

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ СПІВВІДНОШЕННЯ КОМПОНЕНТІВ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК НА ЇХНЮ ЗДАТНІСТЬ ДО НАБРЯКАННЯ

Ключові слова: полімерна плівка, ступінь набрякання, желатина, полівініловий спирт, молочна кислота

Серед великої кількості полімерних матеріалів, які використовуються для виготовлення лікарських плівок [1,3,4,9], важливе значення мають біодеградуючі полімери на основі молочної кислоти [8], желатини [6], крохмалю [7], полівінілового спирту [8] та інших матеріалів.

Оцінка якості полімерної основи залежить перш за все від мети, яку має забезпечувати лікарська плівка – забезпечення цілеспрямованої та пролонгованої дії лікарського засобу. Серед об'єктивних параметрів оцінки якості лікарської плівки є показник ступеня набрякання та динаміка розкладу одержаних плівок як у воді, так і в сироватці крові.

Основою утворення полімерних плівок є метод поліконденсації лінійного полімеру просторовим зшиванням реакцією за функціональними групами різних природних компонентів, що приводить до утворення сітчатого полімеру, а наявність гідрофільних груп робить його здатним до поглинання великої кількості води, яку можна виявити показником ступеня набрякання. Цей показник корелює із здатністю вивільнювати лікарський препарат із лікарської плівки і може бути попереднім показником якості полімерної плівки.

Метою даної роботи було провести дослідження взаємодії найбільш відомих полімерів і вибрати оптимальне співвідношення компонентів композиції для одержання стійкої полімерної композиції з високим ступенем набрякання.

Для досягнення поставленої мети були вибрані компоненти, відомі своїм застосуванням у медицині, безпечні для людського організму.

Об'єкти та методи дослідження

Молочна кислота – природний продукт і надзвичайно важливий мономер, здатний утворювати полілактати, продукти розкладу яких вивчені [8] і не становлять небезпеки при її застосуванні. Відомі протимікробні властивості молочної кислоти надають її застосуванню додаткового значення. Каталізатором полімеризації молочної кислоти є сполуки цинку. Нами були вивчені як комплекси цинку з амінокислотами, так і оксиди цинку та магнію.

Полімерні матеріали на основі желатини мають як позитивні сторони – м'якість плівки, так і негативні властивості – здатність дуже швидко розпадатись у воді і бути живильним середовищем для мікробів. Плівки на основі ще одного природного полімеру крохмалю характеризувались утворенням дуже твердої плівки, яка в подальшому майже не набрякала.

Полівініловий спирт (ПВС) відомий своєю здатністю утворювати прозорі водорозчинні плівки. Застосування зшиваючих агентів приводить до утворення стійкої плівки. Такими речовинами можуть бути дикарбоніві, аміно- чи ортофосфатні кислоти. Нами було встановлено, що бурштинова кислота утворює зшиті полімери на

основі ПВС з вищим ступенем набрякання, ніж щавлева, а ортофосфатна кислота утворює дуже якісні плівки.

Застосування мікрохвильового опромінення при отриманні полімерних композицій ефективно впливає на хімічний процес зшивання полімерних плівок та істотно зменшує час утворення зшитого полімеру [8].

Неможливість проведення повного факторного експерименту змусила нас до скринінгового пошуку оптимального співвідношення компонентів полімерної плівки на основі природних полімерних компонентів.

Полімерні плівки були отримані змішуванням компонентів композиції (табл. 1–3), в які додавали воду до одержання емульсії і нагрівали в мікрохвильовій печі при кипінні до утворення однорідної полімерної маси 5–6 хв. Одержану полімерну масу виливали на гідрофобну тефлонову поверхню. Через 24 год плівку легко знімали з поверхні і використовували для проведення дослідження фізико-хімічних властивостей.

Визначення ступеня набрякання проводили за загальноприйнятою методикою, згідно з якою наважку синтезованої плівки на аналітичній вазі занурювали у воду. Через певні проміжки часу наважки витягали з води, фільтрувальним папером висушували до повітряно-сухого стану і зважували. Ступінь набрякання розраховували за формулою

$$\alpha = \frac{m_1 - m_0}{m_0} \cdot 100\%$$

Результати дослідження та їх обговорення

Попередніми дослідженнями було виявлено, що кожний окремо взятий компонент полімерної композиції не утворює стійкої якісної плівки. Так, ПВС і желатина є водорозчинними полімерами і плівки утворені з них дуже швидко розкладаються у воді, а в композиції із зшиваючими агентами плівки стають стійкими і у воді не розкладаються протягом місяця. Для оцінки якості плівки ступінь набрякання є одним із важливих показників, який можна доволі легко встановити. Визначивши даний показник для плівок із різним вмістом компонентів, ми зробили спробу виявити найважливіші тенденції впливів окремих компонентів на полімерну композицію. В табл. 1 представлені дані складу та ступеня набрякання різних варіантів полімерних плівок через 1 год, 1, 3, 7 діб. Було виявлено, що найбільш інформативною є визначення ступеня набрякання через 1 год та 1 добу. В подальшому ступінь набрякання або незначно зростає або зменшується при розкладанні плівок.

Т а б л и ц я 1

Склад синтезованих плівок та їх ступінь набрякання

№	ПВС	Кількість компонентів, г					Ступінь набрякання, %				
		Мо- лоч- на к-та	Жела- тина	Крох- маль	ZnO	H ₂ O	1 год	1 доба	2 доби	3 доби	7 діб
1	3	0	7,5	1,5	3	40	395	509	-	69	-
2	1	1	0	0	0,05	20	18	210	211	-	202
3	1	1	1	0,5	0	10	220	439	395	-	60
4	1	1	0	0	0,05	10	173	210	211	202	200
5	1	1	0,5	1	0	10	220	439	329	262	170
6	1	1	0,25	0,5	0,05	10	138	359	329	262	170

Тенденції залежності ступеня набрякання від співвідношення желатини і молочної кислоти (рис. 1) свідчать, що збільшення концентрації желатини в плівках веде до

підвищення ступеня набрякання, а збільшення концентрації молочної кислоти зменшує ступінь набрякання.

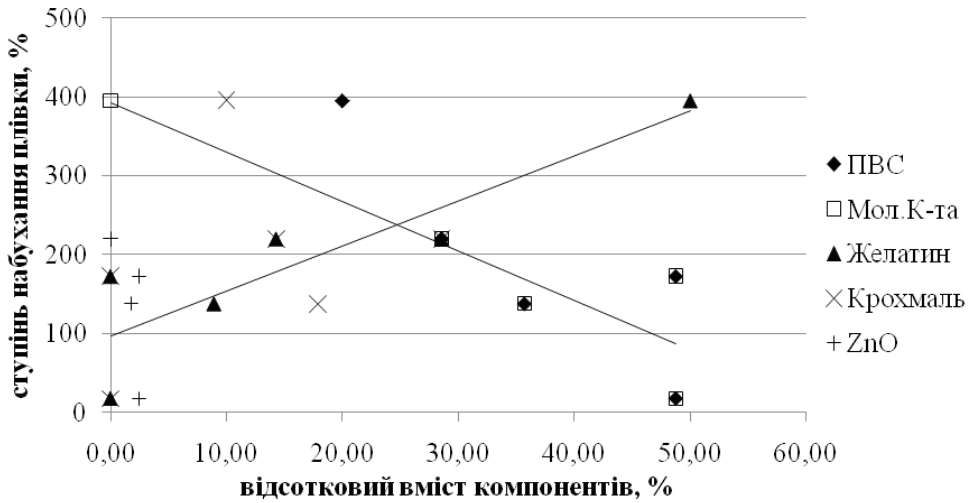


Рис. 1. Залежність ступеня набрякання від складу та кількості компонентів

Порівняння набрякання плівок різного складу протягом 1 год та 1 доби також свідчить про високі ступені набрякання у композиції із желатиною (композиції 4, 8, 13) та різке зменшення набрякання за наявності молочної кислоти (рис.2)

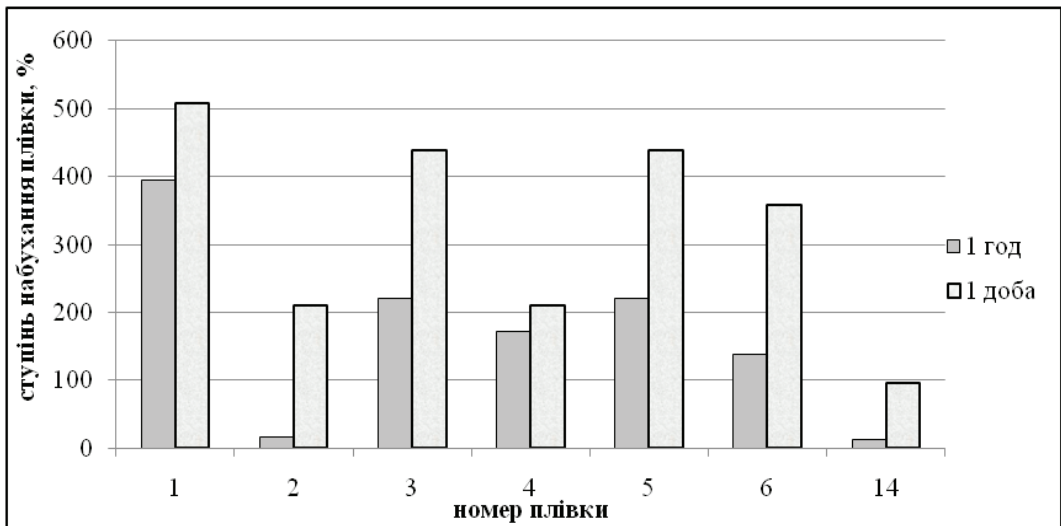


Рис. 2. Залежність ступеня набрякання плівок від складу через 1 год та 1 добу

Важливу роль при зшиванні полівінілового спирту відіграють кислоти (табл. 2). Як видно із діаграми (рис. 3) вплив бурштинової кислоти (композиції 2,4) досить значний – так зростання ступеня набрякання, яке зумовлено ще і впливом желатини збільшується при підвищенні її концентрації. Порівняння однакових співвідношень інших компонентів із домішкою молочної кислоти показує зменшення ступеня набрякання. Із діаграми (рис.3) видно, що підвищення ступеня набрякання викликають амінокапронова та ортофосфатна кислоти. Таким чином застосування певного виду кислоти дає змогу регулювати ступінь набрякання плівок.

Т а б л и ц я 2

Склад синтезованих плівок з використанням різних кислот та їх ступінь набрякання

№	ПВС	Кислота (мл)	Кількість компонентів, г				Ступінь набрякання, %				
			Жела-тина	Крох-маль	ZnO	H ₂ O	1 год	1 доба	2 доби	3 доби	7 діб
7	1	Амінокапронова (6)	1	0	0	4	400	-	-	-	-
8	0,5	Янтарна (0,25)	0	0	0,05	5	99	129	124	116	102
9	1	Янтарна (1)	0,5	1	0	10	-	200	179	-	-
10	1	Янтарна (1)	0,25	1	1	10	277	409	354	100	89
11	1	Янтарна (0,05) + молочна(1,5)	0,25	0,5	0,05	10	245	307	276	245	199
12	1,5	Ортофосфорна (0,1)	2,5	0,5	0,5	15	327	364	-	15	35

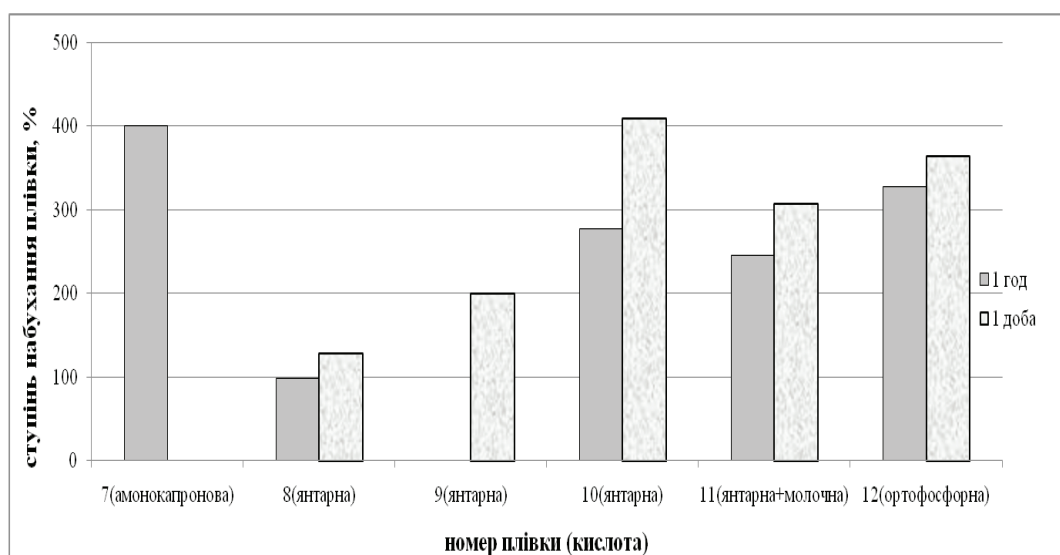


Рис. 3. Залежність ступеня набрякання від виду кислоти

Залежність ступеня набрякання від каталізатора полімеризації молочної кислоти цинку оксиду чи іншого оксиду (рис.4) виявляє закономірність збільшення ступеня набрякання при заміні оксиду цинку на оксид магнію.

Т а б л и ц я 3

Склад синтезованих плівок з використанням MgO, ZnO та ПЕГ та їх ступінь набрякання

№	ПВС	Кис-лота	Кількість компонентів, г				Ступінь набрякання, %		
			ZnO	MgO	ПЕГ	H ₂ O	1 год	1 доба	7 діб
13	1	1		0,05		20	277	409	100
14	1	1	0,05		0,3	10	12	96	109
15	1	1		0,05	0,3	10	114	126	133

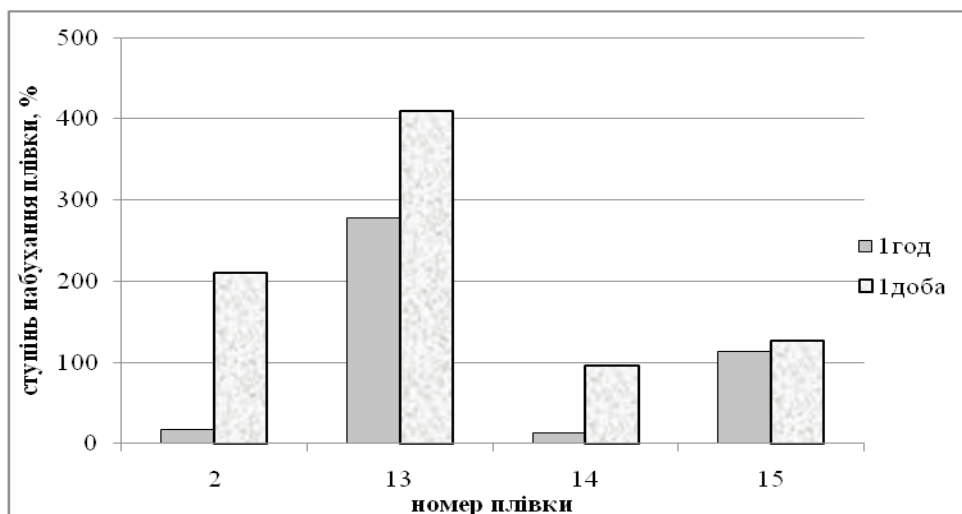


Рис. 4. Залежність ступеня набрякання від виду каталізатора

В и с н о в к и

На основі проведеної роботи можна зробити висновок, що залежно від поставленої мети ступінь набрякання лікарської плівки можна регулювати введенням певних компонентів, які підвищують його – желатина, магнію оксид, чи зменшують – молочна кислота.

1. Андреев Д.Ю., Парамонов Б.А., Мухтарова А.М. Современные раневые покрытия // Вісник хірургії. – 2009. – Т.168, №3. – С. 98–102.
2. Бердоносів С.С. Микроволновая химия / Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т.7, №1. – С. 32–64.
3. Давтян Л. Полимерные материалы и медицинские пленки // Ліки України. – 2000. – № 7–8. – С. 52–55.
4. Давтян Л.Л., Давтян А.Л. Технологічна лінія виробництва лікарських плівок // Фармац. журн. – 2003. – № 3. С. 88–92.
5. Коритнюк Р.С., Давтян Л.Л., Коритнюк О.Я., Дзюбан Н.Ф., Бірюкова С.В., Лукьянчук Л.І. Плівки як лікарська форма // Ліки України. – 2000. – № 7–8. – С. 5–7.
6. Романовська І.І., Пухлик С.М. Полімерні плівки для інтраназальної діагностики непереносимості аспірину // Досягнення біології та медицини. – 2006. – № 2. – С. 16–20.
7. Суворова А.И., Тюкова И.С., Труфанова Е.И. Биоразлагаемые полимерные материалы на основе крахмала // Успехи химии. – 2000. – № 69. – С. 494–503.
8. Garlotta D. A literature review of poly (lactic acid) // Journal of polymers and the environment. – 2002. 9. P. 63–84.
9. Hongyan He, Xia Cao, L. James Lee. Design of a novel hydrogel-based intelligent system for controlled drug release // Journal of Controlled release. – 2004. – № 95. – P. 391–492.

Надійшла до редакції 20.10.2011.

М.В.Мельник, О.Я.Попадюк, С.М.Геник, Д.А.Мельник

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ СООТНОШЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК НА ИХ СПОСОБНОСТЬ К НАБУХАНИЮ

Ключевые слова: полимерная пленка, степень набухания, желатин, поливиниловый спирт, молочная кислота

Полимерные композиции на основе желатина, молочной кислоты, поливинилового спирта при наличии оксидов цинка и магния были изготовлены в разных соотношениях с помощью нагревания в МХП. Исследовано влияние разного соотношения компонентов на величину степени набухания как показателя полимерной пленки, которая характеризует способность пленки как поглощать действующее вещество лекарственного препарата, так и высвобождать его. Установлено, что увеличение в композиции желатина ведет к росту ее степени набухания, а увеличение количества молочной кислоты ведет к его уменьшению.

M.V.Mel'nyk, O.Ja.Popaduk, S.M.Genyk, D.O.Mel'nyk

INVESTIGATION OF RATIO OF KOMPONENTS MEDICAL FILMS ON ITS SWELLING POSSIBILITY

Key words: polymer film, degree of swelling, gelatin, polyvinyl alcohol, lactic acid

S U M M A R Y

Polymer compositions based on gelatin, lactic acid, polyvinyl alcohol in presence of zinc and magnesium oxides were produced in different ratios by heating in the microwave. The influence of different ratio components on the value of the degree of swelling as the characteristic of polymer film as the active substance of drug to absorb so and release it was investigated. Increase in the composition of gelatin leads to an increase in its degree of swelling of investigate composition, and increasing value of lactic acid leads to its reduction, was shown.