

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПОЛИКОМПЛЕКСНЫХ КОМПОЗИТОВ НА ОСНОВЕ НАТРИЙКАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ

Инагамов С.Я., Ходжаев Ф.М., Муратов С.С.

Ташкентский фармацевтический институт, Ташкент,
(100015, Мирабадский район, ул Айбек, 45) E-mail: sabitjan1957@mail.ru

Работа посвящена изучению разработки технологии получения поликомплексных композитов на базе натрийкарбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) с мочевиноформальдегидными олигомерами (МФО) как основы для мягких лекарственных препаратов пролонгированного действия с оптимальными физико-химическими, физико-механическими и эксплуатационными характеристиками. Результаты исследований растворимости и вязкости, полученных поликомплексных композитов в зависимости от соотношения компонентов уменьшаются, а показатель pH и потери в массе увеличиваются. Экспериментальные данные вышеуказанных параметров показывают пересечение кривых в определенной области соотношении компонентов основ, который можно выбрать оптимальными соотношениями компонентов поликомплексного композита Na-КМЦ и МФО. На основании экспериментальных данных установлена, что основа, полученная с помощью Na-КМЦ и МФО легко наносится на кожу и сохраняет свою гомогенность и стабильность при длительном хранении. Также были определены качественные показатели такие, как: цвет, запах, внешний вид, pH, агрегативная стабильность при центрифугировании и при влиянии температуры, а также срок хранения основы, отвечающие всем требованиям нормативно-технической документации. Составлена технологическая схема производства поликомплексных гелей и установлены основные технологические параметры в производственных условиях. Разработана технология получения поликомплексных композитов на базе натрийкарбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами как основы для мягких лекарственных препаратов пролонгированного действия с оптимальными физико-химическими, физико-механическими и эксплуатационными характеристиками. Установлено, возможности использования поликомплексных композитов на базе Na-КМЦ-МФО в качестве основы для лекарственных систем с направленными транспортными свойствами и контролируемым выделением лекарственных препаратов.

Ключевые слова: поликомплекс, поликомплексный композит, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, мочевиноформальдегидный олигомер, технология, основа для лекарственных препаратов, свойства, применение

TECHNOLOGY OF OBTAINING AND INVESTIGATION OF PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF POLYCOMPLEX COMPOSITES BASED ON NATRICARBOXYMETHYLCELLULOSE

S.Ya. Inagamov, F.M. Khodjayev, S.S. Muratov

Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent,
(100015, Mirabad district, Aibek street, 45) E-mail: sabitjan1957@mail.ru

The work is devoted to the study of the development of technology for the production of polycomplex composites based on sodium carboxymethyl cellulose (Na-CMC) with urea-formaldehyde oligomers (UFOs) as the basis for soft drugs of prolonged action with optimal physico-chemical, physico-mechanical and operational characteristics. The results of solubility and viscosity studies of polycomplex composites obtained depend on the ratio of the components, while the pH and mass losses increase. The experimental data of the above parameters show the intersection of the curves in a certain region of the ratio of the components of the bases, which can be chosen by the optimum ratios of the components of the polycomplex composite Na-CMC and UFOs. On the basis of experimental data, it is established that the base obtained with Na-CMC and UFOs is easily applied to the skin and retains its homogeneity and stability under long-term storage. Qualitative indicators such as color, odor, appearance, pH, aggregative stability during centrifugation and under the influence of temperature, as well as the shelf life of the substrate, which meet all the requirements of the normative and technical documentation, were also determined. The technological scheme of production of polycomplex gels is made and the main technological parameters are established in production conditions. The technology of obtaining polycomplex

composites based on sodium carboxymethylcellulose with urea-formaldehyde oligomers as a basis for soft drugs with prolonged action with optimal physico-chemical, physical-mechanical and operational characteristics has been developed. The possibility of using polycomplex composites based on Na-CMC-UFOs as a basis for drug systems with directed transport properties and controlled release of drugs has been established.

Key words: polycomplex, polycomplex composite, sodium carboxymethylcellulose, urea-formaldehyde oligomer, technology, basis for medicinal preparations, properties, application

Большую значимость в решении ряда практически важных задач приобретает создание нового класса высокоэффективных материалов, отвечающих современным требованиям научно-технического прогресса. В частности, к ним следует отнести поликомплексы (ПК) и поликомплексные композиты (ПКК), которые обладают уникальными свойствами. Они находят всё более широкое применение в фармации в качестве загустителей, стабилизаторов суспензий, пролонгатора действия лекарственных веществ, пленкообразователя для капсул и таблеток, а также как основы для мягких лекарственных препаратов и др.

Поликомплексы весьма перспективны, занимают важное место в технологии материалов, технике, медицине, других областях народного хозяйства, поскольку обнаруживают ряд уникальных и наиболее ценных свойств. Кроме того, способность многих полиэлектролитов взаимодействовать с другими полимерными соединениями открывают широкие перспективы в области модификации и управляемого синтеза макромолекулярных систем. Благодаря этому из большинства известных веществ, в принципе, можно получить совершенно новые материалы [1, 2].

Весьма интересными, перспективными в этом аспекте являются поликомплексные композиты на основе производных целлюлозы - полианиона натрийкарбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), синтетических мочевиноформальдегидных олигомеров (МФО) линейного и циклоцепного строения [3].

Экспериментальная часть.

В работе использовали очищенную натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) продукт Наманганского химического завода, со степенью замещения 70 и степенью полимеризации 450. Второй компонент поликомплекса относится к азотосодержащим полимерам, который получен на основе мочевины и формальдегида. Использовали мочевины марки ч.д.а. без дополнительной очистки, ГОСТ 6691-77, формалин марки "ФМ"-30-40%-ный раствор формальдегида в воде, содержание метанола 5-11%. Реакционные смеси готовили при смешении концентрированных ($C=0,4$ осн.моль/л) растворов Na-КМЦ и МФО в определенных технологических условиях и в определенных соотношениях компонентов [4,5].

pH растворов электролитов и их смесей проводили на универсальном иономере ЭВ -74 с использованием стеклянного (измерительный) и хлоросеребристого (сравнительный) электродов. Точность измерения pH – 0,2 ед. pH. Перед измерением прибор настраивали по стандартным растворам. Титрование проводили при постоянном перемешивании и при температуре 22-24⁰С. Определение потери в массе при нагревании образцов проводили согласно методики ГФ XI, вып. I с 114.. 1 г препарата (точная навеска) помещали в предварительно высушенный и взвешенный бюкс с диаметром 35 мм и высотой 60 мм и нагревали на кипящей водяной бане в течении 1 часа. Затем помещали в эксикатор для охлаждения на 50 мин и взвешивали. Исследование реологических свойств концентрированных растворов полимеров и ИПК проводили на ротационном вискозиметре «Реотест-2» в системе коаксиальных цилиндров в интервале напряжений 2-380 и скоростей сдвига от 1,5 до 13·10см⁻¹ при различных температурах [6].

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

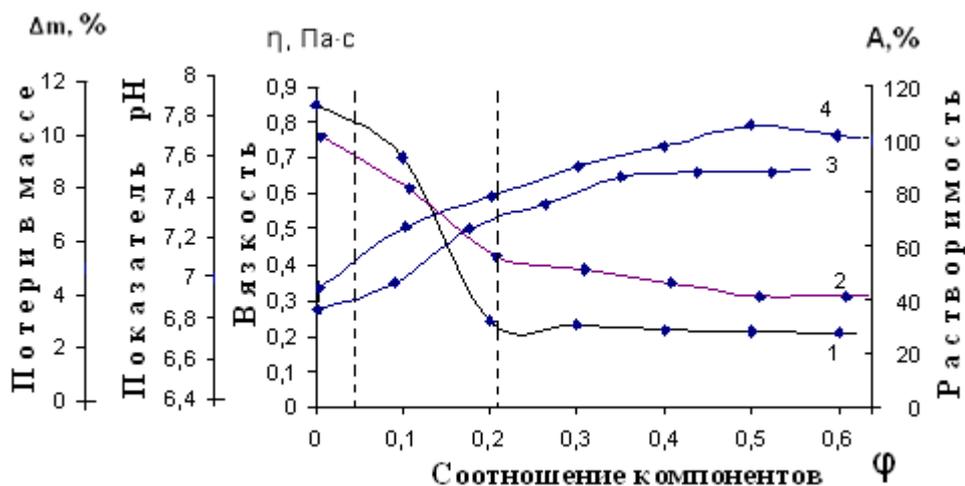


Рис.1. Зависимость вязкости (1– η , Па·с), растворимости (2 – А, %), показателя pH (3 – pH) и потери в массе (4 – Δm , %) от соотношения компонентов поликомплексных основ Na-КМЦ:МФО

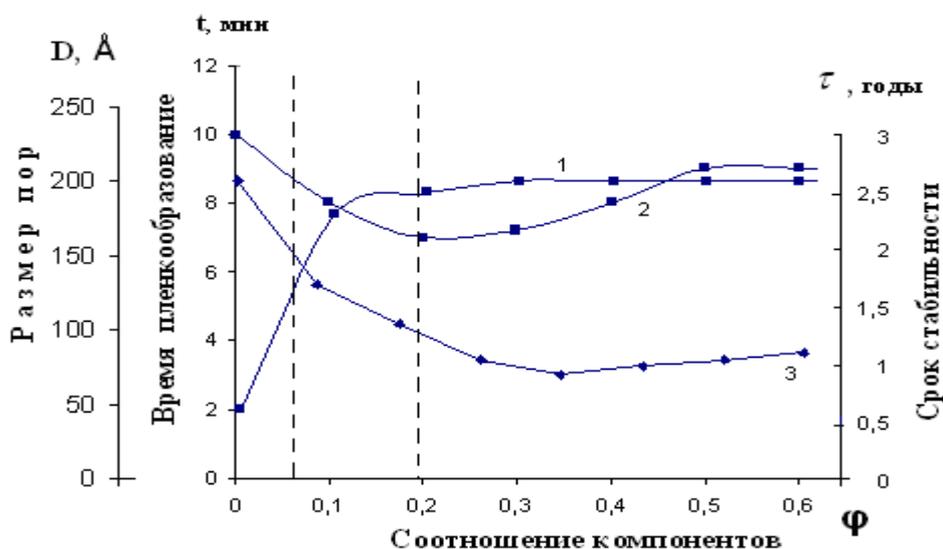


Рис.2. Зависимость срока стабильности (1– τ , годы), время пленкообразования (2 – t , мин) и размера пор (3 – D , Å) поликомплексных мембран от соотношения Na-КМЦ-МФО

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

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

Одним из основных свойств поликомплексов и композиционных материалов при применении как основы для мягких лекарственных форм является стабильность при хранении. Под стабильностью понимают их не прогоркаемость при хранении, не изменяемость от действия бактерий, кислорода, влаги, температуры, и не расслаеваемость. Поэтому для выбора оптимальной температуры получения поликомплексов и композиционных материалов как основы для лекарственных препаратов учитывали срок стабильности в зависимости от температуры (рис.3). Из рис.3 видно, что ход кривых зависимостей исследуемых объектов одинаков и срок стабильности уменьшается с повышением температуры. Исходя из этих результатов, была выбрана оптимальная технологическая температура в области 20 – 25°C.

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

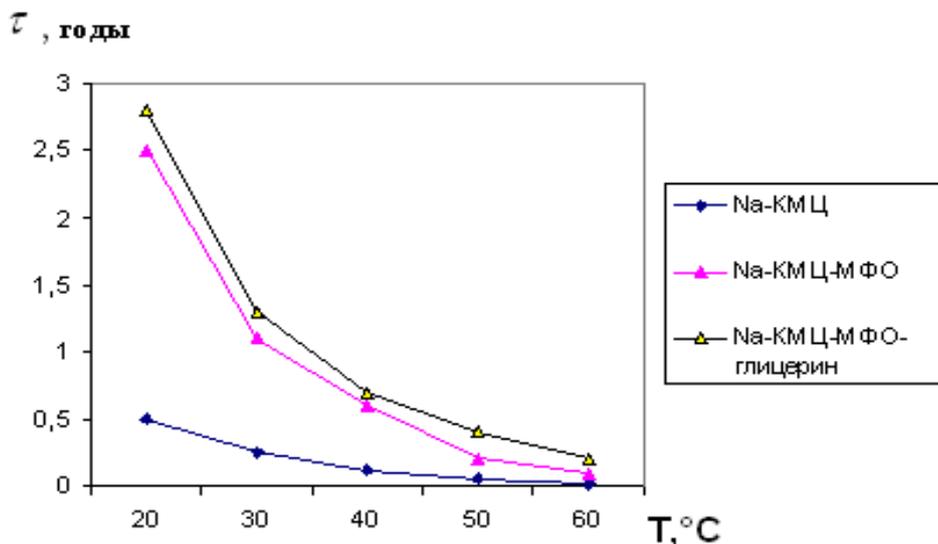


Рис.3. Изменение срока стабильности поликомплексных основ в зависимости от температуры: 1. Na-КМЦ, 2. Na-КМЦ- МФО; 3. Na-КМЦ- МФО – глицерин.

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

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

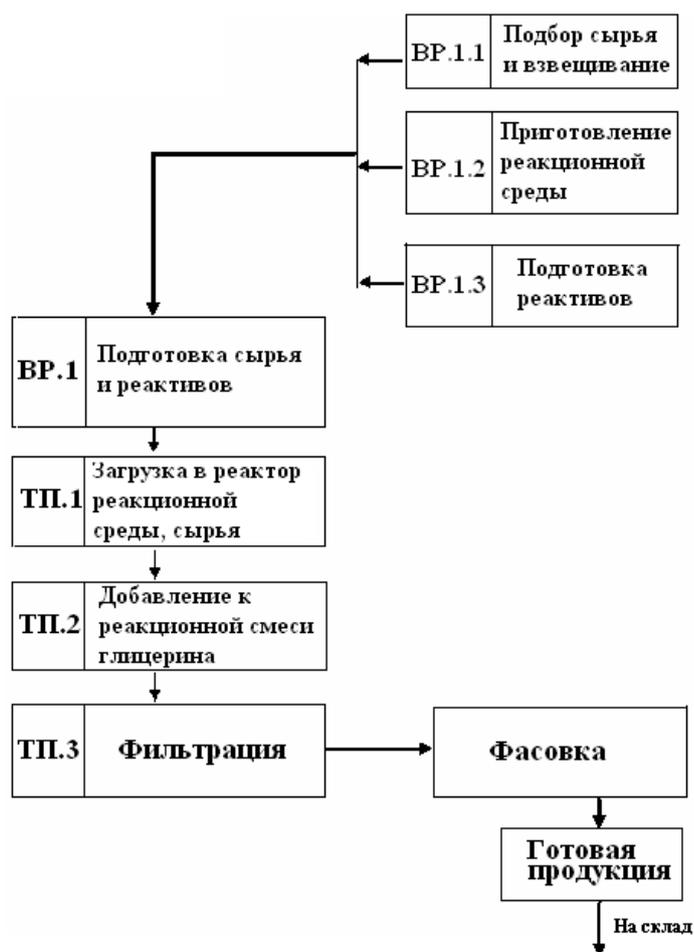


Рис.4. Технологическая схема производства поликомплексных композитов на основе Na-КМЦ и МФО
 VR.1.1, VR.1.2, VR.1.3 – вспомогательные работы;
 TP.1, TP.2, TP.3 – технологические процессы.

Растворы поликомплексного композита готовят следующим образом (рис.5): в емкость реактора (3) заливают дистиллированную воду (4) до половины отметки. Включается – мешалка реактора. Сухой очищенный компонент Na-КМЦ (1) подается в количестве, предусмотренном технологическим регламентом посредством весового мерника (2) в реактор равномерными порциями с одновременным перемешиванием. Далее воду наполняют до полной отметки. После прибавления всего количества Na-КМЦ смесь перемешивают в течение 4-5 часов до получения однородной массы. При перемешивании в реактор (3) заливают раствор МФО (5) в количестве 10% от общей массы Na-КМЦ. Потом при постоянном перемешивании добавляют глицерин (6) в количестве 20% от общей массы поликомплексного композита. Готовый раствор поликомплексного композита перемешивают до образования однородной массы. После анализа готового поликомплексного композита его пропускают с помощью вакуумного насоса (7) через фильтр (8) и расфасовывают с помощью фасовочной машины (9) в полиэтиленовые флаконы.

Реакция формирования комплекса и образования ПКК на основе Na-КМЦ-МФО происходит гомогенно в водной среде с равномерным начальным распределением сольватированных макромолекул Na-КМЦ и молекулярно агрегированных Na-КМЦ в водной среде, далее при добавлении водных систем МФО в реакционную среду, происходит

формирование ПКК, с равномерным распределением гелевых форм Na- КМЦ-МФО ПКК в водной системе, поэтому получение и перемешивание ПКК в реакционной смеси проводится непосредственно в реакционном аппарате – реакторе. При этом модуль реакции, т.е. соотношение Na-КМЦ:МФО должно быть не ниже 10:1.

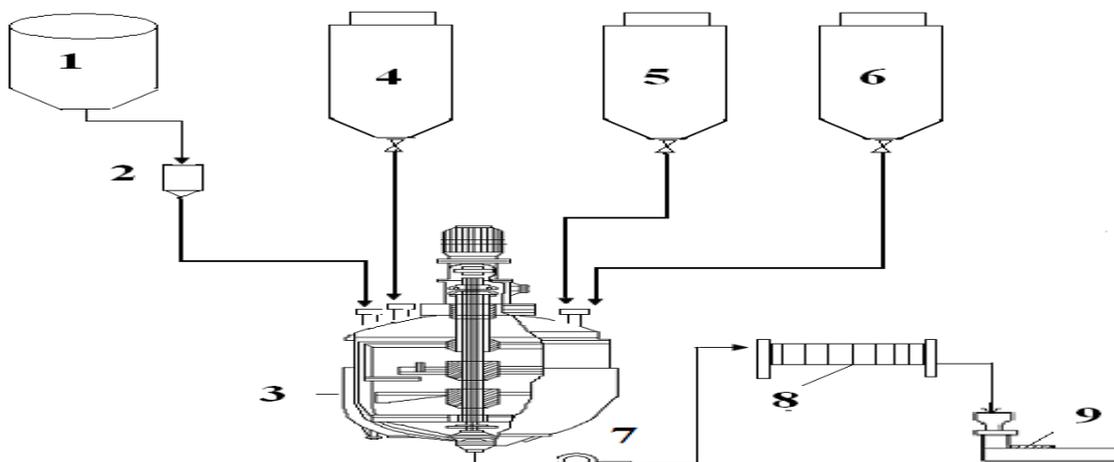


Рис. 5. Аппаратурная схема производства ПКК на базе Na-КМЦ и МФО:
1- сухой компонент натрийкарбоксиметилцеллюлозы; 2 – весовой мерник; 3 – реактор;
4 – растворитель; 5- раствор мочевиноформальдегидного олигомера; 6 – глицерин;
7- вакуумный насос; 8 – фильтр; 9 – расфасовочная установка.

Таким образом, разработана технология получения поликомплексных композитов на базе натрийкарбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами как основы для мягких лекарственных препаратов пролонгированного действия с оптимальными физико-химическими, физико-механическими и эксплуатационными характеристиками. Установлена возможности использования поликомплексных композитов на основе Na-КМЦ-МФО в качестве основы для лекарственных систем с направленными транспортными свойствами и контролируемым выделением лекарственных препаратов.

Выводы:

1. Впервые предложен новый гелевой поликомплексный композит на основе Na-КМЦ-МФО, в которой, благодаря оптимальному сочетанию компонентов, регулируемому молекулярному строению полимерного комплекса в результате самоорганизации макромолекул в процессе его формирования, образуются структуры с регулируемыми размерами.

2. Разработана технология получения поликомплексных композитов на базе натрийкарбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами как основы для мягких лекарственных препаратов пролонгированного действия с оптимальными

физико-химическими, физико-механическими и эксплуатационными характеристиками. Составлена технологическая схема производства поликомплексных композитов и установлены основные технологические параметры в производственных условиях.

3. Показана возможности использования гелей ПКК на основе Na-КМЦ-МФО в качестве основы для лекарственных систем с направленными транспортными свойствами и контролируемым выделением лекарственных препаратов.

Список литературы:

1. Сулейманов И.Э., Будтова Т.В., Искаков Р.М., Батирбекова Е.О., Жубанов Б.А., Бектуров Е.А.// «Полимерные гидрогели в фармацевтике» Алматы-Санкт-Петербург. 2004., 210 с.

2. Inagamov S.Ya., Mukhamedov G.I. Structure and physical-mechanical properties of interpolymeric complexes based on sodiumcarboxymethylcellulose //«Journal of Applied Polymer Science». 2011. -V. 122, №3. - P.1749-1757.

3. Инагамов С.Я., Джалилов Х.К., Каримов А.К., Мухамедов Г.И.//Исследование структуры и свойств поликомплексных гелей карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами / Фармацевтический вестник Узбекистана - 2005. - №4.- С.13-16.

4. Инагамов С.Я. Исследование реологических свойств поликомплексов карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами как основа для лекарственных препаратов. // Фармацевтический вестник Узбекистана.- 2006г.-№1- С.30-34.

5. Инагамов С.Я., Каримов А.К., Мухамедов Г.И. Поликомплексные гели на основе натрийкарбоксиметилцеллюлозы – новые пролонгаторы лекарственных препаратов.//Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2010.-№1.- С.46-52.

6. Калантарова Т.Д. Термодинамические характеристики и структурные особенности смесей полимеров на основе поливинилпирролидона и метилцеллюлозы: Дисс. ... канд. хим. наук. - Ташкент, 1997.- С.50.

Referense:

1. Suleimanov IE, Budtova TV, Iskakov RM, Batirbekova EO, Zhubanov BA, Bekturov EA // "Polymer hydrogels in pharmaceuticals" Almaty-Saint-Petersburg . 2004., 210 p.

2. Inagamov S.Ya., Mukhamedov G.I. Structure and physical-mechanical properties of interpolymeric complexes based on sodiumcarboxymethylcellulose // Journal of Applied Polymer Science. 2011.-V.. 122, №3. - P.1749-1757.

3. Inagamov S.Ya., Jalilov HK, Karimov AK, Mukhamedov GI // Research of structure and properties of polycomplex gels of carboxymethylcellulose with urea-formaldehyde oligomers / Pharmaceutical bulletin of Uzbekistan - 2005. - №4.- С .13-16.

4. Inagamov S.Ya. Study of the rheological properties of carboxymethylcellulose polycomplexes with urea-formaldehyde oligomers as a basis for medicinal preparations. // Pharmaceutical bulletin of Uzbekistan. - 2006-№1- С.30-34.

5. Inagamov S.Ya., Karimov A.K., Mukhamedov G.I. Polycomplex gels based on sodium carboxymethylcellulose - new prolongations of medicines. // Pharmaceutical Journal. - Tashkent, 2010.-No. 1.- P.46-52.

6. Kalantarova TD Thermodynamic characteristics and structural features of mixtures of polymers based on polyvinylpyrrolidone and methylcellulose: Diss. ... cand. chem. sciences. - Tashkent, 1997.- С.50.