

Е.М.Тажбаев¹, М.Ж.Буркеев¹, А.Т.Кажмуратова¹, Т.С.Жумагалиева¹,
С.Д.Фазылов², О.А.Нуркенов², Ж.Б.Сатпаева²

¹Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова;

²Институт органического синтеза и углекислотной Республики Казахстан, Караганда

E-mail: kazhmuratova@mail.ru

Разработка лекарственных пленок на основе алкалоида анабазина и полифункциональных полимеров

В статье приведены данные по получению и исследованию экспериментальных лекарственных пленок с алкалоидом анабазинумом на полимерной основе. Разработаны рецептура и методика приготовления новых лекарственных форм, испытаны их качественные характеристики и биодоступность лекарственного вещества из полимерной матрицы. Установлено, что, регулируя факторы, влияющие на процесс набухания и растворения пленок, можно создать форму с регулируемой подачей биологически активного вещества в орган-мишень.

Ключевые слова: трансдермальные терапевтические системы, алкалоид, полимеры, влагопоглощение, адгезия, время потери прочности.

В последнее время активно проводятся работы по созданию аппликационных лекарственных форм для введения биологически активных веществ в организм через кожу или слизистые оболочки. Эти лекарственные формы на полимерных носителях получили название трансдермальных терапевтических систем (ТТС). Наличие огромного количества ценных и интересных свойств у ТТС вызывает массу идей и инициирует новые открытия в области фармацевтической химии полимеров. Наибольшее практическое значение и распространение в настоящее время нашли ТТС на основе биоразлагаемых и биодеструктурируемых полимеров. В первую очередь, это касается лекарственных пленок, апплицируемых на слизистые поверхности и обеспечивающих контролируемую длительную подачу лекарственных веществ в организм, по заранее заданной программе. Благодаря контролируемой подаче лекарств нет резких колебаний их концентраций в организме, следовательно, нет колебаний лечебного эффекта, исключаются передозировка и обусловленные ими побочные эффекты, уменьшается количество лекарства, потребляемого на курс лечения, обеспечивается поступление лекарственных препаратов непосредственно в системное кровообращение [1–8].

Трансдермальные терапевтические системы обеспечивают альтернативный способ назначения препаратов, которые не могут быть введены иначе, или их традиционный пероральный путь введения менее эффективен из-за их нестабильности в желудочно-кишечном тракте, узкого терапевтического коридора или короткого периода полувыведения. В ТТС лекарственная молекула диффундирует из медикамента в поверхность кожи, затем препарат проходит сквозь роговой слой и достигает эпидермиса, а потом и дермы, где васкулярная сеть переносит его молекулы к органам.

Однако большинство предложенных для медицинского применения ТТС не удовлетворяют или частично удовлетворяют этим требованиям. Например, используемые в качестве полимерной основы полиуретаны или соли альгиновой кислоты длительное время превращаются в гель, кроме того, для их гелеобразования не всегда достаточно секреторных выделений, и поэтому необходимо увлажнять или вымывать рану со слабой секрецией специальным раствором, в противном случае гелевую пробку придется удалять из раны пинцетом. Имеется ряд и других трудностей использования известных полимеров. В связи с этим актуальным становится вопрос поиска новых полимерных основ для создания лекарственных аппликационных форм с улучшенными эксплуатационными характеристиками.

В связи с этим особый интерес представляют дивиниловые мономеры, наличие двух двойных связей в молекулах которых обеспечивает образование на их основе полимеров сетчатой структуры [8]. В результате испытаний ранозаживляющих свойств со- и терполимеров β-винилоксиэтиламида акриловой кислоты (β-ВОЭА АК) было обнаружено, что сополимер дивинилового мономера с метакриловой кислотой (МАК) на поверхности кожи образует пленку. Это свойство сополимера использовано в дальнейшем для получения лекарственных пленок. Экспериментально установлено, что наилучшими пленкообразующими свойствами обладает сополимер β-ВОЭА АК с МАК состава 13,2:86,8 мол.% соответственно.

В пленочную массу в качестве биологически активной составляющей, обеспечивающей антибактериальные и противовоспалительные свойства ТТС, включен алкалоид анабазин.

В настоящее время установлено, что лечебный эффект лекарственного средства обеспечивается комплексным взаимодействием активных и вспомогательных веществ, в связи с этим большое внимание уделяется разработке новых полимерных основ, обеспечивающих необходимое фармако-терапевтическое действие и структурно-механические свойства лекарственного препарата. Одним из важных медико-фармацевтических требований, предъявляемых к основам, входящим в состав мягких лекарственных форм, является дегидратирующее действие, которое достигается путем использования вспомогательных веществ. Они способствуют повышению качества, стабильности и эффективности таких традиционных лекарственных форм, как пленки.

В связи с этим для повышения паропроницаемости и пластичности лекарственной пленки (ЛП) в состав пленочной массы включили глицерин. Полученный гелевый состав характеризовался однородностью, легко наносился на кожу, образуя пленку. Состав пленочной массы представлен в таблице 1.

Таблица 1

Состав экспериментальных пленок

№	Компоненты, %	Пленка 1	Пленка 2	Пленка 3
1	β -ВОЭА АК с МАК	8,9	8,8	9
2	Глицерин	1	0,4	1
3	Анабазин	0,17	0,18	1
4	Вода	до 100 %		

Оценка качества полученных пленок складывается из ряда показателей, основными из которых являются: внешний вид, влагопоглощение, адгезия, время потери прочности, pH водной вытяжки и др.

Как показали испытания, компонентный состав пленок во многом определяет их свойства. Одним из достоинств аппликационных лекарственных форм на гидрофильной основе является их способность сорбировать избыточную жидкость из раневой области. Прогнозировать эту способность на примере пленок с большой достоверностью можно по показателю влагопоглощения, характеризующему скорость набухания и растворения лекарственной пленки в воде.

Экспериментальные данные, представленные на рисунке 1, отображают зависимость общей массы поглощенной воды в граммах от времени проведения опыта. Полимерные основы ЛП-1 и ЛП-2 с меньшим количеством БАВ подвержены набуханию в большей степени, чем ЛП-3.

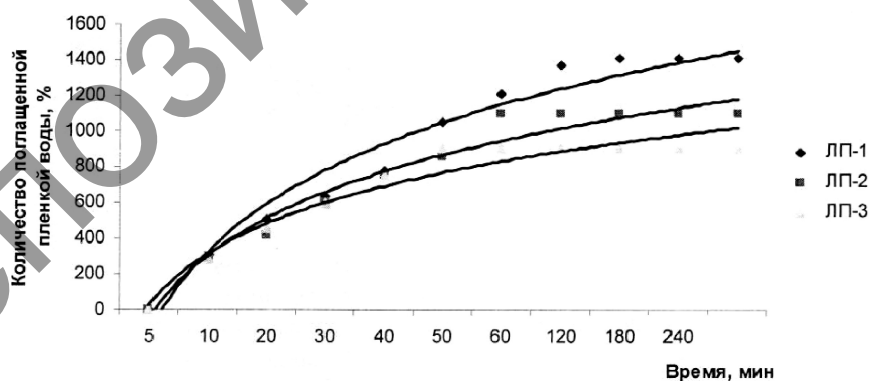


Рисунок 1. График зависимости количества поглощенной воды пленок от времени экспозиции

Уменьшение набухающей способности полимера в присутствии алкалоида может быть обусловлено образованием комплексов «полимер–лекарство», что приводит к возникновению более компактных макромолекулярных структур, обеспечивающих контракцию геля. Комплексообразование с лекарством делает испытуемый полимер перспективным объектом для создания ТТС с пролонгированным действием.

Показателем, характеризующим скорость и степень набухания пленки в водной среде, которое приводит к разрушению структуры и превращению пленки в легко деформируемый гель, является время потери прочности (ВПП). Поскольку пленка, накладываемая на рану, должна обладать свойством быстро впитывать раневой экссудат и превращаться в мягкий гель при избытке влаги, то ВПП должно быть минимальным.

Полученные в ходе эксперимента результаты можно отобразить следующей диаграммой зависимости ВПП от состава ЛП (рис. 2).

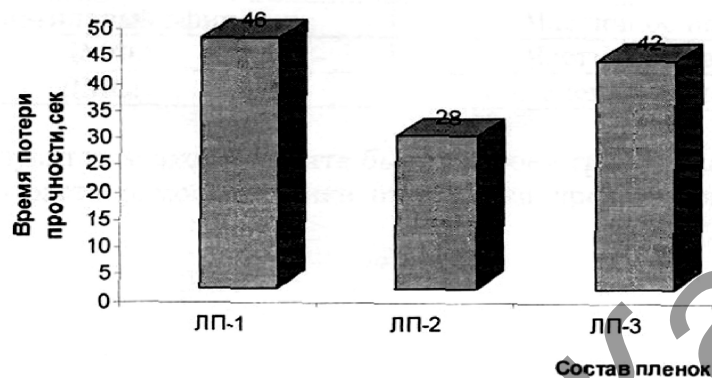


Рисунок 2. Диаграмма зависимости ВПП от состава пленок

Результаты испытаний экспериментальных пленок показали, что изготовленные нами аппликационные формы теряют прочность за короткий интервал времени. Это время для любого из предложенных образцов значительно короче времени потери прочности наиболее распространенных пленок, определенного в аналогичных условиях (более 5 мин).

Для длительного и эффективного воздействия на патологический очаг необходимо хорошее сцепление полимерной основы с субстратом. Этот показатель характеризуется величиной адгезии. Из экспериментальных данных, представленных в таблице 2, видно, что сила сцепления экспериментальных аппликационных форм с поверхностью субстрата увеличивается пропорционально повышению в их составе содержания пластификатора — глицерина.

Таблица 2

Зависимость адгезивных свойств экспериментальных пленок от состава

	ЛП-1	ЛП-2	ЛП-3
Средняя масса гирь, вызвавшая отклеивание ЛП (г)	145	90	150
Сила отрыва $N \cdot 10^{-3}$	1421	882	1470

Полученные нами экспериментальные пленки имеют удовлетворительную адгезию по сравнению с известными аналогами. Определяющее влияние на силу сцепления пленки с поверхностью оказывает доля пластификатора (глицерина) в составе пленки. Так, ЛП-1 и ЛП-3 значительно превосходят ЛП-2 по этому показателю.

Одним из важных условий для эффективного применения аппликационных форм, наносимых на открытые раны, является отсутствие их влияния на рН пораженного очага, а в случае гнойных ран — слабая нейтрализация кислой флоры. Предложенную нами основу можно характеризовать как нейтральную, а пленка, в зависимости от состава, имеет рН 7,1–7,5. Эти факторы положительно характеризуют лекарственную форму, предназначенную для аппликаций на раны, при этом слабощелочная среда, которую создает пленка, будет препятствовать росту некоторых микробов.

Приведенные выше качественные характеристики пленок непосредственно связаны с процессом заживления ран, но для фармацевтики важна еще и стабильность лекарственной формы при хранении. В связи с этим для аппликационных лекарственных форм применяется такая характеристика, как потеря в массе при высушивании. Высушивание проводили в сушильном шкафу в течение 5 ч при температуре 110–115 °С. Испытуемые пленки теряют от 10 до 18 % влаги, что вполне приемлемо для лекарственных пленок ранозаживляющего действия.

Кроме качественных характеристик пленок, необходимо знать степень высвобождения БАВ из полимерной основы. Исследование высвобождения БАВ в среду проводили с использованием кондуктометрического метода анализа для оптимального состава пленок, что соответствует ЛП-1 (рис. 3). Измерения проводили на кондуктометре марки CONDUCTIVITY METER (Hungary). Для устранения погрешности измерений, связанной с изменением температуры исследуемых растворов, применяли термостат ИТИ-2/77 (Poland). Критерием количественной оценки высвобождения биологически активного вещества являлась величина удельной электропроводимости (χ), которую измеряли через определенный интервал времени.

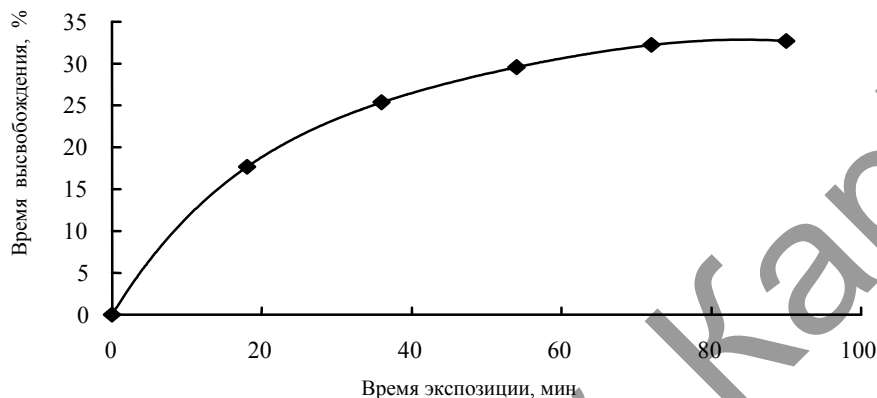


Рисунок 3. Кинетика высвобождения анабазина из экспериментальных пленок

На основании кондуктометрических данных можно заключить, что в начальный момент времени наблюдается резкое возрастание скорости высвобождения. В дальнейший период времени (порядка 20–30 мин) концентрация анабазина в поверхностных слоях матрицы-носителя приближается к постоянной, о чем свидетельствует конечный участок кривой (рис. 3).

Предложенный нами способ трансдермальной доставки лекарственного препарата — алкалоида анабазина обеспечивает непрерывное дозирование на протяжении продолжительного периода времени. Таким образом, регулируя факторы, влияющие на процесс набухания и растворения пленок, можно создать форму с регулируемой подачей биологически активного вещества в орган-мишень.

Список литературы

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

Е.М.Тажбаев, М.Ж.Буркеев, А.Т.Кажмуратова, Т.С.Жұмағалиева,
С.Д.Фазылов, О.А.Нұркенов, Ж.Б.Сатпаева

Алкалоид анабазин мен полифункционалды полимерлер негізінде дәрілік жабындарды жасау

Мақалада анабазин алкалоидының полимер негізінде эксперименталды дәрілік жабындарды алу және зерттеу бойынша мәліметтері келтірілген. Жаңа дәрілік үлгілердің рецептурасы мен дайындалу әдістемесі жасалды, олардың сапалық сипаттамалары мен полимерлі матрицадан дәрілік заттың биошығымы зерттелді. Жабындар ісіну және еру үрдістеріне әсер ететін факторларды реттей отырып, мүше-нысанаға биологиялық белсенді затты реттілікпен беретін үлгіні жасауға мүмкіндік беретіні анықталды.

E.M.Tazhbayev, M.Zh.Burkeyev, A.T.Kazhmuratova, T.S.Zhumagalieva,
S.D.Fazylov, O.A.Nurkenov, Zh.B.Satpaeva

Development of medicinal films on the basis of the alkaloid anabasin and polyfunctional polymers

The data on obtaining and investigation of the experimental medicinal films with the alkaloid anabasin on the polymeric basis are presented in the article. Formulation and the method of preparation of new dosage forms are developed. Bioavailability of the drug from the polymer matrix and new dosage forms qualitative characteristics are also tested. It is found that it is possible to create a form of regulated transport of the active substance to the target organ by adjusting the factors affecting the process of swelling and dissolution of the films.

References

- 1 Kurauchi T., Shiga T., Hirose Y., Okada A. *Polymer Gels. Fundamentals and Biomedical Applications*, Ed. by DeRossi D., Kajiwara K., Osada Y., Yamauchi A., New York, London: Plenum Press, 1991, p. 237.
- 2 Zhubanov B.A., Batyrbekov E.O., Iskakov R.M. *Polymer materials with medical effect*, Almaty: Complex, 2000, p. 220.
- 3 Philipova O.E. *High molecular compounds*, 2000, 42(12), p. 2328.
- 4 Bagirova V.L., Demina N.B., Kulinchenko N.A. *Pharmacy*, 2002, 2, p. 24–26.
- 5 Semkina O.A. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* [Chemical Pharmaceutical Journal], 2005, 39(7), pp. 30–36.
- 6 Plate N.A., Vasil'yev A.I. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* [Chemical Pharmaceutical Journal], 2001, 35(14), pp. 16–30.
- 7 Vasil'yev A.E., Krasnyuk I.I., Ravikumar S., Tohmachi V.N. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* [Chemical Pharmaceutical Journal], 2001, 35(11), pp. 29–42.
- 8 Burkeyev M.Zh., Tazhbayev E.M., Kazhmuratova A.T., Sugralina L.M., Zhaparova L.Zh. *Polymer Science Ser. B.*, 2007, 49(3–4), p. 257–260.