

УДК 615.014.

ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК ВОДОРОДА ПЕРОКСИДА

Пархач М.Е., Гусаковская Ю.В., Гореньков В.Ф., Царик Г.Н.

Белорусский государственный университет, г. Минск

В отечественной медицинской практике водорода пероксид (ВП) применяют в качестве антисептического и кровоостанавливающего средства в виде 3%-ного водного раствора. В ряде случаев возможность его использования ограничена высокой текучестью и, соответственно, сложностью нанесения на раневые и ожоговые поверхности, слизистые оболочки с целью длительного воздействия. Ограничена также возможность точного дозирования. Перспективным методом аппликационного воздействия ВП является использование гидрофильных лекарственных пленок. Пленки с ВП могут выполнять одновременно лечебную и защитную функции, препятствуя развитию инфекции в ране и предохраняя рану от механических воздействий и вторичного инфицирования.

Цель – разработка рецептуры и технологии гидрофильных лекарственных пленок (ГЛП) водорода пероксида с выраженным терапевтическим действием.

Для выбора состава пленочной основы были изготовлены пленочные матрицы различного состава с использованием биорастворимых полимеров и пластификаторов. В подготовленные основы вводили ВП ГОСТ 177-88, квалификации «медицинский», в количестве 0,01 г (в пересчете на H_2O_2) на 1 г основы.

В процессе разработки ГЛП с ВП и оптимизации их состава руководствовались следующими критериями оценки и принципами обеспечения качества:

- химическая стабильность ВП в процессе изготовления и хранения;
- быстрое (без отсрочки) начало, но пролонгированное высвобождение ВП из пленочных основ и, соответственно, высокая биодоступность. Этот критерий имеет особое значение, т.к. при использовании лекарственных форм ВП необходимы высокая скорость и полнота высвобождения, а также длительный контакт лекарственного вещества с раневой поверхностью;
- значение биоцидной активности не ниже таковой для водного раствора и геля ВП;
- удовлетворительные потребительские характеристики (эластичность, однородность, прочность, характер поверхности, и т.д.).

Определение совместимости ВП и вспомогательных веществ проводили путем изучения скорости химической деструкции ВП при хранении в условиях ускоренного старения. Биофармацевтическую оценку пленок осуществляли в модели *in vitro* по скорости и полноте высвобождения ВП из изучаемых пле-

ночных основ. Оценку антимикробной активности ГЛП с ВП осуществляли по величине зон ингибирования роста в местах локального нанесения исследуемых объектов на плотную питательную среду, инокулированную соответствующими тест-микроорганизмами.

Исследования показали, что оптимальными потребительскими свойствами обладают пленки на основе поливинилового спирта (ПВС) с применением в качестве пластификаторов полиэтиленгликоля (ПЭГ) низкой степени полимеризации и пропиленгликоля (ПГ).

При изучении антимикробной активности ГЛП ВП в качестве референтных препаратов использовали «Раствор перекиси водорода 3%» производства РУП «Изотрон», Республика Беларусь и гель «Hydrogen peroxide gele 3%» производства США. Установлено, что ни одна из исследованных лекарственных пленок с ВП не снижает антимикробной активности ВП: диаметр зоны ингибирования роста тест-микроорганизмов для всех исследованных пленок, содержащих ВП, соизмерим с таковым для референтных препаратов. Параллельно нами была исследована антимикробная активность пленочных основ без ВП. Ни одна из основ в условиях эксперимента не обладает антимикробной активностью: зоны ингибирования роста в местах нанесения пленок без ВП отсутствовали.

Характер высвобождения ВП из ГЛП весьма типичен. На начальной стадии высвобождение действующего вещества происходит с большой скоростью, затем скорость высвобождения замедляется, что связано с уменьшением градиента концентрации действующего вещества в донорной и акцепторной части диализной ячейки и, соответственно, замедлением процесса диализа. Максимум высвобождения ВП из ГЛП наступает на 40 минуте, а из мази, приготовленной с теми же вспомогательными веществами, а также геля производства США (использованы как референтные системы), – на 10 минуте эксперимента. Количество ВП, высвободившегося из пленок, содержащих ПЭГ, смесь ПЭГ и ПГ, приблизительно одинаково и составляет 42-44% от исходного количества ВП. В пленках содержащих ПГ, к данному периоду времени высвобождается меньшее количество ВП – 38%. Высвобождение ВП из пленок имеет пролонгированный характер, в то время как из геля и мази уже на 10-ой минуте происходит практически полное (98%) высвобождение ВП.

По результатам исследования кинетики разложения ВП в отобранных лекарственных пленках нами были построены кинетические кривые разложения и определены величины средней скорости реакции разложения ВП в каждой из систем. В системах, содержащих в качестве пластификатора ПГ, отмечалось интенсивное разложение ВП в течение всего времени наблюдения, что, по-видимому, вызвано взаимодействием ВП и ПГ (реакция окисления-восстановления). В системах с ПЭГ-400 первоначально имело место снижение концентрации ВП, а затем его разложение несколько замедлялось. Предположительно такой механизм деструкции можно объяснить недостаточной степенью чистоты ПЭГ-400. На начальном этапе наблюдается катализ разложения

ВП присутствующими в системе примесями, затем система структурируется и способна уменьшить каталитическое разложение ВП. Отчасти это можно объяснить действием так называемого «клеточного эффекта», сопровождающегося экранированием молекул ВП и снижением вероятности воздействия на них молекул каталитически активных примесей [1]. Наименьшая скорость разложения ВП наблюдалась в системе, содержащей пластификатор ПЭГ-600.

На основании проведенного комплекса исследований показано, что лучшими показателями биодоступности, антимикробной активности, и стабильности при хранении обладают ГЛП, содержащие в качестве пленкообразователя ПВС, а в качестве пластификатора – ПЭГ-600. Данный состав может быть предложен для дальнейших исследований с целью создания лекарственного средства.

Литература:

1. Артемов, А.В. Каталитический распад пероксидных соединений и их стабилизация / А.В. Артемов, Г.И. Елфимова // Катализ в промышленности. – 2003. – 5. – С. 13-28.

FARMAKOTECHNOLOGICAL ASPECTS OF CREATION MEDICINAL FILMS OF THE HYDROGEN PEROXIDE

Parkhach M. Y., Gusakovskaja J.V., Gorenkov V. F., Tsarik G. N.

With the help of the physic-chemical, biopharmaceutical and microbiological methods were found to excipients for forming the basis of films optimum composition. With the help of kinetic methods of investigation was calculated shelf life of the system. It is shown that the kinetics of release of hydrogen peroxide from the films has a prolonged character, and their antimicrobial activity identical to this index to an aqueous solution of hydrogen peroxide. The paper shows and describes the technology of production of the above composition.