр. 400.

. Ерофеева Л.Н.Создание лекарственных препаратов для лечения ринитов / Л.Н. Ерофеева // Фармация. - №6 - 1999. Стр. 52-55.

. Ерофеева Л.Н. Исследование полимерных пленок для обезболивания в оториноларингологии / Л.Н. Ерофеева, Н.Д Афонина, С.З. Пискунов, О.А. Остросаблина // Фармация. - №4 - 1996. Стр. 18-21.

. Изучение физико-механических свойств глазных лекарственных пленок / И.М. Перцев, Л.А. Христенко, Д.А. Рачев и др. // Фармация. - №6 - 1983. Стр. 38-41.

. Камаева С.С. Биофармацевтические свойства основы вагинальной мази сульфацила-натрия / С.С. Камаева, Л.А. Поцелуева, Р.С. Сафиуллин, С.М. Лебедева // Фармация - №2 - 2006. Стр. 22-25.

. Майчук Ю.Ф. Глазные лекарственные пленки: отдельные результаты и перспективы применения / Ю.Ф. Майчук, А.М. Южакова // Мед. техника. - №2 - 1994. Стр. 34-36.

. Майчук Ю.Ф. Биосовместимые полимеры в качестве основы растворимых лекарственных пленок / Ю.Ф. Майчук, А.Б. Давыдов, Г.Л. Хромов // Фармация. - №1 - 1978. Стр. 60-63.

. Марченко Л.Г. Технология мягких лекарственных форм / Л.Г. Марченко, А.В. Русак, И.Е. Смехова - СПб: Специальная литература, 2004. Стр. 174.

. Машковский М.Ф. Лекарственные средства - 15-е изд., перераб., исправ. и доп. - М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. Стр. 1200.

. Муравьев И.А. Технология лекарственных форм: учеб. для студ. высших учеб. заведений в 2-х томах / И.А. Муравьев. - М.: Медицина, 1980. - Т 1. Стр. 390; Т 2. Стр. 703.

. Олешко Л.Н. Высвобождение тримекаина и хлоргексидина из полимерных матриц / Л.Н. Олешко, Т.Е. Рюмина, А.Л. Голованенко // Фармация. - №5 - 2002. Стр. 23-25.

. Панкрушева Т.А., Сурина Л.В., Медведева О.А. Обоснование использования гелей целлюлозы в качестве основ для создания мазей многофакторного действия / Тез. докл. в сб. научных трудов. посв. 30-летию фарм. ф-та КГМУ - Курск, 1997. Стр. 134.

. Пленки с препаратом медицинской пиявки / О.А. Блинова, С.Д. Марченко, Г.И. Олешко, Д.М. Андреева // Фармация - №5 - 2005. Стр. 18-20.

. Пленки с рифампицином для лечения ЛОР-заболеваний / Л.Н. Ерофеева, Н.Д. Афонина, Е.Н. Карпенко и др. // Фармация - №4 - 2003. Стр. 23-25.

. Полимеры в фармации. / Под ред. А.И. Тенцовой и М.Т. Алюшина - М, 1985. Стр. 256.

. Разработка полимерных лекарственных пленок с доксорубицином / Е.Н Карпенко, Л.Н. Ерофеева, Л.Е. Сипливая и др. // Фармация. - №6 - 2004.

. Разработка состава и исследование диагностических пленок с метиленовым синим / Л.Н Ерофеева, Н.Д Афонина, С.З. Пискунов и др. // Фармация - №1 - 1997. Стр. 17-20.

. Разработка состава и технологии сока чистотела повышенной вязкости для лечения ЛОР-заболеваний / Л.Н. Ерофеева, Е.В. Баркалая, В.Н. Бубенчикова и др. // Фармация - №1 - 1998. Стр. 16-18.

. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм / Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зелинксон и др.; Под ред. Т.С. Кондратьевой - М.: Медицина, 1986. Стр. 288.

. Рюмина Т.Е. Биофармацевтический анализ мази с анилокаином / Т.Е. Рюмина, И.В. Алексеева, Т.Ф Одегова // Фармация - №6 - 2004. Стр. 29-31.

. Создание и исследование капель для лечения ринитов / Л.Н. Ерофеева, Е.В. Баркалая, М.Н. Хорвина и др. // Фармация - №5-6 - 2000. Стр. 17-19.

. Тенцова А.И. Современные аспекты исследования и производства мазей / А.И. Тенцова, В.М. Грецкий - М.: Медицина, 1980. Стр. 192.

. Фармацевтическая технология лекарственных форм: Учебник для студентов высших учеб. заведений / И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, С.А. Валевко и др. - М.: Издательский центр «Академия», 2006. Стр. 592.

. Фармацевтические аэрозоли / Г.С. Башура, П.П. Неугодов, Я.И. Хаджай, Л.С. Теллерман - М.: Медицина, 1978. Стр. 272.

. Чижова Е.Т. Медицинские и лечебно-косметические мази / Е.Т. Чижова, Г.В. Михайлова - М.: ВУНМЦ, 1999. Стр. 403.