Министерство образования и науки Республики Казахстан

Карагандинский Университет «Болашак»

Кафедра химии и технологии фармацевтического производства

Юн Юлия Владимировна

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ пленок

для лечения ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ

Специальность 390740 химия и технология фармацевтического производства

Караганды 2008

Министерство образования и науки Республики Казахстан

Карагандинский Университет «Болашак»

Кафедра химии и технологии фармацевтического производства с курсом физико-математических дисциплин

Допущен к защите

«25.06.2008» г.

Зав. кафедрой,

д.фарм.н., профессор

Абдуллабекова Р. М.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ пленок

для лечения ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ

Студентка: ХТ – 502

Юн Ю.В.

Научный руководитель:

Гизатуллина Д. Р.

КАЗАХСТАНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

(наименование вуза)

Факультет Химия и технология фармацевтического производства

Специальность 390740 химия и технология фармацевтического производства

Кафедра химии и технологии фармацевтического производства с курсом физико-математических дисциплин

ЗАДАНИЕ

на выполнение дипломного проекта (работы)

Студентке Юн Юлии Владимировне

Тема работы: «Технология получения лекарственных пленок для лечения термических ожогов»

Утверждена приказом по вузу № /уч от «13» марта 2008 года

Срок сдачи законченного проекта (работы)

«2»мая2008 года

Исходные данные к проекту (работе):

Технологически доступное сырье: настойки – эхинацеи, сок подорожника, полифитовое масло «Кызылмай»; формообразователи - натрий-карбоксиметилцеллюлоза, желатин, поливиноиловый спирт, поливинилпирролидон; пластификатор – глицерин; и растворитель.

Перечень подлежащих разработке в дипломном проекте вопросов или краткое содержание дипломной работы:

а) провести анализ литературных данных и обосновать выбор предложенных веществ в качестве основных и вспомогательных веществ фитопленки;

б) разработка состава фитопленок;

в )определить влагопоглощение фитопленок;

г) изучить адгезиую полученных фитопленок;

д) изучить антимикробную активность фитопленок

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей)

Технологическая схема получения фитопленки, таблицы с подобранным составом фитопленок и результатами набухания фитопленок различного состава, график зависимости адгезивных свойств фитопленок от состава основы.

Рекомендуемая основная литература

1. Б. А. Жубанов, Е.О.Батырбеков, Р.М. Искаков. Полимерные материалы с лечебным действием.-Алматы: «Комплекс», 2000.-220с.
2. А. И. Тенцова, М.Т.Алюшина.Полимеры в фармации.-Москва: «Медицина»,1985.-256с.
3. С.Ф. Горячев. Безопасность жизнедеятельности и медицина катастроф.-Ростов н/Д.:»Феникс», 2006.-576с.
4. Мизина П.Г., Куркин В.А., Быков В.А., Авдеева О.И. Влияние вспомогательных веществ на влагопоглощение и адгезию фитопленок // Фармация. – 2000.- № 2.

Консультации по проекту (работе) с указанием относящихся к ним разделов проекта (работы)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Раздел | Консультант | Сроки | Подпись |
| 1. Обсуждение литературного обзора | Гизатуллина Д.Р. | Январь |  |
| 2.Технология получения фитопленок | Гизатуллина Д.Р. | Февраль |  |
| 3. Влагопоглощение и адгезия фитопленок различного состава | Гизатуллина Д.Р. | Март |  |
| 4. Микробиологические исследования полученных пленок | Гизатуллина Д.Р. | Апрель |  |
| 5. Оформление дипломного проекта (работы) | Гизатуллина Д.Р. | Май - июнь |  |

График подготовки дипломного проекта (работы)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № п/п | Наименование разделов, перечень разрабатываемых вопросов | Сроки предоставления научному руководителю | Примечание |
| 1 | Подготовка литературного обзора | 20.02.07 |  |
| 2 | Изучение технологии фитопленок | 25.02.07 |  |
| 3 | Подбор пленкообразователей для фитопленок | 28.02.07 |  |
| 4 | Изучение методик определения влагопоглощения и адгезии фитопленок | 07.03.07 |  |
| 5 | Определение влагопоглощения и адгезии фитопленок различного состава | 30.03.07 |  |
| 6 | Определение антимикробной активности фитопленок различного состава | 13.04.07 |  |
| 7 | Оформление дипломного проекта (работы) | 30.05.07 |  |
| 8 | Апробация дипломного проекта (работы) | 04.06.07 |  |
| 9 | Защита дипломного проекта (работы) | 03.07.07 |  |

Дата выдачи задания 11 февраля 2008 год

Заведующий кафедрой \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Абдуллабекова Р.М.

(подпись)

Руководитель проекта \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Гизатуллина Д. Р.

(подпись)

Задание приняла к исполнению студентка \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Юн Ю.В.

(подпись)

**Содержание**

Нормативные ссылки

Условные обозначения и сокращения

Введение

1 Общая характеристика термических ожогов

1.1 Способы лечения термических ожогов

1.2 Общая характеристика лекарственных пленок

1.3 Лекарственные пленки как прогрессивное средство лечения ожогов

1.4 Лекарственные и вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных пленок

2 Материалы и методы исследования

2.1 Материалы исследования

2.2 Методы исследования

2.2.1 Определение антимикробной активности методом диска

2.2.2 Определение адгезии пленочной лекарственной формы

2.2.3 Определение влагопоглощения пленочной лекарственной формы

3 Разработка состава и технологии фитопленок для лечения термических ожогов

З.1 Разработка состава лекарственной фитопленки

3.2 Разработка технологии лекарственной фитопленки

Заключение

Список использованных источников

**Нормативные ссылки**

ГФ Х – Государственная фармакопея 10 выпуск

ГФ ХI – Государственная фармакопея 11 выпуск

Условные обозначения и сокращения

БАВ – биологически активные вещества

БЛП – биорастворимые лекарственные пленки

ВМС – высокомолекулярные системы

ВР – стадии вспомогательных работ

ГЛБ – гидрофильно-липофильный баланс

ЛВ – лекарственное вещество

ЛС – лекарственное средство

ЛФ – лекарственная форма

МЗ – Министерство здравоохранения

МТС – матричные терапевтические системы

МЦ – метилцеллюлоза

Na-КМЦ – натрий-корбоксиметилцеллюлоза

ПАВ – поверхностно-активные вещества

ПВП – поливенилпирролидон

ПВС – поливиниловый спирт

РК – Республика Казахстан

ТТС-трансдермальные терапевтические системы

ТП – стадии основного технологического процесса

УМО – стадии упаковывания, маркировки готового продукта

**Введение**

Актуальность темы. В настоящее время накоплен огромный арсенал высокоэффективных лекарственных субстанций, однако до конца не решена проблема целенаправленной их доставки в заданный орган – мишень. Лекарственное вещество, обладающее высокой биологической активностью, при введении его в макроорганизм, способно влиять не только на очаг патологии, но и на здоровые органы, что может нанести им непоправимый вред. Этим, очевидно объясняется тот факт, что в настоящее время в фармацевтической отрасли основные финансовые средства инвестируются не в создание новых биологически активных соединений, а в разработку новых путей средств их доставки в организм.

Наиболее предпочтительными в настоящее время являются: интерназальный, лёгочный и трансдермальный пути введения лекарственных препаратов в организм. Трансдермальный путь введения, как один из приоритетных, получил в последнее время широкое развитие в виде трансдермальных терапевтических систем (плёнок, пластин, пластырей), предполагающих пролонгированное введение БАВ в организм через кожу или слизистые оболочки [1].

В настоящее время ТТС нашли признание из-за простоты употребления и высокой эффективности. Эти принципиально новые ЛФ обеспечивают регулируемое поступление препаратов через кожу, характеризуются универсальностью, высокой надежностью, возможностью достаточно быстро прервать действие препарата в необходимый момент [2].

Новым этапом в лечении термических ожогов является использование лекарственных фитопленок на основе полимеров медицинского назначения с включенными в них субстанциями природного происхождения, которые позволяют ускорить процесс заживления и препятствовать воспалительным процессам в местах ожога.

Лекарственные формы, традиционно применяемые для лечения ожоговых ран, такие как, мази, гели, аэрозоли и др. имеют существенные недостатки. Они не обеспечивают точность дозирования ЛВ, не позволяют сохранить постоянство его концентрации из-за разбавления раневым экссудатом и неравномерности контакта ЛФ с тканями, поэтому разработка состава и технологии лекарственных пленок на основе биосовместимых полимерных материалов, включающих антибактериальные, противовоспалительные, ранозаживляющие вещества является актуальной проблемой.

Целью данной работы является разработка состава и технологии лекарственной плёнки для лечения термических ожогов.

Для этого необходимо решить следующие задачи:

1. Провести подбор полимерных основ для плёночной лекарственной формы.

2. Разработать технологию получения пленочной ЛФ с фитопрепаратами для лечения термических ожогов.

3. Определить влагопоглощение и адгезию полученных лекарственных пленок.

4.Изучить антимикробную активность фитопленок.

**1. Общая характеристика ожогов**

Ожоги – это часто встречающееся тяжелое повреждение кожи, слизистых оболочек и глубжележащих тканей, вызванное чрезвычайным воздействием: высокой температурой, химическими веществами, электричеством и лучистой энергией.

Причинами термического ожога являются: пламя, пар, горячие жидкости, расплавленный металл, нагретые предметы.

По глубине поражения различают 5 степеней ожогов:

Ожог 1-ой степени проявляется гиперемией, отеком и болью в очаге поражения. Поврежден поверхностный слой эпидермиса.

При ожоге 2-ой степени повреждается вся толща эпидермиса до ростковой зоны. Его признаки: краснота, боль, отек, образование пузырей с желтоватым экссудатом. Под эпидермисом, который легко снимается, находится ярко-розовая болезненная раневая поверхность.

Ожоги 3а степени характеризуются омертвением всего эпидермиса и поверхностных слоёв дермы. Вначале образуется либо сухой светло-коричневый струп (при ожогах пламенем), либо белесовато-серый влажный струп (воздействие пара, горячей воды). Иногда формируются толстостенные пузыри, заполненные экссудатом. Краснота и отёк вокруг обожженного участка.

При ожогах 3б степени кожа гибнет на всю толщу, часто поражается и подкожная жировая клетчатка. Омертвевшие ткани формируют струп: при ожогах пламенем – сухой, плотный, тёмно-коричневого цвета; при ожогах горячими жидкостями и паром – бледно-серый, мягкий, тестоватой консистенции. Характерна полная потеря чувствительности в области струпа при уколе иглой, выдёргивании волос, прикосновении к обожженной поверхности спиртовым тампоном. На дне струпа видны расширенные кровеносные сосуды, кровь в них не циркулирует. За пределами очага поражения наблюдается обширный отек.

Ожоги 4-ой степени сопровождаются гибелью тканей, расположенных под собственной фасцией (мышцы, сухожилия, кости). Струп толстый, плотный, иногда с признаками обугливания.

Ожоги 1-ой, 2-ой и 3а степени относятся к поверхностным, 3б и 4-ой степени – к глубоким [ 3 ].

Термические поражения представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему, так как обширные ожоговые травмы протекают на фоне полиорганной недостаточности, сопровождающейся значительным угнетением иммунологической реактивности, следствием чего являются частое нагноение ран и развитие септических осложнений [ 4 ].

Ожоговые травмы часто приводят к нетрудоспособности, инвалидизации, а порой и смерти больного. Ожоги занимают одно из первых мест в травматизме и смертности среди прочих травм [ 7 ].

**1.1 Способы лечения термических ожогов**

В разработке проблемы лечения ожогов достигнуты значительные успехи. Научно-исследовательская работа ведётся по различным направлениям - терапии ожогового шока, борьбе с ожоговым истощением и т .д. Особое место отводится местному лечению ожоговых ран.

Близким к идеальному способом лечения поражений кожного покрова при ожогах является трансплантация кожи с других участков тела этого же пациента. Однако кожа животных и консервированная человеческая, наиболее часто используемая для покрытий обожжённых участков имеет ряд недостатков, главным из которых является их дороговизна [ 2 ].

Наиболее изученной группой материалов, используемых при лечении повреждений кожного покрова, являются текстильные перевязочные материалы. Более целесообразно применение повязок, содержащих в своём составе ЛВ в виде растворов, линиментов, мазей и т.д., пропитывающих перевязочный материал. Классическим примером антисептиков при ожоговых ранах является повязка, пропитанная раствором фурацилина (1: 5000). Кроме неё в виде растворов и мазей, пропитывающих перевязочный материал, используются серебра нитрат, церия нитрат, мафенида ацетат и др.

Текстильные повязки предназначены, в первую очередь, для оказания первой помощи. В то же время традиционные текстильные перевязочные средства не отвечают предъявляемым в настоящее время методам. Хотя они поглощают экссудат, который, коагулируясь, может предотвращать избыточное испарение воды, они в недостаточной степени защищают организм от внешнего механического воздействия.

Применение таких повязок может приводить к прекращению газо- и массообмена через повязку с засохшим на ней слоем экссудата, что приводит к развитию под повязкой микрофлоры. Кроме того, высокая адгезия таких материалов к ране, особенно на стадии грануляции, не только не создаёт условия заживления, но и может тормозить его. Наконец,отделение ватно- марлевого материала от заживающей раны приводит к её травмированию[5].

Перспективно использование для лечения ран и ожогов углесорбционных материалов. Углеродные аппликаты поглощают из ран и ожогов микрофлору. Кроме того, они подсушивают рану, уменьшают отёк.

Хотя имеются положительные результаты при нанесении на рану гранулированного активированного угля, применение таких сорбентов затруднено, так как часть гранул погружаются в живую ткань и их трудно удалять. Кроме того, гранулированные сорбенты не обеспечивают регулируемое направление тока жидкости от раны [5].

Наиболее широко применяются для местного лечения ожогов антисептики и антибиотики. В ряде исследований отмечается, что ведущая роль в инфекционных осложнениях ожоговых ран принадлежит патогенному золотистому стафилококку и синегнойной палочке. Наиболее высокой антибактериальной активностью против этих микроорганизмов обладает группа аминогликозидовых антибиотиков - сульфат и другие соли гентамицина, тобрамицина, неомицина. В отделении термической травмы Городской клинической больницы №4 г. Алматы накоплен положительный опыт применения препарата Цефтазидим (Фортум) компании «Claxo Smith Kline», Великобретания. Форт ум – цефалоспориновый антибиотик третьего поколения обладает широким спектром действия и оказывает бактерицидное действие. Препарат вводили внутривенно в виде капельной инфузии [6]. Широкое использование антибиотиков, однако, выявило и ряд отрицательных побочных влияний, проявляющихся в аллергических реакциях, появлении внутригоспитальной инфекции.

Была предложена методика лечения ожоговой раны с использованием биологически активной добавки – бальзама «Возрождение», который был использован и для внутреннего приёма ожоговыми больными. Предлагаемая БАД содержит кристаллический йод, йодид калия, крахмал, молочную и аскорбиновую кислоты, комплекс антиоксидантов, а также яблочный уксус. Препарат оказывал хорошее бактерицидное и бактериостатическое действие [ 4 ].

Известны гелеобразные ЛФ, используемые для лечения ожоговой поверхности. В ожоговом отделении Бишкекского Научно – исследовательского центра был использован Актовегин гель 20% при местном лечении раневой поверхности у больных с обширными ожогами 2-ой, 3а степени поражения. Данный препарат воздействует на раневую поверхность, регулируя клеточный механизм раневого процесса, активирует окислительные процессы в ране. Стимулирующий эффект Актовегина при заживлении ран обусловлен инсулиноподобной активностью олигосахаридов, входящих в состав препарата. Результаты проведённых исследований позволили включить Актовегин в стандартные схемы лечения ожоговых больных в виде наружных форм [ 7 ].

Примером изолирующего покрытия является плёнкообразующая система «Лифузоль» (НИИмедполимер, Москва), наносимая на поверхность раны аэрозольным методом и разрешенная к применению Минздравом. «Лифузоль» изготавливают на основе полибутилметакрилата с биологически активными добавками, например, облепихового масла. Положительной особенностью этого материала является хорошая адгезия пленки к влажным поверхностям и устойчивость к водным средам [ 5 ].

Однако покрытия, образующиеся на поверхности раны после полимеризации мономеров, не получили широкого распространения.

Известны лишь отдельные примеры образования покрытия на ране за счёт слипания наносимого на неё порошка полимера.

Так, в 1970-ых годах привлекла возможность образования пленки на поверхности раны на основе смеси порошкообразного поли-(2-гидроксиэтил)метакрилата (Poly HEMA) и жидкого полиэтиленгликоля. В этом случае на рану наносили полиэтиленгликоль и насыпали порошок полимеров. После повторения этой операции несколько раз набухшие и склеившиеся полимерные частицы образовывали покрывающую рану пленку.

Эта система рассматривалась как средство для лечения ожогов. Такая пленка набухает в воде, поэтому её удаление при замене было безболезненным, Кроме того, её преимуществом, является высокая паропроницаемость, что предотвращает образование на поверхности ожога водяных пузырей [ 5 ].

Применение такого покрытия давало хорошие результаты при обработке ожогов низших степеней. Ограничивали использование этого материала достаточная сложность нанесения и плохая адгезия к влажным ранам.

Современные покрытия ожоговых ран постоянно совершенствуются для наиболее полного удовлетворения предъявляемых к ним высоких требований. Правильный выбор и умелое использование средств для лечения ожогов обеспечат уменьшение болезненности, сокращение сроков лечения обожженных, уменьшение последствий ожогового повреждения.

**1.2 Общая характеристика лекарственных пленок**

Фитопленки относятся к аппликационным ЛФ и предназначены для чрескожного введения в организм БАВ растительного происхождения [ 8 ].

История создания аппликационных ЛФ имеет древние корни. В 5-4 вв. до н. э. в медицине использовали припарки сырых или варёных растений, измельчённых с вином или маслом; мази с различными компонентами растительного, животного и минерального происхождения на основе мёда, масла, свежего свиного сала, сгущённых соков и сгущённых отваров растений в воде или вине. Позже появились компрессы, пластыри, ароматические лепёшки. Все они предназначены для длительного лечебного воздействия на организм.

Практически все названные ЛФ дошли до наших дней. Однако сегодня они не отвечают в полной мере современным требованиям, предъявляемым к ЛФ, и прежде всего тем, что не регулируют скорость поступления и концентрацию БАВ в организме. Одной из задач фармацевтической технологии является создание трансдермальных терапевтических систем – особых устройств с определёнными конструктивными особенностями, позволяющими длительно дозировать действующие вещества в заданном временном интервале.

Это стало возможным благодаря внедрению в практику фармацевтической технологии нового класса полимеров с особыми функциональными свойствами.

Известно, что все ТДТС работают по принципу пассивной диффузии БАВ через кожу или слизистую оболочку благодаря градиенту концентраций по обе стороны полупроницаемой мембраны, в качестве которой в данном случае выступает кожа (или слизистая оболочка).

По такому же принципу «работают» и лекарственные ФП, которые можно рассматривать как разновидность ТДТС, но по способу получения они проще и для их изготовления в основном используются полимеры природного происхождения.

Современные достижения фармацевтической технологии позволяют группировать и классифицировать лекарственные ФП по различным признакам:

По происхождению матричных пленкообразующих носителей:

- животного (коллаген, желатин, эластин, хитозан);

- растительного (альгинаты);

- микробного (агар – агар, декстрин);

- полусинтетические (метилцеллюлоза, натрий – карбоксиметилцеллюлоза, оксипропилэтилцеллюлоза);

- синтетические (поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полиэтиленоксиды, полиакриламиды);

По используемым БАВ:

- ФП, содержащие в своём составе минимально очищенные комплексные извлечения из ЛРС (настойки, экстракты, соки, растительные масла);

- ФП, содержащие в своём составе максимально очищенные суммы действующих веществ из ЛРС (флавоноиды; сангвиритрин – смесь бисульфатов алкалоидов сангвинарина и хелеритрина из маклеи мелкоплодной; алпизарин – ксантиновый гликозид мангиферин из копеечника альпийского; сальвин – 1% спиртовый расвор из шалфея лекарственного);

По месту нанесения:

- накожные (чрезкожные) ФП;

- ФП для нанесения на слизистую оболочку глаза, носа, полости рта, влагалища;

По характеру воздействия на организм:

- местное;

- резорбтивное;

По поведению в очаге патологии:

- биодеградируемые ФП;

- биоэродируемые;

- ФП, требующие извлечения;

По конструктивным особенностям:

- ФП монослойные (монолитные);

- ФП бислойные (многослойные);

По числу лекарственных компонентов:

- однокомпонентные ФП;

- многокомпонентные ФП.

Однако все вышеприведённые типы классификаций носят весьма условный характер. В качестве основной (рабочей) можно считать классификацию лекарственных ФП по области их применения (или по месту их нанесения):

- стоматологические;

- офтальмологические;

- оториноларингологические;

- дерматологические;

- гинекологические.

По дисперсологической классификации лекарственные ФП можно отнести к связнодисперсным системам с условно твёрдой дисперсионной средой и дисперсной фазой.

Если рассматривать ФП с позиции механизма пролонгирования, то их можно отнести к ЛФ поддерживающего действия. Такой механизм пролонгирования является более приемлимым, если речь идет, в частности, об антимикробных ЛФ. И в то же время для ФП тонизирующего, стимулирующего действия более приемлем механизм повторного действия.

Таким образом, лекарственная ФП стала терапевтической единицей в системе классификации ЛФ.

К безусловным преимуществам лекарственных ФП можно отнести:

- технологичность (не требуют сложного технологического оборудования);

- удобство применения (не требуют специальных устройств и обученного персонала);

- самостоятельное использование пациентом;

- безопасность (в любой момент при необходимости ФП может быть удалена, ибо находится вне организма и лишь контактирует с ним);

- в случае необходимости доза БАВ может быть увеличена путём нанесения дополнительной ФП;

- пролонгированное действие позволяет сокращать число процедур;

- сведены до минимума побочные эффекты из-за малых доз БАВ растительного происхождения (на фоне участившихся негативных действий синтетических препаратов);

- возможность сочетания различных групп действующих веществ;

- защита от разложения БАВ с малым периодом полусуществования в организме;

- возможность использования в любых ситуациях (длительные поездки, сон, бессознательное состояние и др.);

- многостороннее и мягкое действие фитокомплексов.

Однако не существует идеальных ЛФ, и лекарственным ФП также присущи некоторые недостатки:

- при хранении ФП могут отсыревать, что может привести к микробной порче, или же наоборот, терять остаточную влажность, что приводит к ухудшению таких физико-механических показателей пленок, как эластичность, прочность и др.;

- возможно взаимодействие БАВ с вспомогательными веществами с образованием прочных комплексов, что может привести к снижению фармакологической активности;

- низкая скорость пассивной диффузии требует использования пенетраторов;

- продукты ферментативного распада природных полимеров могут стать хорошей средой для размножения микрофлоры.

Вместе с тем вышеуказанные недостатки лекарственных ФП не умаляют их преимуществ по сравнению с другими ЛФ.

В состав ФП входят извлечения из лекарственного растительного сырья, содержащего:

- биогенные стимуляторы: коланхое(сок), алоэ(экстракт);

- иммуностимуляторы, адаптогены, экопротекторы: родиола розовая, эхинацея пурпурная;

- тонизирующие вещества: аралия, женьшень, заманиха, элеутерококк; - репаративные: масло облепиховое, масло шиповника, каротолин;

- антимикробные, противовоспалительные, ранозаживляющие вещества: почки тополя, плоды расторопшы пятнистой, сангвиритрин, эвкалимин, ализарин, флавоноиды.

Вспомогательные вещества, используемые для изготовления лекарственных ФП, можно разделить на две группы:

- матричные пленкообразующие носители;

- собственно вспомогательные вещества: пластификаторы(глицерин), консерванты (нипагин), пенетраторы (диметилсульфоксид), адгезивы(поливинилпирролидон, поливиниловый спирт).

При получении ФП в основном используют способы «полива» пленочной массы на подложку (форму). Введение БАВ в некоторых случаях отличается. Извлечения из ЛРС могут быть смешаны с водой, предназначенной для приготовления растворов пленкообразователей, или же вводятся в уже готовые растворы полимеров по типу эмульсий. Гомогенизация пленочной массы проводится механически. Сушка пленок осуществляется в различных режимах: 1) при 40 в течение 8 ч; 2) при 50 в течение 8 ч; 3) при комнатной температуре до остаточной влажности 10%. Для получения стерильных ФП может быть использована химическая стерилизация. Для упаковки лекарственных ФП применяют полиэтилен или блистерную упаковку.

В настоящее время лекарственные ФП применяются в различных областях медицины. Так, они используются в стоматологии для лечения различных заболеваний полости рта, в оториноларингологии, в гинекологии. ФП под названием «аппликационные раневые покрытия» широко применяются в хирургической практике.

Таким образом, лекарственные ФП нашли своё применение в различных областях практической медицины. Разработка ФП сложилась в самостоятельное направление фармацевтической технологии. Перед специалистами стоит задача расширения ассортимента лекарственных ФП.

**1.3 Лекарственные пленки как прогрессивное средство лечения ожогов**

Одной из проблем дерматологии и фармации является создание рациональных препаратов для лечения термических ожогов. В частности, первостепенной задачей является защита обожженной поверхности, необходимая для эффективной борьбы с шоком, плазмопотерей и развитием вторичной инфекции. Применяемые в настоящее время ЛФ для лечения термических ожогов недостаточно эффективны из-за невозможности обеспечения постоянства концентрации ЛВ на раневой поверхности, кратковременности контакта, длительности курса лечения.

Несмотря на то, что количество раневых покрытий довольно велико, повязки, подходящей для всех типов ожогов, до сих пор не существует. Под термином «раневое покрытие» подразумеваются не только привычные текстильные материалы (марля, сетка, трикотаж, нетканое полотно), но и пленки, пленкообразующие композиции, губки, гидроколлоиды, гели, порошки, пасты, комбинации различных материалов [ 9 ]. Традиционные текстильные перевязочные материалы обеспечивают лишь надежную механическую защиту, но, поглощая раневое отделяемое, они становятся благоприятной средой для развития патогенной микрофлоры. Кроме того, они прилипают к ране, причиняют боль при смене повязки и т.д.[ 9 ]

Принципиально новым методом лечения термических ожогов является использование лекарственных фитопленок на основе растворимых полимеров. ФП являются наиболее перспективной альтернативой перевязочным средствам на текстильной основе и традиционным ЛС для лечения термических ожогов [ 10 ], так как позволяют депонировать ЛВ в месте введения, обеспечивают точность дозирования, стабильность и высокую терапевтическую эффективность. Кроме того, они обеспечивают хорошую защиту раны от внешних воздействий, хорошо моделируются на раневой поверхности, плотно к ней прилегают,обеспечивают требуемый парообмен и фиксируются на ране без применения специальных средств [11].

Материал, используемый для покрытия ожогов, может быть разделен на 2 категории. Первая – заменители кожи, которые в свою очередь подразделяются на временные, накладываемые на свежую рану до заживления, и полупостоянные в случае, если материал находится на ране в течение ряда месяцев. Вторая – повязки-покрытия, которые наносятся через определенные интервалы времени.

По своей природе покрытия могут быть биологическими, синтетическими и комбинированными. ЛП относятся к комбинированным покрытиям, накладываемым на короткое время.

Пленочные покрытия ран и ожогов наиболее близко подводят к решению проблемы «искусственной кожи», т.е. материала, который может быть нанесен на поверхность тела при утрате или повреждении кожного покрова с целью адекватного выполнения функций последнего.

Реально такие покрытия могут быть использованы в определенных условиях, например на стадии эпителизации при отсутствии сильного увлажнения раны [ 5 ].

Необходимыми свойствами заменителей кожи являются: отсутствие токсичности и антигенных свойств; проницаемость для водяных паров подобно нормальной коже; быстрая и длительная прилипаемость к раневой поверхности; гибкость и пластичность, обеспечивающие соответствие покрытия неровной поверхности раны; достаточная эластичность; непроницаемость для экзогенных микроорганизмов и снижение концентрации микрофлоры в ране; высокая прочность на разрыв; низкая стоимость; большой срок годности; минимальные требования к условиям хранения.

В настоящее время разработано 2 подхода к нанесению пленочного покрытия на пораженный участок:

- образование пленки непосредственно на поверхности раны;

- использование заранее приготовленной пленки [ 5 ].

В последнее время большее внимание привлекают многослойные многофункциональные покрытия. В большинстве случаев такие покрытия содержат:

- верхний, обычно гидрофобный слой, защищающий кожу от проникновения вредных микроорганизмов, но проницаемый для кислорода и водяного пара, и, как минимум, один из следующих слоев:

- слой гидрофильного сорбирующего пористого, в некоторых случаях биодеградируемого, материала;

- слой адгезива, обеспечивающий контакт поверхности раны с покрытием [ 5 ].

ФП представляют собой гидрофильные системы, которые при контакте с биологической жидкостью, поглощают ее в определенном количестве, что приводит к растворению БАС. От характера влагопоглощения будет зависеть и диффузный перенос БАС в месте нанесения ФП.

Адгезия (сила сцепления пленки с субстратом) определяет длительность и эффективность воздействия на патологический очаг, так как в случае «сползания» пленки терапевтический эффект БАС либо уменьшается, либо полностью прекращается [ 12 ].

Заранее приготовленные пленочные материалы представляют интерес для медицинской практики при лечении необводненных ран в стадии эпителизации. К настоящему времени описано значительное число предлагаемых пленочных покрытий для ран и ожогов.

В 1974 г. фирмой N. J. Smith and Nephew. Ltd. (Великобритания) был выпущен и начал использоваться в Западной Европе, а с 1978 г. – в США, материал на основе полиуретановой пленки со слоем клеящего вещества (торговая марка «Op-site»). Эта эластичная пленка с 5-кратной способностью к растяжению прозрачна, что позволяет наблюдать процесс заживления. Она проницаема для газов, обеспечивает стерильность раны, не дает аллергических реакций.

Нанесение пленки «Op-site» на поверхность ожога снимало боль, особенно в начальной стадии поражения. Ее нижняя гладкая поверхность способствует образованию гладкого рубца.

Этот материал был рекомендован для залечивания пролежностей и ожогов, а также участков тела, с которых была удалена донорская кожа. Ограничивает применение материала «Op-site» невозможность его использования на сильно увлажненной поверхности, например, при ожогах 3-ей степени [ 5 ]. Не может она быть применена и на ожогах большой площади.

Особый интерес представляют раневые покрытия пленочного типа из поливинилового спирта, достоинством которых является пластичность, обеспечивающая хорошее моделирование повязки на раневой поверхности. В том случае, если пленки прозрачны, предоставляется возможность осуществлять визуальный контроль за состоянием раны. На кинетику десорбции из них антимикробных веществ влияет сродство ЛВ к полимеру-носителю [ 9 ].

На базе травматолого-ортопедического отделения 3-ей городской больницы (г. Петропавловск) скорой медицинской помощи проводились клинические исследования препарата «Тополин» при местном лечении ожоговых ран. ЛФ «Тополин» представляет собой полимерную пленку на основе поливинилового спирта, обладающую широким спектром антибактериальной активности, ранозаживляющим, противовоспалительным, антиоксидантным действием. В качестве пластификатора использовали глицерин, а действующим началом являлся «Тополин» [ 11 ].

Микробиологические исследования показали высокие бактерицидные свойства препарата «Тополин», что облегчает борьбу с инфекциями и способствует предотвращению различных осложнений.

Подготовка основы пленок сводится к растворению компонентов друг в друге: после набухания ПВС в воде к нему добавляли глицерин и нагревали на водяной бане до получения прозрачного раствора. Затем в еще теплом растворе компонентов основы растворяли ЛВ «Тополин». После отстаивания раствор разливался на стеклянные пластинки и оставлялся на 12-15 часов для пленкообразования.

В результате исследований были установлены основные пределы варьирования соотношения компонентов: содержание полимера выше 85% делает пленку не эластичной, она легко рвется при механических воздействиях, а менее 75% - пленка не может включить оптимальное количество ЛП. Как показали клинические испытания, наиболее эффективным оказалось содержание в пленке «Тополина» 3%, содержание его более 3-3,5% дает неравномерное распределение ЛП в основе, после испарения растворителя в образовавшейся пленке остаются отдельные включения «Тополина».

Данные полимерные покрытия являются новым ЛС с использованием природного препарата. Они не вызывают аллергических реакций, при наложении на раневую поверхность, набухают и рассасываются, способствуют пролонгации ЛП. В отличие от бинтов данные пленки не прилипают к ране, а их перфорации способствуют удалению экссудата из раны [ 11 ].

Данный препарат рекомендован для широкого применения в медицине при лечении ожогов с целью сокращения сроков заживления ран.

Весьма оригинальным является использование в качестве прозрачного раневого покрытия полиэтиленовой перфорированной пленки с нанесением на ее внутреннюю поверхность пудры, содержащей 95% талька и 5% смеси 11 антибиотиков и антисептика. Смесь дополнительно может содержать порошок на основе водорастворимого кератина (белок, получаемый из шерсти) при равном соотношении компонентов в смеси ЛП. Пленка не является паропроницаемой, что, безусловно, обеспечивает создание влажной среды и способствует безрубцовому заживлению ожоговых ран. Однако отсутствие какого-либо типа фиксации ЛВ на поверхности гидрофобной пленки может привести как к неравномерному их распределению на раневой поверхности, так и удалению из раны вместе с раневым отделяемым [ 9 ].

На основе полиуретановой пленки с привитым нижним слоем полиакриламида был разработан гибкий прозрачный материал с высокой паро- и газопроницаемостью, сорбирующий до 100% воды (торговая марка «Omiderm», фирма Omiderm, Ltd., Израиль). Преимуществом этого материала, рекомендованного для использования при лечении ожогов, является его высокая проницаемость для антимикробных препаратов, которые можно наносить непосредственно на поверхность покрытия [ 5 ].

С целью улучшения адгезии между покрытием и пораженной поверхностью была разработана группа материалов, содержащих нижний адгезионный слой, представляющий собой чувствительную к давлению систему из распределенного в каучукоподобном эластомере, например, полиизобутилене, гидрофильного полимера. Материал может содержать дополнительный пористый слой.

В начале 80-х годов в Массачусетском технологическом институте была разработана двухслойная пленочная система, показавшая хорошую стимулирующую способность к регенерации новой живой ткани. Материал содержал в качестве верхнего слоя тонкую пленку из сшитого полидиметилсилоксана марки «Silastic Medical A», обладающую высокой проницаемостью для воды и кислорода.

Нижний слой этого материала состоял из интерполимерного комплекса на основе коллагена и глюкозаминоглюкана – хондроитин-6-сульфата и был получен лиофильным высушиванием смеси растворов полимеров.

Для улучшения процесса регенерации в этот нижний слой вводили клетки эндотелия [ 5 ].

Ускоренное заживление раны вызывал двухслойный материал, состоящий из тонкой пористой политетрафторэтиленовой пленки и нижнего слоя из пористого, подвергающегося биодеструкции полиэфируретана. Образование на примыкающей к ране пористой поверхности тромбового сгустка стимулирует образование новой ткани.

Активное заживление некоторых ран за срок до 16 суток наблюдалось при использовании в качестве покрытия для ран пористой пленки из полиэфируретанмочевины, нижняя поверхность которой была покрыта коллагеном и альбумином [ 5 ].

Объединение «Витамины» совместно с отделом по изучению коллагена Московского медицинского института им. И. М. Сеченова и Бийским витаминным заводом разработали новую оригинальную коллагеновую пленку с облепиховым маслом, предложенную в качестве покрытия раневой поверхности для лечения различных ран.

Коллагеновая пленка с облепиховым маслом, названная «Облекол», представляет собой пластины слегка желтоватого цвета, упакованные в полиэтиленовые пакеты, сохраняющие ее стерильность. В 1г пленки содержится 0,01 г облепихового масла.

Разработанная пленка наряду с высокой терапевтической эффективностью представляет возможности экономического расходования дефицитного облепихового масла, которое постепенно и равномерно поступает на раневую поверхность.

В эксперименте, в условиях моделирования ран и язв «Облекол» оказался эффективнее чистой коллагеновой пленки. Эффективность новой пленки обусловлена удачным сочетанием облепихового масла и коллагена, стимулирующих различные стадии репаративного процесса: облепиховое масло способствует клеточной пролиферации, а коллаген пленки стимулирует фибриллогенез.

Пленку «Облекол» назначали больным при различных ранах: послеоперационных, скальпированных, донорских, ранах, осложненных раневой инфекцией, а также при ссадинах, ожогах и послеожоговых язвах, трофических язвах, пролежнях и других повреждениях кожного покрова.

Эффект от применения «Облекола» оценивался по состоянию репаративного процесса, в частности, по размерам площади эпителизации и срокам наступления полного заживления.

Применение пленки способствовало ускорению процесса заживления ран. После наложения на раневую поверхность «Облекол» плотно прилегает ко дну раны и постепенно лизируется, что способствует очищению раны. В дальнейшем, раньше, чем обычно, появлялись грануляционная ткань, а затем краевая и, наконец, полная эпителизация.

Применение «Облекола» ожоговым больным способствовало заживлению поверхностных ожогов 2-ой и 3а степени. Однако при глубоких ожогах и для ран, осложненных раневой инфекцией, преимуществ от применения «Облекола» не отмечают и назначение пленки по этим показаниям признано нецелесообразным.

К достоинством пленки относится ее хорошая переносимость. Исключение составляют несколько больных, которые в первые часы после наложения пленки жаловались на боль и чувство жжения в ране.

Отмечая преимущества пленки «Облекол», хирурги обращают внимание на удобство ее применения. Пленка препятствует контакту раны с повязкой, защищает ее от повторного инфицирования, предохраняет от высыхания и охлаждения.

На основании результатов апробации хирурги рекомендуют «Облекол» в качестве эффективного средства для лечения различных ран, особенно в стадии развития грануляций и эпителизации, для терапии поверхностных ожогов и в подготовке ожоговых ран к аутодермопластике. Пленка удобна и для лечения донорских ран. «Облекол» перспективен как для стационаров, так и для амбулаторной практики.

Таким образом, приведенные данные говорят о том, что характерной тенденцией современных методов лечения термических ожогов является использование биосовместимых природных и синтетических полимеров и их композиций в качестве основы покрытий на рану. Это позволяет преодолевать недостатки, присущие традиционным ЛФ для лечения термических ожогов.

Также отмечены очевидные преимущества ЛП, которые состоят в повышении атравматичности, лечебном воздействии на рану, снижении расхода ЛС, благодаря высокой эффективности их использования за счет дозированной подачи, и в удобстве при использовании [ 9 ].

**1.4 Лекарственные и вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных пленок**

Подорожник большой

Растение: Подорожник большой, сем. Подорожниковые – Plantago major L., сем. Plantaginaceae. Многолетнее травянистое растение с розеткой прикорневых листьев и с одной или несколькими цветочными стрелками. Сорный или сорно-луговой вид, встречающийся во всех областях Казахстана, обычно как сорняк в поселениях, в долинах рек, по горным лугам, около дорог, по берегам водоемов.

Сырье – листья и семена. Листья заготавливают во время цветения, семена в период созревания.

Химический состав. Листья содержат иридоиды, пектиновые вещества, флавоноиды, аллантоин, пектиновую кислоту, слизи, манит, сорбит, алициклический лолиолид, органические кислоты, витамины А, С, К. Семена содержат слизь, жирное масло, дубильные и белковые вещества, органические кислоты, сапонины, флавоноиды, изокверцитрин.

Лечебные свойства и препараты. Препараты подорожника обладают противовоспалительным(благодаря иридоидам, которых особенно много в соке листьев), ранозаживляющим и болеутоляющим(пектин), секретолитическим, смягчающим и обволакивающим(слизи) действием.

Препараты подорожника эффективны при язвенных поражениях слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при хронических воспалительных процессах. Используют препараты подорожника при лечении гастрита, хронических колитов.

Настой и отвар листьев подорожника готовят в соотношении 10,0:200,0 и принимают по столовой ложке 3-4 раза в день после еды. Настойка на 70% спирте применяется по чайной ложке 3 раза в день за 15-20 минут до еды. Сок из листьев подорожника используется при хронических гастритах, язвенной болезни желудка. Назначают по столовой ложке в 50 мл воды 3раза в день за 15-20 минут до еды. Препарат «Плантаглюцид» - гранулированный порошок, получаемый из водного экстракта листьев, применяют при тех же показаниях, что описаны выше. Отвар и слизь семян подорожника большого помогает при запорах и колитах [13].

Крапива двудомная

Растение: Крапива двудомная, сем. Крапивные – Urtica dioica L., сем. Urticaceae.

Сырье – листья. Запах слабый, вкус горьковато-травянистый.

Химический состав. Листья содержат ацетилхолин, гистамин, 5-гидрокситриптамин, определяющие их жгучие свойства, витамины К, В,С,Е, бета-каротин, пантотеновую кислоту, фенилкарбоновые кислоты, дубильные вещества, гликозиды, каротиноиды, хлорофилл, соли кремневой кислоты и др.

Лечебные свойства и препараты. Препараты крапивы рекомендуются при малокровии, гипо- и авитаминозах. Витамин К и соли кремневой кислоты повышают свертываемость крови, хлорофилл стимулирует обменные процессы, грануляцию и эпителизацию пораженных тканей, уменьшают экссудацию из ран, повышают тонус кишечника, матки, процессы регенерации слизистых оболочек пищеварительного тракта, оказывают желчегонное и противовоспалительное действие.

Настой листьев крапивы 10,0:200,0 применяют как кровоостанавливающее и витаминное средство. Принимают по столовой ложке 3-4 раза в день за 30 минут до еды. Экстракт крапивы жидкий применяют в тех же случаях, что и настой, по 25-30 капель 3-4 раза в день за 30 минут до еды.

Крапива входит в состав желудочных, поливитаминных и других сборов и препаратов. «Аллохол» - комбинированный препарат, состоящий из желчи сухой, экстрактов чеснока, крапивы, угля активированного. Листья крапивы входят также в состав казахстанского препарата «Кызылмай» широкого спектра действия [13].

Роза коричная (шиповник коричный)

Растение: Роза коричная (шиповник коричный), сем. Розоцветные – Rosa cinnamomea L., сем. Rosaceae.

Сырье – плоды, очищенные от плодоножек, разнообразной формы, длиной 1-2,5 см. Заготовку ведут до наступления заморозков.

Химический состав. Мякоть плодов содержит витамины С, Е, Р, каротиноиды, флавоноиды, антоцианы и лейкоантоцианидины, липиды, стерииды, тритерпеновые спирты и сахара.

Лечебные свойства и препараты. Ценность плодов шиповника определяется комплексом витамина С, флавоноидов и каротиноидов. Плоды и их препараты оказывают противоцинготное действие, усиливают окислительно-восстановительные процессы в организме, оказывают желчегонное, мягкое слабительное действие, повышают сопротивляемость к вредным воздействиям окружающей среды. Отвар плодов применяют при диарее, желудочных коликах, циститах, нефритах, пневмонии, диабете.

Настой и отвар плодов шиповника готовят 10,0:200,0 и принимают по 0,5 стакана 2-3 раза в день. Из зрелых плодов шиповника производят препарат «Холосас», применяемый при заболеваниях печени и желчного пузыря. Плоды шиповника входят в состав казахстанского препарата «Кызылмай» широкого спектра действия [13].

Солодка голая или гладкая (лакрица)

Растение: Солодка голая или гладкая (лакрица), сем. Бобовые – Glycyrrhiza glabra L., сем. Fabaceae.

Сырье – корни и корненвища, состоит из цилиндрических подземных побегов и очищенных или неочищенных от коры корней длиной 7-50 см., иногда переходящее вверху в круглое корневище толщиной до 15 см. Побеги и корни снаружи серовато-бурые, на изломе светло-желтые. Запах отсутствует, вкус сладкий, приторный, слегка раздражающий.

Химический состав. Корни и корневища содержат тритерпены, флавоноиды, моно- и дисахариды, пектины, липиды, слизи, камеди, горькие и смолистые вещества, следы эфирного масла, крахмала, белки, фенолкарбоновые кислоты, кумарины, дубильные вещества, сапонины, холин, бетаин, витамин С, каротин и др.

Лечебные свойства и препараты. Препараты солодки оказывают спазмолитическое, противовоспалительное, ранозаживляющее действие, умньшают ломкость капилляров, влияют на солевой обмен; применяются как отхаркивающее, противоязвенное, слабительное, антацидное средство.

Грудной элексир, экстракт сухой и густой являются отхаркивающими средсвами. Корни и корневища солодки входят в состав казахстанского препарата «Кызылмай» широкого спектра действия. В гастроэнтерологии применяют препараты «Ликвиритон», «Флакарбин». Препарат «Глицерам» представляет собой мазь, выпускаемую в качестве средства для лечения экзем, псориаза и аллергии. Отвар корня солодки 10,0:200,0 принимают по 1-2 столовой ложке 3 раза в день за 30 минут до еды, как антибактериальное, мочегонное, секретолитическое и слабительное средство [13].

Облепиха крушиновидная

Растение: Облепиха крушиновидная, сем. Лоховые – Hyppophae rhamnoides L., сем. Elaeagnaceae.

Сырье – плоды облепихи – свежие, замороженные или высушенные.

Химический состав. Плоды облепихи являются уникальным природным концентратом жирорастворимых витаминов. Они содержат каротиноиды, витамины Е, К,С,В,Р, жирное масло, яблочную и виннокаменную кислоты, сахара, дубильные вещества, манит, кверцетин.

Лечебные свойства и препараты. Плоды используются для получения облепихового масла – масляный экстракт из шрота плодов после отжима сока, которое обладает болеутоляющим действием, ускоряет грануляцию и эпителизацию тканей. Применяется при язвенной болезни желудка; как профилактическое средство для уменьшения дегенеративных изменений при лучевой терапии рака пищевода. Наружно применяется для лечения лучевых повреждений кожи, при ожогах, обморожениях, пролежнях; в гинекологии. Плоды облепихи входят в состав казахстанского препарата «Кызылмай» широкого спектра действия [13].

Мелисса лекарственная (мята лимонная)

Растение: Мелисса лекарственная (мята лимонная), сем. Яснотковые – Melissa officinalis L., сем. Lamiaceae.

Сырье – надземная часть растения с цветками, без нижних одревеснелых частей стебля или только листья. Сбор производят в начале цветения, так как после отцветания растение приобретает неприятный запах.

Химический состав. В траве присутствует эфирное масло, в состав которого входят цитраль, цитромеллаль, мирцен, гераниол, геранилацетат, линалоол, лимонен. Содержатся дубильные вещества, фенолкарбоновые кислоты, гликозиды, витамины В, С; флавоноиды, тритерпеноиды.

Лечебные свойства и препараты. Препараты травы мелиссы действуют спазмолитически, болеутоляюще и как сердечное средство. Успокаивают и тонизируют нервную систему, стимулируют пищеварение, прекращают рвоту. Рекомендуются при нервной слабости, мигрени, бессоннице, повышенной половой возбудимости, кожных сыпях, для полоскания десен. Трава мелиссы входит в состав казахстанского препарата «Кызылмай» широкого спектра действия [13].

Тимьян ползучий (чабрец)

Растение: Тимьян ползучий (чабрец), сем. Яснотковые – Thymus serpyllum L., сем. Lamiaceae.

Сырье – трава, заготавливаемая в период цветения. Готовое сырье представляет собой смесь тонких веточек, листьев и цветков. Запах ароматный, вкус горьковато-пряный, слегка жгучий.

Химический состав. Трава содержит эфирное масло, главным компонентом которого являются тимол и карвакрол. Кроме того, в траве присутствуют дубильные вещества, флавоноиды. Горечи, камедь, урсоловая и олеаноловая кислоты.

Лечебные свойства и препараты. Лечебные свойства тимьяна определяются эфирным маслом, составной частью которого является тимол. Последний оказывает бактерицидное действие на кокковую патогенную флору и грамотрицательные микроорганизмы, проявляет антимикотическую активность в отношении патогенных грибов. Препараты тимьяна обладают выраженными отхаркивающими свойствами. Благодаря тимолу и карвакролу препараты тимьяна эффективны при воспалительных процессах с осложненной патогенной микрофлорой, резистентной к антибиотикам. Препараты тимьяна обладают спазмолитическими свойствами, усиливают отделение желудочного сока, применяются также при ожогах кожи, стоматитах, чесотке. Трава тимьяна входит в состав казахстанского препарата «Кызылмай» [13].

Настой травы тимьяна 15,0:200,0 принимают по столовой ложке 2-3 раза в день как отхаркивающее, болеутоляющее и успокаивающее средство.

Эхинацея пурпурная

Растение: Эхинацея пурпурная – Echinacea purpurea Moench, сем. Сложноцветные. Родина – Северная Америка. Разводится в садах в южной и средней полосах европейской части России.

Сырье. Заготавливают цветочные корзинки в июле-августе; корневища с корнями – поздней осенью.

Химический состав. Содержит эфирное масло ( в цветочных корзинках 0,13-0,48 % ), в состав которого входит нециклический сесквитерпен. В корнях содержатся эхинакозид, бетаин, смола, органические кислоты, физостерины.

Лечебные свойства и препараты. Препараты эхинацеи обладают болеутоляющим и антисептическим действием, повышают активность фагоцитов и значительно ускоряют процессы заживления.

Настой из цветочных корзинок эхинацеи настаивают на холодной кипяченой воде 8 часов. Применяют наружно при фурункулезе, карбункулах, гнойных ранах, язвах и особенно при ожогах. Сок эхинацеи используют для примочек при гнойных ранах, а также в косметической промышленности для изготовления кремов. На отечественный рынок поступают из Германии препараты «Эхинацея Гексал» и «Эхинацея Ратиофарм». Эхинацея используется в качестве сырья для получения препарата «Эстифан», настойки «Галенофарм» [14].

Зверобой продырявленный (обыкновенный)

Растение: Зверобой продырявленный (обыкновенный), сем. Зверобойные – Hypericumperforatum l., сем. Hypericaceae (Guttiferae ).

Сырье – надземная часть – трава. Состоит из облиственных стеблевых верхушек длиной до 30 см с бутонами, цветками и отчасти незрелыми плодами. Цвет стеблей и листьев серовато-зеленый, лепестков венчика – ярко-желтый. Запах слабый, бальзамический, вкус горьковато-соленый, немного терпкий.

Химический состав. Трава зверобоя содержит конденсированные производные антрацена (гиперицин и др.), флавоноиды, лейкоцианидины, дубильные вещесва, каротиноиды, фенолкарбоновые кислоты, эфирное масло, смолистые вещества, сапонины, следы алкалоидов и др.

Лечебные свойства и препараты. Препараты зверобоя используются как вяжущие, противовоспалительные и стимулирующие регенерацию тканей средства. Гиперицин и его аналоги являются фотосенсибилизирующими веществами – повышают чувствительность кожи к ультрафиолетовым лучам. Флавоноиды зверобоя, особенно гиперозид, оказывает спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру желчных протоков, кровеносных сосудов и мочеточников. Они увеличивают отток желчи, препятствуют ее застою в желчном пузыре, предотвращая образование камней, облегчает желчеотделение, купирует спазмы кишечника, улучшают пищеварение. Кроме того, они оказывают капилляроукрепляющее действие, улучшают кровоснабжение внутренних органов. Зверобойное масло применяют для лечения ран, язв и ожогов в виде масляных компрессов, а также для обработки всевозможных повреждений кожи (язвы, абсцессы, фурункулы, маститы). Настой травы зверобоя 10,0:200,0 принимают по ј стакана 3 раза в день до еды. Трава зверобоя входит в состав казахстанского препарата «Кызылмай» [13].

Вспомогательные компоненты пленочных лекарственных форм

В состав пленочных лекарственных форм, как и в любых других, наряду с основным действующим компонентом входят различные вспомогательные вещества. В производстве пленочных лекарственных форм особое внимание уделяется формообразователям, то есть мономеру, способному образовывать полимерную основу, не связывающуюся химически с биологически активным веществом, обладающий склонностью к набуханию и постепенному высвобождению лекарственного вещества. Велико и значение пластификатора, влияющего на пластичность лекарственной формы.

Формообразователи пленочных лекарственных форм

В качестве формообразователей в производстве пленочных лекарственных форм используют как правило ВМС, среди которых особое место занимают эфиры целлюлозы. Физиологическая безвредность, ценные физико-химические и технологические свойства этих вспомогательных материалов позволяют применять их в качестве стабилизирующих, пролонгирующих, основообразующих средств, а также для повышения качества многих лекарственных форм [15].

В технологии лекарственных форм используют простые и сложные эфиры целлюлозы. Они представляют собой продукты замещения водородных атомов гидроксильных групп целлюлозы на спиртовые остатки – алкиды (при получении простых эфиров) или кислотные остатки- ацилы (при получении сложных эфиров).

Натрий - карбоксиметилцеллюлоза [Na-КМЦ] представляет собой натриевую соль простого эфира целлюлозы и гликолевой кислоты.

[C6H7O2(OH)3-X(OCH3)]n

где х – число замещенных ОН- групп в одном звене; n- число полимеризации.

Nа-КМЦ представляет собой белый или слегка желтоватый порошкообразный или волокнистый продукт без запаха с насыпной массой 100-800 кг/м3, плотностью 1,59 г/см3, степень полимеризации 200-500, водопоглащение при 25 0С и 50% относительной влажности -38% . Nа-КМЦ растворима в холодной и горячей воде, 50% водном растворе этанола. Образует высоковязкие водные растворы. Совместима с желатином, водорастворимыми эфирами целлюлозы, крахмалом, глицерином, некоторыми гликолями и их производными. Nа- КМЦ значительно более стойка к действию микроорганизмов, чем другие высокомолекулярные углеводы. Биологическим методом на мышах и крысах установлено отсутствие канцерогенных свойств. Основная масса введенных в организм препаратов Nа-КМЦ (55-70%) выделяется почками в первые 3 дня. Почки начинают выводить Nа-КМЦ с момента поступления её в кровь. Наиболее интенсивное выделение происходит в первые часы. Участие печени в выведении Nа-КМЦ незначительно.

Nа-КМЦ в различных концентрациях (0, 5-1-2%) Применяют в качестве пролонгатора действия лекарственных веществ в глазных каплях и инъекционных растворах, стабилизаторов, формообразователей в эмульсиях и мазях (4-6%). Гели Nа-КМЦ в отличее от гелей МЦ совместимы со многими консервантами.

Помимо МЦ и Nа-КМЦ в технологии готовых лекарственных средств используют оксипропилметилцеллюлозу и ацетилцеллюлозу.

Поливинол (Polyvinolum)- наиболее распространенный синтетический водорастворимый полимер венилацетата. Поливинол ( поливиниловый спирт – ПВС) относится к синтетическим полимерам алифатического ряда, содержащим гидроксильные группы. По величине малекулерной массы ПВС делят на четыре группы: олигомеры (4000-10000); низкомолекулярные (10000-45000); среднемолекулярные(45000-150000); высокомолекулярные (150000-500000).

ПВС представляет собой порошок белого или слегка желтоватого цвета, растворимый в воде при нагревании. Обладает высокой реакционной способностью благодаря наличию гидроксильных групп.

В технологии лекарственных форм 1,4-2,5% растворы ПВС применяют в качестве эмульгатора, загустителя и стабилизатора суспензий, 10% растворы – мазевых основ и глазных пленок [15].

Поливинилпирролидон

Поливинилпирролидон (ПВП) - бесцветный и прозрачный, термопластичный, аморфный, гигроскопичный полимер с молекулярной массой 10000 – 1000000 и плотностью 1190 кг/м3. Длительное нагревание при температуре размягчения приводит к потемнению полимера и потере растворимости в воде и в органических растворителях. ПВП растворим в воде и в ряде органических растворителей; нерастворим в алифатических и ароматических углеводородах. ПВП легко образует растворимые комплексы со иногими неорганическими и органическими соединениями.

ПВП широко применяется в медицине, фармацевтической и косметической промышленности. Основными достоинствами этого полимера являются растворимость в воде и других растворителях, гидрофильность, способность к комплексообразованию.

Для применения в фармацевтической промышленности важны такие свойства ПВП, как стабилизирующее действие на эмульсии и суспензии, пролонгирования действия многих ЛВ и безвредность. Его применяют в качестве связующего в технологии приготовления различных лекарств в виде драже, таблеток и капсул. ПВП легко таблетируется при введении инертных наполнителей и позволяет получать высококачественные таблетки и драже [15].

Желатин (Gelatina) получают при выпаривании обрезков кожи. Основной аминокислотой желатина является гликокол (25,5%), содержится много аланина (8,7%), аргинина (8,2%), лейцина (7,1%), лизина (5,9%) и глютаминовой кислоты. Желатин представляет собой ВМС белковой природы. Он является активным эмульгатором и стабилизатором, но из-за гелеобразующих свойств весьма редко применяется в аптечной практике. Эмульсии получаются густыми и плотными, они быстро подвержены микробной контаминации.

Желатин благодаря своим гелобразующим свойствам используют для изготовления мазей, суппозиториев, желатиновых капсул [5]. В глазной практике применяется в виде лекарственной формы называемой ламели - небольшие желатиновые овальные диски, содержащие в составе желатиновой массы различные лекарственные вещества, применяемые в офтальмологической практике [15].

Таким образом, представленный анализ литературы свидетельствует в пользу использования тактики местного лечения заболеваний полости рта лекарственными средствами с пролонгированным воздействием лекарственных веществ на патологический очаг, поэтому мы решили разработать рациональный состав и технологию лекарственных пленок с фитокомплексом.

2 Материалы и методы исследования

**2.1 Материалы исследования**

Лекарственные вещества

1. Настойка эхинацеи

Tinctura Echinaceaae

Настойка эхинацеи представляет собой 10% прозрачный раствор на 70% этиловом спирте от желтовато-зеленого до светло-коричневого цвета с ароматическим запахом, горьковатого вкуса.

Применение: антисептическое, болеутоляющее, регенеративное средство.

2. Подорожника сок

Succus Plantaginis

Cок подорожника представляет собой прозрачный раствор 1:5 на 40% этиловом спирте темно-бурого цвета, со специфическим запахом, кисловатого вкуса.

Применение: противовоспалительное, антисептическое, обезболивающее, ранозаживляющее, кровоочистительное, секретостимулирующее средство.

1. Полифитовое масло «Кызылмай»

Полифитовое масло представляет собой масляный экстракт из цветов, трав, плодов и корней лекарственных растений (зверобоя, облепихи, шиповника, солодки, крапивы, чабреца, мелиссы).

Применение: противовоспалительное, антибактериальное, ранозаживляющее, регенерирующее, общетонизирующее средство.

Вспомогательные вещества, использованные в работе

1. Натрий - карбоксиметилцеллулоза (МРТУ 42-3262-64)

Nа-КМЦ представляет собой белый или слегка желтоватый порошкообразный или волокнистый продукт без запаха с насыпной массой 100-800 кг/м3, плотностью 1,59 г/см3, степень полимеризации 200-500, водопоглащение при 25 0С и 50% относительной влажности -38% .

Применение: в качестве пролонгатора действия лекарственных веществ в глазных каплях и инъекционных растворах, стабилизаторов, формообразователей в эмульсиях и мазях (4-6%).

2. Желатин (ГФ Х)

Gelatina medicinalis

Желатин – это продукт частичного гидролиза коллагена. Представляет собой бесцветные или слегка желтоватые просвечивающие или гибкие листочки или мелкие пластинки без запаха. Практически не растворим в холодной воде,но набухает и размегчается, постепенно поглощая воду от 6 до 10 частей от собственного веса, растворим после набухания в горячей воде, уксусной кислоте и горячей смеси глицерина и воды.

Применение: как пластификатор и эмульгатор, а также используют для изготовления мазей, суппозиториев, желатиновых капсул.

3. Поливинилпирролидон среднемолекулярный медицинский (ФС 42-957-75)

Поливинилпирролидон – белый или слегка желтоватый порошок со слабым специфическим запахом. Гигроскопичен. Легко растворим в воде, 95% спирте, мало растворим в углеводородах и практически нерастворим в эфире.

Применение: как связывающее для пилюль, а также в таблеточном производстве.

4. Спирт поливиниловый (ГОСТ 10779-69)

Представляет собой порошок или крупинки белого или слегка желтоватого цвета, нерастворимые в одноатомных низкомолекулярных спиртах и органических растворителях, растворимые в воде при нагревании, а также в гликолях и глицерине.

Применение: в качестве эмульгатора, загустителя и стабилизатора суспензий, компонента мазевых основ, пролонгатора действия лекарственных веществ.

5. Вода очищенная (ФС 42-2616-89)

Aqua purificata

Бесцветная прозрачная жидкость, без запаха и вкуса, ph 5.0-6.8.

6. Глицерин (ГФ Х)

Glycerinum

Глицерин – густая, прозрачная бесцветная жидкость, без запаха или лишь слегка своеобразным запахом, сладковатого вкуса, нейтральной реакции; обладающая выраженной растворяющей способностью в отношении значительного количества лекарственных веществ. Глицерин гигроскопичен, смешивается во всех соотношениях с водой и этанолом, почти не растворим в эфире, не растворим в жирных маслах.

Применение: как растворитель, пластификатор, смягчитель в технологии лекарственных форм.

**2.2 Методы исследования**

**2.2.1 Определение влагопоглощения**

ФП представляют собой гидрофильные системы, которые при контакте с водой (или биологической жидкостью) поглощают ее в определенном количестве, что приводит к растворению БАС. Вода, поглощенная полимерами, оказывает существенные влияния на физические свойства ФП [12].От характера влагопоглощения будет зависеть и диффузионный перенос БАС в месте нанесения ФП.

Влагопоглощение ФП изучали по скорости их набухания и растворения. Для этого использовали видоизмененную методику ГОСТ 20869-75[], сущность которой заключается в определении количества воды, поглощенной испытуемым образцом, путем взвешивания на аналитических весах после его пребывания на поверхности воды в течение заданного промежутка времени при температуре 20±20С и нормальном давлении.

Каждый диск ФП помещали на гидрофобную капроновую сетку размером 33,5 см и определяли исходную массу на аналитических весах ВЛР -200, затем сетку с ФП опускали в химический стакан вместимостью 50 мл на поверхность воды очищенной (ФС 42-2619-89).Через 10, 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 и 100 мин после начала опыта сетку с ФП взвешивали. Массу воды, поглощенной и удержанной ФП, определяли по разности масс сетки с пленкой до начала опыта, и после экспозиции. При этом вычитали среднее значение из 11-ти определений массы воды, удержанной сеткой без ФП за тот же промежуток времени, что и в эксперименте с пленкой.

2.2.2 Определение адгезии пленочной лекарственной формы

Одним из важнейших показателей ФП является адгезия – сила сцепления с местом аппликации. Этот показатель наряду с другими факторами определяет время лечебного воздействия препарата, так как в случае сползания ФП или ее отклеивания с места аппликации терапевтический эффект может не только уменьшится, но и полностью исчезнуть [21].

Для определения адгезии у ФП использовали равноплечные весы, на одном конце коромысла которых подвешена чашечка для гирь, а на другом – уравновешенная с ней стеклянная пластинка размером 5Ч10 см. Исследуемые образцы ФП в виде дисков помещали на стеклянную поверхность с предварительно нанесенной с помощью микропипетки каплей воды. Диск ФП накрывали прикрепленной к коромыслу весов стеклянной пластинкой, прижимали ее стандартным грузом массой в 100,0 г в течение 10 сек. В чашечку весов помещали постепенно увеличивающийся груз до отклеивания стеклянной пластинки от ФП. Опыт повторяли трижды, набирая дробно последнюю массу гирек, вызвавших первоначально отклеивание стеклянной пластинки. Для каждого образца ФП исследовали по 11 дисков.

**2.2.3Определение антимикробной активности методом диска**

Изучение антимикробной активности лекарственных пленок проводилось по отношению к штаммам грамположительных бактерий Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, к грамотрицательным штаммам Escherichia coli и Pseudomonas aeruginosa, к дрожжевому грибу Сandida albicans методом диффузии в агар (лунок). Исследуемые образцы растворяли в дистиллированной воде в концентрации 1 мг/мл. Препараты сравнения – линкомицина гидрохлорид для бактерий и нистатин для дрожжевого гриба С. аlbicans.

Культуры выращивали на жидкой среде рН 7,3 ± 0,2 при температуре от 30 до 350С в течение 18-20 часов. Культуры разводили 1:1000 в стерильном 0,9% растворе натрия хлорида изотоническом, вносили по 1 мл в чашки с соответствующими элективными питательными средами для изучаемых тест-штаммов и засевали по методу «сплошного газона». После подсушивания на поверхности агара формировали лунки размером 6,0 мм, в которые вносили растворы исследуемых образцов и препаратов сравнения. Посевы инкубировали при 370С, учет растущих культур проводили через 24 часа.

Антимикробная активность образцов оценивалась по диаметру зон задержки роста тест-штаммов (мм). Диаметр зон задержки роста меньше 10 мм и сплошной рост в чашке оценивали как отсутствие антибактериальной активности, 10-15 мм – слабая активность, 15-20 мм – умеренно выраженная активность, свыше 20 мм – выраженная. Каждый образец испытывался в трех параллельных опытах. Статистическую обработку проводили методами параметрической статистики с вычислением средней арифметической и стандартной ошибки.

**3. Разработка состава и технологии фитопленок для лечения термических ожогов**

**3.1 Разработка состава лекарственной пленки**

Для выбора состава лекарственной пленки для лечения термических ожогов нами разработано 4 модели фитопленок на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы, желатина, поливинилпирролидона и поливинилового спирта, обладающих пленкообразующими свойствами, в качестве фитокомплекса использовали смесь сока подорожника, настойки эхинацеи и полифитового масла, которые обладают противовоспалительными, регенеративными, антибактериальными и ранозаживляющими свойствами, в соотношении 1:1:1. Соствы моделей представлены в таблице 1.

Таблица 1

Состав моделей фитопленок

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| №  модели | Содержание компонентов, % | | | | | | | |
| Na-КМЦ | Жела-  тин | ПВП | ПВС | Вода | Гли-  церин | Полифитовое  масло | Фитокомп-лекс |
| 1 | 7 | - | - | - | 73,1 | 2,3 | 6,2 | 11,4 |
| 2 | - | 7 | - | - | 73,1 | 2,3 | 6,2 | 11,4 |
| 3 | - | - | 7 | - | 73,1 | 2,3 | 6,2 | 11,4 |
| 4 | - | - | - | 7 | 73,1 | 2,3 | 6,2 | 11,4 |

Пленкообразователи моделей изготовлены различными способами.

Пленкообразователь модели 1: готовили раствор пленкообразователя: натрий-КМЦ взвешивали на аналитических весах типа ВЛР-200 в количестве 7,0 г. и заливали подогретой до 55±50С дистиллированной водой в количестве 0,2-0,5 ч. от требуемого, оставляли для набухания на 30 мин. и добавляли остальную уже холодную воду и смесь тщательно перемешивали до получения однородного раствора. Далее приготовление пленки проводили по нижеуказанной методике. Полученные пластины представляли собой однородные, пластичные, прочные без разрывов пленки темно-коричневого цвета, со специфическим запахом и толщиной 0,030 см.

Для получения пленкообразователя модели 2 готовили раствор пленкообразователя: желатин взвешивали на аналитических весах типа ВЛР-200 в количестве 7,0 г. и заливали холодной дистиллированной водой в количестве 0,2-0,5 ч. от требуемого,оставляли для набухания на 40 мин. С истечением времени раствор подогревали на паровой бане и добавляли остальную воду , смесь тщательно перемешивали до получения однородного раствора. Далее приготовление пленки проводили по нижеуказанной методике. Полученные пластины представляли собой прочную, эластичную, однородной структуры, прозрачную пленку светло-желтого цвета и тощиной 0,020 см.

Для получения пленкообразователя модели 3 готовили раствор пленкообразователя: ПВП взвешивали на аналитических весах типа ВЛР-200 в количестве 7,0 г. и заливали холодной дистиллированной водой в количестве 0,2-0,5 ч. от требуемого, оставляли для набухания на 30 мин. Добавляли остальную воду, смесь тщательно перемешивали до получения однородного раствора. Далее приготовление пленки проводили по нижеуказанной методике. Полученные пластины представляли собой пластичную, эластичную, однородной структуры, прозрачную, слегка липкую пленку желтоватого цвета и толщиной 0,032 см.

Для получения пленкообразователя модели 4 готовили раствор пленкообразователя: ПВС взвешивали на аналитических весах типа ВЛР-200 в количестве 7,0 г, заливали холодной дистиллированной водой в количестве 0,2-0,5 ч. от требуемого и раствор подогревали на паровой бане, затем добавляли остальную воду и смесь тщательно перемешивали до получения однородного раствора.

Далее изготовление фитопленки проходит по общей схеме: смесь фильтровали через стеклянный фильтр и в полученный раствор вводили пластификатор – глицерин, предварительно отвешенный в количестве 2,3 г. и смесь сока подорожника, настойки эхинацеи и полифитового масла в равном соотношении 1:1:1, в количестве 17,6 г. Полученный раствор размешивали до гомогенного состояния и разливали на стеклянные подложки, предварительно обработанные этиловым спиртом.

Сушку пленочной массы производили при комнатной температуры до остаточной влажности 5%. Из ФП общей площадью 35 см2 высекали по 6 дисков диаметром 1,5±0,1 см. Полученные пластины представляли собой прочные, эластичные, однородные, без разрывов пленки светло-желтого цвета, со специфическим запахом и толщиной 0,030 см.

Влияние пленкообразователя на качество лекарственной пленки

Учитывая требования, предъявляемые к полимерным основам пленочных лекарственных форм (высокая паро-, газопроницаемость, растворимость в воде и тканевых жидкостях, способность впитывать большое количество влаги, эластичность, достаточная механическая прочность) нами предварительно был произведен подбор полимерных основ.

В первую очередь было изучено влияние состава на органолептические и технологические свойства пленок. Качество пленок оценивали по следующим показателям: эластичность, прочность, однородность и отсутствие разрывов. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2

Зависимость качества полученной пленки от исходного пленкообразователя

|  |  |
| --- | --- |
| № модели исходного пленкообразователя | Качество фитопленки |
| 1 Na-КМЦ | Пластичность, однородность, эластичность, прочные, без разрывов. |
| 2 Желатин | Прочность, эластичность, однородность |
| 3 ПВП | Пластичность, однородность, эластичность, слегка липкие |
| 4 ПВС | Жесткие, неоднородные |

Таким образом, по внешнему виду фитопленок можно сделать предварительный вывод о хорошем качестве пленок на основе Na-КМЦ (модели 1) и желатина (модели 2) и несоответствие качества пленок на основе ПВП и ПВС (модели 3 и 4).

Влияние пленкообразователя на антимикробную активность фитопленки

Для дальнейшего подтверждения оптимального состава фитопленки нами были проведены микробиологические исследования.

Определение антимикробной активности проводили по методике представленной в подразделе 2.2.3. Полученные результаты статистически обработаны и представлены в таблице 3.

Таблица 3

Антимикробная активность фитопленок различного состава

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № модели исходного  пленкообразователя | Диаметр региона, который останавливал рост микроорганизма,мм | | | | | |
| S. aureus  505 | Bacillus  Subtilis | E. coli  M-17 | Ps.  aeruginosa | Candida  аlbicans |  |
| 1 Na-КМЦ | 17±0,1 | 16±0,1 | 15±0,2 | 12±0,2 | 16±0,1 |
| 2 Желатин | - | 12±0,1 | 10±0,2 | - | - |
| 3 ПВП | - | - | - | - | - |
| 4 ПВС | - | - | - | - | - |
| Линкомицина гидрохлорид | 10±0,2 | 24 + 0,1 | 23 ± 0,2 | - | - |
| Нистатин | - | - | - | 22± 0,1 | - |

Примечание: « - » - зона задержки роста отсутствует, Диаметры зон задержки роста меньше 10 мм и сплошной рост в чашке оценивали как отсутствие антибактериальной активности, 10-15 мм - слабая активность, 15-20 мм - умеренно выраженная активность, свыше 20 мм - выраженная.

На основе табличных данных построена диаграмма представленная на рисунке 2.



Рисунок 1 – Диаграмма – антимикробная активность фитопленок

В результате исследования установлено, что образцы экспериментальных ФП на основе Nа-КМЦ проявляют умеренно-выраженную антибактериальную активность в отношении грамположительных штаммов Staphylococcus aureus 505, Bacillus subtilis,а также умеренно-выраженное антигрибковое действие в отношении Сandida albicans. ФП на основе желатина показали слабую антимикробною активность в отношении Escherichia coli М-17 и Bacillus subtilis. Образцы ФП на основе ПВП и ПВС показали отсутствие антибактериальной активности.

Из диаграммы видно, что у пленок модели 3 на основе ПВП и модели 4 на основе ПВС антимикробная активность отсутствует, поэтому данные пленкообразователи не могут быть использованы в качестве основы для лекарственной ФП. Наименьшей антимикробной активностью обладают пленки модели 2 на основе желатина с наименьшим показателем диаметра задержки роста 10,0мм по отношению к Escherichia coli М-17. ФП модели 1 обладает наибольшей антимикробной активностью по всем тест-штаммам, но наиболее активна по отношению к Staphylococcus aureus 505, где диаметр остановки роста составляет 17,0мм, а наименьший 12,0мм.

Таким образом, можно сделать вывод: в связи с тем, что ФП моделей 3 и 4 не проявляют антибактериальную активность, ПВП и ПВС не могут быть использованы как основа для лекарственной ФП. Поэтому данные образцы ФП, согласно полученным результатам, дальнейшим исследованиям не подлежат. Так как ФП модели 2 обладает наименьшей антимикробной активностью, а по отношению к некоторым тест-штаммам антибактериальная активность вообще отсутствует, можно сделать вывод, что наиболее оптимальным составом по данному показателю обладает пленка на основе Na-КМЦ.

Влияние пленкообразователя и остаточной влажности на адгезию пленки

Определение адгезии у фитопленок различного состава проводили по методике, предложенной в подразделе 2.2.2. Среднее значение массы гирек применяли для расчета силы отрыва (F) в Ньютонах (Н) по формуле.

F=mЧg,

где m – масса гирь, вызвавших отклеивание, г; g – ускорение свободного падения, м/с2. Результаты данных исследований статистически обработаны и представлены в таблице 4

Таблица 4

Зависимость адгезивных свойств фитопленок от основы и остаточной влажности

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| №  модели | Сила отрыва, НЧ 10-3 | | | | | | | | |
| Влажность, % | | | | | | | | | |
|  | 47,6 | 41,5 | 37,8 | 32,4 | 29,1 | 24,5 | 18,8 | 12,7 | 5,9 |
| 1 | 147 | 196 | 245 | 249,9 | 196 | 176,4 | 156,8 | 98 | 87,2 |
|  | 54,8 | 50,2 | 48,4 | 43,04 | 40,3 | 34,7 | 29,7 | 21,8 | 14,3 |
| 2 | 98 | 158,76 | 164,15 | 167,58 | 203,84 | 147,88 | 122,5 | 83,3 | 33,3 |

Из данных, приведенных в таблице видно, что ФП модели 2 уступает ФП модели 1 по данному показателю. Т.е. ФП на основе Na-КМЦ обладает наилучшей адгезивной способностю, а следовательно наиболее оптимальным составом по данному показателю. Кроме того, в результате проведенного эксперимента, была установлена оптимальная степень влажности ФП, обеспечивающая наибольшую адгезивную способность данного образца.

Влияние пленкообразователя на влагопоглощение лекарственной пленки

Определение влагопоглощения фитопленок проводили по методике описанной в подразделе 2.2.1. Эксперименту подвергали пленки на основе Na- КМЦ и желатина.

Результаты исследования влагопоглощения статистически обработаны и представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты набухания фитопленок различных моделей

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Общая масса поглощения воды, г | | | | | | | | | |
| Время, мин. | | | | | | | | | | |
|  | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 |
| 1 | 1,8 | 2,14 | 2,64 | 3,05 | 2,75 | 2,44 | 2,09 | 1,23 | Пленка растворилась | |
| 2 | 1,09 | 1,45 | 1,5 | 2,4 | 2,73 | 3,1 | 3,29 | 3,59 | 3,92 | 4,1 |

Из таблицы видно, что за весь период наблюдения ФП модели 2 не растворилась и обладает меньшей влагопоглощающей способностью по сравнению с ФП модели 1. У ФП на основе Na- КМЦ количество поглощенной воды выше, чем у ФП модели 2 и растворение ее наступило через 80 мин. после начала эксперимента.

Таким образом, из проведенного эксперимента можно сделать вывод: в связи с тем, что ФП модели 2 не растворилась в течение всего времени, желатин не может использоваться как основа для биорастворимой ФП. Следовательно, оптимальным вариантом для создания биорастворимой ФП пролонгированного действия может быть пленка модели 1.

На основании табличных данных была построена диаграмма, представленная на рис. 2, характеризующая антимикробную активность, адгезивные и влагопоглощающие свойства экспериментальных образцов ФП.



Рисунок 2 – Диаграмма свойств моделей фитопленок

Таким образом, исследования по выбору модели показали, что состав ФП модели 1 обладает наилучшими антибактериальными, адгезивными и влагопоглощающими свойствами. Модель 2 обладает низкими антибактериальными, адгезивными и влагопоглощающими свойствами, поэтому в качестве рационального и оптимального состава мы выбрали модель 4.

Таким образом, разработан состав лекарственной ФП для лечения термических ожогов с условным названием «Фитоплен».

Состав лекарственного препарата

«Фитодермопласт»

Состав на 1 пленку (г):

Настойка эхинацеи 0,468

Сок подорожника 0,468

Полифитовое масло 0,468

Na- КМЦ 1,0

Глицерин 1,14

Вода очищенная 17,14

**3.2 Разработка технологии лекарственной фитопленки**

На основе лабораторной технологии приготовления фитопленок, которая удовлетворяет всем требованиям, можно порекомендовать вынести лабораторное производство на промышленные масштабы и изготавливать фитопленку по схеме указанной на рисунке 3.

Технология процесса производства пленочной лекарственной формы

Технология производства пленочной лекарственной формы включает в себя следующие этапы:

ВР 1 Подготовка сырья

Отвешивание пленкообразователя, пластификатора и спиртовых извлечений проводят на весах.

ТП 1 Приготовление поливочного раствора

ТП 1.1 Приготовление раствора полимера. Осуществляется следующим образом: исходные компоненты (пленкообразователь, вода) отвешивают на весах, полимер обрабатывают водой, нагретой до 80-900С, взятой в количестве 0,2-0,5 ч. от требуемого для получения раствора количества. При этом полимер смачивается и набухает, увеличиваясь в объеме в 40 раз.

ТП 1.2 Введение в раствор полимера пластификатора и фитокомплекса. В качестве пластификатора вводят глицерин, настойки зверобоя, прополиса и календулы смешивают друг с другом и вводят в раствор полимера.

ТП 1.3 Гомогенизация поливочного раствора проводят на смесителе с якорной мешалкой после снижения температуры массы до комнатной. Смесь тщательно перемешивают до получения однородного раствора.

ТП 1.4 Фильтрование поливочного раствора. Полученный поливочный раствор фильтруют через слой бязи.

ТП 1.5 Деаэрация поливочного раствора. Центрифугирование раствора в течение 2 часов для удаления пузырьков воздуха.

ТП 2 Приготовление пленок

ТП 2.1 Полив полимерной матрицы на подложки. Полученный раствор с помощью специальной установки наносят в два слоя (через щель) на поверхность металлической ленты, обработанную этиловым спиртом и движущейся со скоростью 0,13-0,14м/мин.

ТП 2.2 Сушка пленок. Полученную пленку сушат в камере с пятью зонами сушки от 40 до 480С, охлаждают до 380С и снимают пленку с металлической ленты в виде рулона диаметром 30см.

ТП 2.3 Снятие пленок с подложки и дозирование. Полученную пленку разрезают на полоски и с помощью штампа получают лекарственную пленку требуемого размера.

ТП 2.4 - Стерилизация. Стерилизацию осуществляют облучением при дозе 20 кГр или обработкой смесью этиленоксида с углеродом диоксида. Стерильность сохраняется в течение года.

УМО 1. Контроль качества и оформление готовой продукции

УМО 1.1 Контроль качества пленок. Оценка качества пленок проводится по физико-химическим свойствам: шероховатость поверхности, наличие трещин, разрывов, эластичность, прочность, адгезия, влагопоглощение и антимикробная активность.

УМО 1.2 Фасовка доз в пеналы дозаторы Готовые ЛП упаковывают по 30 штук в специальные пеналы-дозаторы, обеспечивающие герметичность и условия асептики при хранении и использовании. Применяют также контурно-ячейковую упаковку в алюминиевую фольгу или полихлорвиниловую пленку по 10 ЛП, которую укладывают в картонные коробки по 20-100 штук.

УМО 4.3 Упаковка и маркировка. Пеналы-дозаторы упаковывают в картонные коробочки с текстом маркировки.

ВР1.1. Отвешивание пленкообразователя

пленкообразователя

ВР 1.2. Отвешивание пластификатора

ВР 1.3. Отвешивание спиртового извлечения

ТП 1.1. Приготовление раствора полимера

ТП 1.2. Введение в раствор полимера пластификатора и фитокомплекса

ТП 1.3. Гомогенизация поливочного раствора

ТП 1.4. Фильтрование поливочного раствора

ТП 1.5. Деаэрация поливочного раствора

ТП 2.1.Полив полимерной матрицы на подложки

ТП 2.2. Сушка пленок

ТП 2.3. Снятие пленок с подложки и дозирование

ТП 2.4. Стерилизация

УМО 1.1. Контроль качества пленок

УМО 1.2. Фасовка доз в пеналы дозаторы

УМО 1.3. Упаковка и маркировка

ВР 1. Подготовка сырья

ТП 1. Приготовление поливочного раствора

ТП 2. Приготовление пленок

УМО 1. Контроль качества и оформление готовой продукции

Потери

Механические потери

Влага

На склад

Рисунок 3 – Схема технологического производства фитопленки для лечения термических ожогов

**Заключение**

В настоящее время ТТС нашли широкое признание из-за простоты употребления и высокой эффективности. Они используется для оказания как местного, так и резорбтивного воздействия в различных отраслях медицины.

Новым этапом в лечении термических ожогов является использование лекарственных фитопленок на основе биорастворимых полимеров медицинского назначения с включенными в них субстанциями природного происхождения, которые позволяют ускорить процесс заживления и препятствовать воспалительным процессам в местах ожога.

Для лечения термических ожогов наибольший терапевтический эффект наблюдается при местном применении лекарственного препарата, но применяемые в настоящее время различные растворы, мази, пасты, гели и т.д., недостаточно эффективны , поэтому разработка состава и технологии фитопленок для лечения термических ожогов является актуальной проблемой.

В пользу использования для лечения термических ожогов аппликационных лекарственных форм свидетельствуют многочисленные публикации о результатах апплицирования новых и стандартно используемых лекарственных пленок в лечении термических ожогов.

Анализ литературы свидетельствует в пользу использования тактики местного лечения термических ожогов лекарственными средствами с пролонгированным воздействием лекарственных веществ на патологический очаг, поэтому мы решили разработать рациональный состав и технологию лекарственных пленок с фитокомплексом.

В результате исследований выбран оптимальный состав фитопленки для лечения термических ожогов и проведена следующая работа: изучено влияние пленкообразователя - на качество фитопленки, антимикробную активность, адгезию и влагопоглощение. Кроме того, была установлена оптимальная степень влажности ФП, обеспечивающая ее наибольшую адгезивную способность На основании полученных данных можно сделать следующие выводы.

Выводы:

1.Разработан состав фитопленки на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы, которая представляет собой прочную, эластичную, однородную, без разрывов пленку светло-желтого цвета, со специфическим запахом, кислую на вкус, площадью 49 см2 и толщиной 0,038см.

.2. В результате микробиологических исследований методом диска установлено, что данная фитопленка обладает хорошей антимикробной активностью и может быть использована для лечения термических ожогов.

3. Изучены адгезионные свойства, наибольшей силой сцепления обладает пленка на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы со сепенью влажности 32,4%.

4. Полученная фитопленка обладает хорошей влагопоглощающей способностью и растворяется в течение 80 минут.

5. Разработана технология приготовления пленок, с условным названием «Фитоплен».

**Список использованных источников**

1. П.Г. Мизина, В.А. Куркин, Л.В. Куравель, В.А. Быков. Взаимосвязь структуры поверхности фитопленок и их адгезивных свойств // Фармация.-2001.-№6.- С. 26 – 27.

2. Б.А. Жубанов, Е.О. Батырбеков, Р.М. Искаков. Полимерные материалы с лечебным действием.-Алматы: «Комплекс», 2000.-220С.

3. С.Ф. Горячев. Безопасность жизнедеятельности и медицина катастроф.- Ростов н/Д.: «Феникс», 2006.-576С.

4. Ю.А. Синявский, М.К. Кошимбеков, И.Г. Цой, А.Я. Бекмуратов. Применение бальзама «Возрождение» при лечении ожоговых ран // Фармация Казахстана.- 2005.-№2.-С. 17-19.

5. М.И. Штильман. Полимеры медико-биологического назначения.- Москва: ИКЦ «Академ-книга», 2006.- 400С.

6. Н.А. Абсадыков, А.З. Карибжанова, С.К.Амзеева. «Фортум» в комплексном лечении ожоговой болезни // Фармация Казахстана.-2007.-№4.-С. 24-256.

7. С.А. Джумабеков, К.С. Сарбанова, Р.Х. Фозилов. Актовегин гель в терапии обширных ожоговых ран // Фармация Казахстана.-2005.-№9.- С. 33-35.

8. П.Г. Мизина. Фитопленки в фармации и медицине // Фармация -2000.-№5.-6.-С.38-40.

9. Т.Н. Юданова, И.В. Решетов. Современные раневые покрытия : получение и свойства (обзор) // Хим.-фармац. Журн.-2006.-№2.-С.24-30.

10. Т.Н. Юданова, И.В.Решетов. Современные раневые покрытия с иммобилизованными протеолитическими ферментами (обзор) // Хим.-фармац. Журн.-2006.-№8.-С.24-28.

11. Алексеева И.В. Разработка лекарственных форм для лечения ран. «Фармация», 2003.- С.43-45.

12. П.Г. Мизина, В.А. Куркин, В.А. Быков, О.И. Авдеева. Влияние вспомогательных веществ на влагопоглощение и адгезию фитопленок // Фармация.-2000.-№2.-С.12-14.

13. К.У. Ушбаев, С.А. Абдрахманов, Л.Е. Токешова. Лекарственные и пищевые растения Казахстана в терапии некоторых заболеваний.- Алматы .-2005.- 158С.

14. П.А Къосев. Полный справочник лекарственных растений.- Москва: «Эксмо», 2002.- 992 С.

15. А.И. Тенцова, М.Т. Алюшина. Полимеры в фармации.- Москва: «Медицина», 1985.-256 С.