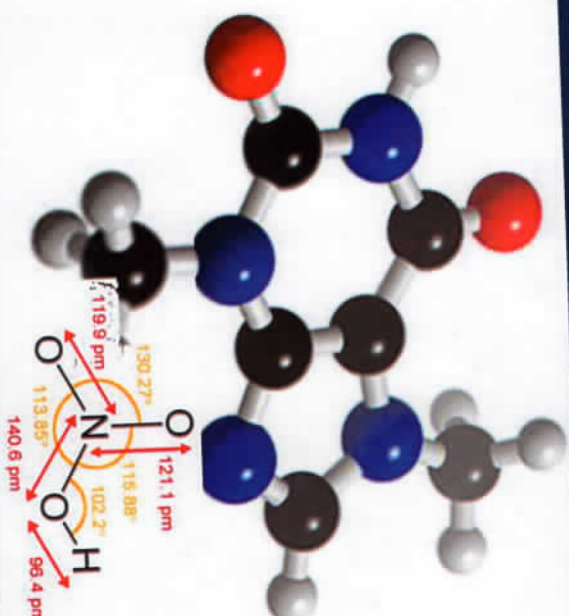


54
21-52

С.Я. ИНАГАМОВ, Г.И. МУХАМЕДОВ

ИНТЕРПОЛИМЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ В ФАРМАЦИИ



24
4-57

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
ЧИРЧИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

С.Я.ИНАГАМОВ
Г.И.МУХАМЕДОВ

ИНТЕРПОЛИМЕРНЫЕ
КОМПЛЕКСЫ
В ФАРМАЦИИ

2641

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
OLIV VA O'RTA MAXSUS TALIM VAZIRLIGI
TOSHKENT VILOYATI CHIRCHIQ
DAVLAT PEDAGOGIKA INSTITUTI
AXBOROT RESURS MARKAZI
1-FILIALI

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
OLIV VA O'RTA MAXSUS TA'LIM VAZIRLIGI
TOSHKENT VILOYATI CHIRCHIQ
DAVLAT PEDAGOGIKA INSTITUTI
AXBOROT RESURS MARKAZI

Ташкент
«Университет»
2019

Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И. Интерполимерные комплексы в фармацевти. Монография. –Т.: «Университет», 2019. –С.202.

ББК: И57

УДК: И 57

В монографии дана сравнительная оценка по применению интерполимерных комплексов в медицине, водном и сельском хозяйстве. Показаны способы получения, физико-химические, механические свойства и их структуры и возможность использования интерполимерных комплексов как новых материалов в фармацевти как носители лекарственных препаратов. Изучены структура и физико-механические свойства пленок ИПК на основе полисахарида натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) с мочевиноформальдегидными олигомерами различного строения. В результате были получены пленки ИПК с различным содержанием триазинонового цикла, которые имеют глобулярную структуру с разными величинами диаметров, механической прочностью (от 80 МПа – до 140 МПа), модули упругости, а также вязкость растворов имеющих значение в области от 0,16 Па·с до 0,20 Па·с. Изменяя структуру взаимодействующих компонентов, можно существенно управлять строением и свойствами интерполимерных комплексов на основе Na-КМЦ и МФО. Регулирование физико-механических свойств пленок ИПК открывают широкие возможности для применения их в качестве структурообразователя почвы в сельском хозяйстве и как основа для мягких лекарственных форм в фармацевти. Данная монография рассчитана для химиков, физиков, фармацевтов, медиков, почвоведов, мелиораторов, аспирантов, научных сотрудников и студентов высших учебных заведений.

Таблицы – 28. Иллюстрации – 75. Библиография – 238 названий.

Рецензенты:

Мухамедиев М.Г., доктор химических наук, профессор
Пулатова Ф.А., кандидат химических наук, доцент

ISBN: 978-9943-5601-5-4

© Издательство "Университет", Ташкент, 2019г.

ВВЕДЕНИЕ

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 интерполимерные комплексы (ИПК) и поликомплексные композиции (ПКК), которые обладают уникальными свойствами. Они находят всё более широкое применение в фармацевти в качестве загустителей, стабилизаторов суспензий, пролонгатора действия лекарственных веществ, пленкообразователя для капсул и таблеток, и также как основы для мягких лекарственных препаратов и др.

Интерполимерные комплексы 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 управления синтезом макромолекулярных систем. Благодаря этому из большинства известных веществ, в принципе, можно получить совершенно новые материалы.

В международных научных исследованиях поликомплексное основное внимание обращено на изучение комплексов биополимеров с синтетическими высокомолекулярными соединениями, полимерных комплексов с немономерными полимерами, синтетических полиэлектролитов, с ионообменными связями, комплексообразования сополимеров, т.е., систем с нарушенной комплементарностью взаимодействующих макромолекул, нестехиометрических полиэлектролитов, линейных полиэлектролитов с противоположно заряженными коллоидными частицами различной природы, а также комплексы образующихся за счет взаимодействия противоположно заряженных полиэлектролитов и др. В этой области были достигнуты определенные успехи учеными стран США, Великобритании, Японии, Германии, России, Китая, Голландии, Франции, Италии, Индии, Украины, Латвии и др.

Интенсивно ведутся научно-исследовательские работы по изучению, разработке технологии интерполимерных комплексов, поликомплексных композиций в Калифорнийском университете (США), Оксфордском университете (Англия), Токийском университете (Япония) и Московском Государственном университете им. Ломоносова (Россия).

В научных публикациях международных компаний, научных центров, таких как Scientific cooperation, Biotechnos S.A., Hurelion S.A., Labor Med Pharma S.A., Magistra, KazNTU-Honeywell, Vasell Sales, Dow Europe, Klockner Pentaplast, Rohling Engineering Plastics KG, Polymer-Additive AG и др. изложены основные закономерности образования

поликомплексов и их внедрение в различные отрасли народного хозяйства. В этих публикациях отмечается взаимодействие между противоположно заряженными различными макромолекулами, в результате которых образуются поликомплексы с устойчивой межмолекулярной связью. Причина устойчивости межмолекулярных связей заключается в кооперативности системы этих связей. Изучение кооперативных взаимодействий между различными макромолекулами, продуктами реакций — поликомплексам имеет большое значение, как с научной, так и с практической точки зрения, так как межмолекулярное комплексобразование является одним из перспективных путей модификации полимеров.

Анализ международных литературных данных показывает, что 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 открывает широкие перспективы в области модификации и управляемого синтеза макромолекулярных систем. Благодаря этому из большинства известных веществ, в принципе, можно получить совершенно новые материалы.

Исследованию многокомпонентных систем — поликомплексам уделяется большое внимание, так как они широко применяются в качестве флокулянтов, реагентов при решении экологических задач, для создания разделительных мембран, биосовместимых полимерных систем медицинского назначения, эффективных структурообразователей дисперсных систем, в частности почв, грунтов и как основы для мягких лекарственных препаратов в фармацевтике. Различным теоретическим, прикладным вопросам в этой области посвящено большое число монографий, сборников, статей опубликованных в Международных и Республиканских научных журналах. Здесь следует отметить таких зарубежных ученых, как Michels A.S. (США), Tsuchida E., Osada Y. (Япония), Philir V. (Германия), Srinivasan R. (Индия), Такака Т., Ямато Масаруми, Мурашиму Тосиро, Танахаси Киёси (Япония) и ученых стран СНГ как Кабанов В.А., Плате Н.Ф., Зезин А.Б., Папинов И.М., Изумрудов В.А., Касанкин В.А., Бектуров Е.А., Бимендина Л.А., Аллошина М.Т., Тенцова А.И., Грецкий В.М., Башура Г.С., Глузман М.Х., Иванова Л.А., Рашидова С.Ш., Мусаев У.Н., Мухамедов Г.И., Негматов С.С. и др.

Надо отметить интенсивность проводимых исследований, которые приведены в работах вышеотмеченных ученых по разработке новых интерполимерных комплексов и поликомплексных композиций из полимеров, изучаемых в качестве добавки или носителей лекарственных препаратов, обладающих ценными физико-химическими, технологическими и

структурно-механическими свойствами, отвечающим современным мелково-фармацевтическим требованиям. Создание основ для мягких лекарственных форм, разработка научно-обоснованной технологии с использованием дешевых, доступных, крупнотоннажных местных видов сырья является актуальной и первоочередной задачей в фармацевтической промышленности Республики Узбекистан.

Интерполимерные комплексы (ИПК) являются продуктами межмолекулярных реакций. Они образуются либо в результате взаимодействия противоположно заряженных полиэлектролитов, либо в результате матричных полиреакций /1/. При взаимодействии между противоположно заряженными различными макромолекулами образуется устойчивая межмолекулярная связь. Причина устойчивости межмолекулярных связей заключается в кооперативности системы этих связей. Изучение кооперативных взаимодействий между различными макромолекулами и продуктов реакций — полимерных комплексов имеет важное значение, как с научной, так и с практической точек зрения, так как межполимерное комплексобразование является одним из перспективных путей модификации полимеров.

Известно [1,2], что ПК и ПКК могут быть стабилизированы различными типами связей: водородными, электростатическими, координационными, а также Ван-дер-Ваальсовыми и гидрофобными взаимодействиями.

В исследованиях различных типов межполимерных комплексов основное внимание обращено, главным образом, на изучение синтетических полиэлектролитных комплексов (В.А.Кабанов, А.Б.Зезин), комплексов биополимеров с синтетическими высокомолекулярными соединениями (А.Михаэльс, Г.В.Самсонов), комплексов с Н-связями (И.М.Папинов), комплексов полимерных кислот с неионогенными полимерами (Е.Лушида), комплексобразованием сополимеров, т.е. систем с нарушенной комплементарностью взаимодействующих макромолекул (Е.А.Бектуров, Л.А.Бимендина), нестехиометричных полиэлектролитных комплексов (В.А.Изумрудов, О.А.Харенко), комплексов линейных полиэлектролитов с противоположно заряженными коллоидными частицами различной природы (В.А.Касанкин) и др.

Кроме того, интерполимерные комплексы и поликомплексные композиции представляют собой новый класс полимерных соединений, которые находят практическое применение в качестве структурообразователей для ряда дисперсных систем (почв, грунтов, дисперсных пород), полупроницаемых мембран, покрытий, материалов медицинского и биотехнологического назначения, лекарственных средств и др.

Следует отметить, что в настоящее время основные вспомогательные вещества, основы используемые в фармацевтическом производстве республики для получения лекарственных препаратов

завозятся извне, что сдерживает увеличение выпуска лекарственных препаратов и приводит к удорожанию их стоимости. С другой стороны проблемы получения на основе ИПК лекарственных гелей-носителей лекарственных препаратов с заданными свойствами; использование гелей на базе ИПК и ПКК в качестве основы для мазей с регулируемым диффузионными мембранными свойствами, которые имеют существенное научное и прикладное значение.

В связи с этим является перспективным и актуальным внедрение в фармацевтическое производство поликомплексных гелевых основ предлагаемых для использования как основы для мягких лекарственных препаратов, которые получены на базе дешевых, доступных и крупнотоннажных местных видов сырья.

Для синтеза интерполимерных комплексов используются различные полимеры природного и синтетического происхождения основные характеристики которых приведены в I главе этой книги.

Глава I. ИСХОДНЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ИНТЕРПОЛИМЕРНОГО КОМПЛЕКСА

1.1. Полимеры природного происхождения

Агар-агар

Агар-агар (от малайского агар-агар – желе) – продукт (смесь полисахаридов агарозы и агаронектина), получаемый путем экстрагирования из красных (филофора) и бурых водорослей (*Gracilaria*, *Gelidium*, *Setidium* и др.), дающих при смешении с пресной водой нежное, но стойкое желе, не распускающееся при нагревании, как животный желатин [1,2]. Агар-агар является наиболее сильным натуральным желирующим и единственным гидрокоплением, который образует гель, способный выдерживать температуру стерилизации. Красная водоросль *Gelidium amansii* встречается и добывается по Тихоокеанскому побережью Азии до Японии, по Тихоокеанскому побережью Мексики и Калифорнии и побережью Индийского океана. Это акурное, крайне нежное разветвленное растение, достигающее в длину примерно 20-24 см. (рис.1.1).



Рис.1.1. Разветвленное растение агар-агар

Получение. Данные водоросли добываются в летний период с морского дна при помощи специальных граблей или сетей. Затем их тщательно промывают пресной водой, очищая от мельчайших многочисленных микроорганизмов и грязи. Для последующей обработки собранные водоросли раскладывают на особых подстилках для просушки, периодически переворачивая. Высушенный материал хранят на складах, после чего превращают его в порошок.

Структура. Агар-агар – смесь полисахаридов морских водорослей, макромолекулы которых состоят, в основном, из звеньев D – галактозы и 3,6-ангидро-1-галактозы, этерифицированной серной кислотой. Полисахариды агар-агар делят на две основные фракции: агарозу и агаронектин. Агароза содержит линейные полимеры, построенные из

чередующихся звеньев – остатков D – галакто-пиранозы и 3,6 ангидро-L-галактозы.

Свойства. Агар-агар – бесцветный или слегка окрашенный в желтоватый цвет продукт, получаемый в виде пластин, крупики, хлопьев порошка [3,4] (рис.1.2). Нерастворим в холодной воде, хорошо растворяется в горячей воде, образуя плотные гели, плавящиеся при 80-85°C.



Рис.1.2. Порошок агар-агара

Он отлично укрепляет легкие и печень, а также замечательно помогает при таком недуге, как геморрой. Кроме этого, растение богато фукоиданом, который позволяет смягчать течение раковых заболеваний, страдаю от этой проблемы меньше, если в рационе присутствуют различные продукты, содержащие нерастворимый агар-агар. Роскошные водоросли не только замедляют течение заболевания, но и эффективно останавливают деление раковых клеток.

Представленное целебное растение также обладает очень мягким слабительным свойством. Он незаменим при запорах, за счет стимулирования перистальтики. Агар-агар способен разбухать, значительно увеличиваясь в объеме и заполняя довольно большое пространство кишечника. Данный низкокалорийный продукт поможет быстро избавиться от лишнего веса, поскольку абсолютно не усваивается человеческим организмом. Разбухающая субстанция бесподобного агар-агара в кишечнике человека не разлагается и легко из него удаляется.

Общее применение. Агароза является основным материалом в хроматографии и используется для выделения и очистки биологических макромолекул – дорегостоящих препаратов – вакцин, гормонов, энзимов. Агар и агароза применяются при электрофорезе, иммуно-электрофорезе и иммунодиффузии, титном картировании, выделении и изоляции фрагментов ДНК.

Новое направление использования агара и агарозы – при мери-стемном выращивании декоративных растений и овощей, которое быстро развивается в настоящее время.

Физические свойства этих полисахаридов находят широкое применение в пищевой промышленности. Первоначально они использовались для приготовления желе из фруктов и овощей. В настоящее время широко используются при производстве консервов как консервант. Агар зарегистрирован в качестве пищевой добавки E406.

В кондитерской промышленности агар-агар используют при производстве мармелада, желе, при получении мясных и рыбных студней, при изготовлении мороженого, где он предотвращает образование кристалликов льда, а также при осветлении соков, при выщелке хлебобулочных изделий для предотвращения дегидратации. Студни, приготовленные на основе агар-агара, в отличие от всех других студнеобразователей, характеризуются стекловидным изомом. Применение агар-агара в пищевой промышленности не лимитировано, а его количество, добавляемое в пищевые продукты, обусловлено рецептурами и стандартами на эти продукты.

Агар и агарозу также применяют в парфюмерии (лезодорантовые палочки, кремы от солнца, кремы для кожи, содержащие двуокись цинка или пенициллин).

Применение в фармацевтике. В агар-агаре находятся белковые вещества, углеводы, грубое волокно и вода. На сегодняшний день длинный продукт нашел широкое применение в современной медицине многих стран мира. Доказано, что регулярное употребление этих красных водорослей даёт невероятный эффект в виде мягкой укрепляющей терапии. Уникальный агар-агар нередко используют как мощное противораковое средство, которое нейтрализует токсины, содержащиеся в типичной пищевой массе кишечника человека [5].

В фармакологии для изготовления таблеток и медленно растворимых капсул используется физическое свойство агарозы желироваться.

Гуаровая камель

Гуаровой камелью называют вещество, которое находит применение в производстве пищевых продуктов как структуратор и стабилизатор-загуститель [6,7]. Добавка обладает способностью замедлить переход льда в состояние кристаллов в замороженных продуктах. За счет такой особенности гуаровая камель E412 используется во время изготовления охлажденных кондитерских изделий и мороженого. Как стабилизатор находит применение в мясной промышленности.



Рис.1.3. Стручки индийской акации

Получение. Гуаровая камель добывается из стручков индийской акации (рис.1.3), которая наиболее распространена в Пакистане и Индии. Большая часть производимой добавки поступает из Индии. В Африке, США, Австралии, Канаде также развито производство гуаровой смолы. Добавку Е412 получают из экстракта семян растения. На производство продуктов питания она поступает как порошок мелкой структуры бледного цвета.

Древесная смола не является единственным источником камели. Это вещество есть во многих продуктах. Среди наиболее концентрированных:

фрукты, ягоды: груши, яблоки, апельсины, черника, сухофрукты; овощи: сельдерей, кабачок, морковь, тыква, свекла; злаки, орехи, семена: овсяная каша, ячмень, грецкие орехи; бобовые.

Структура. Гуаровая камель Е412 выступает в роли загустителя, стабилизатора, ушлотнителя. Он прекрасно гидратируется в холодной воде, создавая псевдопластичный вязкий раствор. Считается хорошим эмульгатором. Структура молекул гуаровой (рис.1.4) и ксантановой камели (рис.1.5).

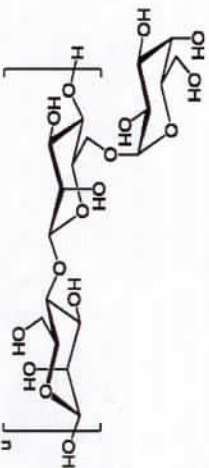


Рис.1.4. Структура молекул гуаровой камели

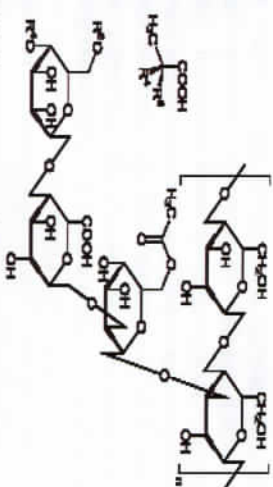


Рис.1.5. Структурная формула ксантановой камели

Свойства. Ксантан представляет собой порошок белого или сероватого цвета, не имеющий запаха и вкуса (рис.1.6). Вещество хорошо растворимо в воде, не теряет своих свойств в широком диапазоне кислотности и температур [8].

Гуаровая камель практически независима от механических воздействий, а также действия кислот, солей и высоких температур. Ксантан – очень сильный загуститель, а в сочетании с камелью рожкового дерева и другими загустителями приобретает свойства гелеобразователя.



Рис.1.6. Порошок гуаровой камели

Общее применение. Камели – пищевые добавки, которые используются как загустители, гелеобразователи, стабилизаторы, эмульгаторы. Они улучшают вкусовые качества, увеличивают вязкость, позволяют достичь нужной консистенции продуктов, сохраняя при этом их структуру. Ксантановая камель – природный полисахарид, микробиологический полимер, сильный загуститель, имеющийся во многих природных продуктах (рис.1.7). Международное обозначение – Е415. Ее получают путем ферментации глюкозы специальными бактериями – *Xanthomonas campestris*.

Ксантановую камель используют для создания вязкой, густой и стабильной консистенции продуктов, особенно сильноокислых и солесодержащих. Использование этой пищевой добавки позволяет уменьшить потерю влаги при изготовлении и хранении продуктов.

Чаще всего Е415 применяют для производства майонезов и других соусов. Также ксантан используется для изготовления джемов, желе, мармеладов, йогуртов и других кисломолочных продуктов, мороженого, кондитерских и хлебобулочных изделий.

В косметической промышленности ксантановую камель используют для производства широкого спектра увлажняющих средств – гелей, кремов и т.д.

Е415 разрешен для использования в пищевой промышленности в России, Европейских странах, США, Японии и других странах. В Codex Alimentarius (Международных стандартах на пищевые продукты) ксантан разрешен в качестве загустителя и гелеобразователя в 11 пищевых стандартах.



Рис. 1.7. Продукты, содержащие камели

Применение в фармацевтике. Гуаровая камель способна снимать повышенный уровень холестерина, насыщенных жиров, сокращает чувство голода. Помимо этого, вещество обладает способностью увеличивать усвояемость кальция в организме, помогает выводить вредные бактерии и токсины из кишечника. Гуаровая камель Е412 нашла применение в диетическом питании, где она помогает обеспечить ощущение сытости. В диабетических препаратах добавка применяется с целью замедления усвояемости сахара в кишечнике [9,10].

Пектин

Пектиновые вещества – полисахариды, образованные остатками частично метоксилированной Д-галактуроновой кислоты, в которой атом водорода заменен на группу $-OCH_3$ [11].

Получение. Пектиновые вещества, полученные из различных растительных источников, представляют собой порошки без запаха и слезистые на вкус, от светло-кремового до коричневого цвета (рис.1.8). Цитрусовые пектины обычно светлее яблочных. Во влажной атмосфере пектины могут сорбировать до 20% воды. В избытке воды – растворяются. Одним из важнейших свойств пектинов является их желлирующая способность.



Рис.1.8. Пектин в виде порошка

Желтирование – процесс, при котором горячий пектиносодержащий раствор при охлаждении образует плотное тело заданной формы, связывая при этом большое количество жидкости.

Пектины классифицируют по степени метоксилирования (степени этерификации – СЭ) – отношению количества метоксильных групп $-OCH_3$ ко всем кислотным остаткам в молекуле.

- СЭ делит все промышленные виды пектинов на две группы:
- 1) высокоэтерифицированные с СЭ равной или более 50%;
 - 2) низкоэтерифицированные – СЭ менее 50%.

Наивысшая СЭ, которая может быть достигнута при экстракции пектина из природного сырья, находится в пределах 75-80%. СЭ оказывает значительное влияние на основные свойства пектинов, определяющие их промышленное применение.

Структура. Основным структурным компонентом пектиновых веществ служит галактуроновая кислота, из которой строятся главная цепь; в состав боковых цепей входят арабиноза, галактоза и рамноза. Часть кислотных групп галактуроновой кислоты этерифицирована метиловым спиртом (рис.1.9), т.е. мономером является метоксигалактуроновая кислота. В метоксигалактуроновой цепи мономерные звенья связаны гликозидными связями, боковые цепи (разветвления) присоединены к главной цепи гликозидными связями. Пектиновые вещества сахарной свеклы, яблок, плодов цитрусовых растений различаются между собой по составу боковых цепей полигалактуроновой цепи и по физическим свойствам.

В зависимости от количества метоксильных групп и степени полимеризации различают высоко- и низкоэтерифицированные пектины. У первых этерифицировано более 50%, у вторых – менее 50% карбоксильных групп.

Пектиновые вещества – это физические смеси пектинов с сопутствующими веществами – пентозанами и гексозанами. Молекулярная масса пектина от 20 до 50 кДа.

Свойства. Пектин – это вещество растительного происхождения, которое обладает склеивающими свойствами. Научным языком – очищенный полисахарид, который получают путем экстрагирования яблочного или цитрусового жома. Являясь гелеобразователем, загустителем, стабилизатором и осветлителем, он зарегистрирован как пищевая добавка Е440. В природе это вещество содержится в овощах, плодах и различных корнеплодах [12].

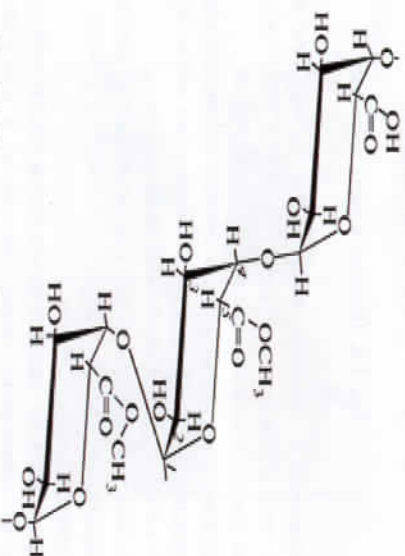


Рис.1.9. Структурная формула пектина

В пищевой промышленности полезные свойства пектина используются при изготовлении конфет, десертов, фруктовых начинок, кондитерских пастильных и желейных изделий, молочных продуктов, майонеза, кетчута. Во всем мире высоко ценятся пектины яблочные среди производителей кондитерских продуктов. При производстве консервов и молочных продуктов питания используют в основном цитрусовый пектин.

Существует 2 вида пектина (порошок и жидкий экстракт), которые нашли широкое применение в промышленных условиях, а также используются современными хозяйками. В рецептах эти две формы не являются взаимозаменяемыми, так как виды используемого пектина зависят от условия смешивания продуктов. Пектин порошковый

смешивают с соком и холодными фруктами в свежем виде, в то время как жидкий добавляют в горячий продукт. Чаще всего его можно найти в пакетированном порошковым виде. Калорийность пектина равна 52 ккал на 100 граммов вещества.

Пектин как добавка обладает такими свойствами:

- придает эмульсионным продуктам консистенцию крема;
- регулирует вязкость;
- стабилизирует взвесь;
- стабилизирует эмульсии;
- повышает в эмульсионных смесях эластичность и другие.

Общее применение. Специалистами пектин называется природным «санитаром» нашего организма, поскольку данное вещество обладает способностью выводить из тканей яды и вредные вещества: пестициды, ионы тяжелых металлов, радиоактивные элементы, не нарушая при этом естественного бактериологического баланса организма. Польза пектина обусловлена влиянием вещества на обмен веществ организма: он стабилизирует окислительно-восстановительные процессы, улучшает периферическое кровообращение, перистальтику кишечника, а также снижает уровень холестерина в крови.

Пектин практически не усваивается пищеварительной системой организма, являясь, по сути, растворимой клетчаткой. Проходя вместе с другими продуктами по кишечнику, пектин всасывает в себя вредные вещества и холестерин, которые вместе с ним выводятся из организма. Также пектин обладает свойством связывать ионы тяжелых и радиоактивных металлов, благодаря чему включается в рацион людей, контактирующих с тяжелыми металлами или находящихся в загрязненной среде обитания.

Польза пектина заключается также в его способности улучшать микрофлору кишечника, оказывать умеренное противовоспалительное и обволакивающее действия на слизистую оболочку желудка при язвенных поражениях, формировать оптимальные условия для микробиоценоза – процесса размножения полезных для организма микробов. Все вышеперечисленные свойства пектина позволяют рекомендовать данное вещество как составляющее ежедневного рациона питания каждого человека. Суточная норма потребления пектина, существенно снижающая показатели холестерина в крови составляет 15 граммов, однако, пектиновым добавкам следует предпочесть употребление в пищу обычных фруктов и ягод.

Применение в фармации. Пектины являются вспомогательным средством при приготовлении многих лекарственных форм, служат основой для получения пастилок, суппозиторий, являются исходным сырьем в приготовлении гидрогелей, таблетов, матрик желированных и

ректальных капсул, свечей. Используется их пролонгированное действие в таблетках, микстурах с разными лекарственными препаратами [13,14].

Введение пектина может усилить терапевтический эффект или снизить побочное негативное действие лекарственных препаратов. Пектины усиливают действие противотуберкулезных препаратов. В целом, установлена перспективность использования пектинов в лечении и профилактике многих заболеваний человека.

Альгиновая кислота

Альгиновая кислота (E400) – полисахарид, вязкое резиноподобное вещество, извлекаемое из бурых водорослей (рис.1.10). Альгиновая кислота нерастворима в воде и в большинстве органических растворителей. 1 часть альгиновой кислоты адсорбирует 300 массовых частей воды, что обуславливает её применение как загустителя. Альгинаты – соли альгиновой кислоты, в частности: альгинат натрия (E401), альгинат калия (E402), альгинат кальция (E404). Альгинаты калия и натрия в воде образуют коллоидные растворы, в отличие от нерастворимой альгиновой кислоты [15]. Альгиновая кислота представляет собой полимерную цепь, состоящую из двух мономеров – остатков полиуроновых кислот (Д-маннуроновой и L-гулууроновой) в разных пропорциях, варьировавшихся в зависимости от конкретного вида водорослей. Альгинаты в организме человека не перевариваются и выводятся через кишечник.



Рис.1.10. Водоросли для получения альгиновой кислоты

Альгинаты широко распространены в природе в качестве структурных компонентов бурых морских водорослей. Межклеточный альгинат придает водорослям механическую прочность и гибкость и составляет 40% от сухой массы водоросли. Состав противоязвенно обеспечен морской водой: Na, Ca, Mg, Ba и стронций.

Промышленное производство составляет около 30 000 тонн в год, что не превышает 10% ежегодно синтезируемой биомассы этих водорослей.

Получение. Для получения порошка альгиновой кислоты водоросль сушат, измельчают, обрабатывают соляной кислотой, фильтруют, промывают от противоязвенной (рис.1.11). На втором этапе нейтрализуют содой или гидроксидом натрия и получают растворимый альгинат натрия. Примеси удаляют фильтрованием, растворимый альгинат осаждают спиртом, хлоридом кальция или неорганической кислотой (полученную в этом случае кислоту опять переводят в альгинат натрия).

Кроме альгината натрия производят также и другие растворимые альгинаты, такие как соли калия, кальция, магния и аммония, а также пропиленгликольальгинат (ПГА), который получают этерификацией альгината окисью пропилена. ПГА используют при производстве пива и соусов для салатов, т.к. он обладает высокой растворимостью при низких значениях pH.



Рис.1.11. Порошок альгиновой кислоты

Структура. Альгиновые кислоты из разных источников могут различаться соотношением маннуроновой и гулууроновой кислот (величиной M/G), а также распределением мономерных звеньев вдоль цепи полимера и имеет структурную формулу приведенная на рисунке 1.12. С помощью частичного гидролиза и фракционирования олигомерных продуктов было установлено, что распределение мономерных звеньев в макромолекулах альгиновых кислот носит блочный характер, т.е. имеются участки, построенные практически только из остатков какой-либо одной уроновой кислоты (М-блоки и G-блоки). Эти блоки разделены участками, которые содержат приблизительно равные количества обоих моносахаридов, расположенных в виде более или менее

молекул полисахарида, при котором вначале образуются линейные полиманнуронаны, а затем в этих полимерных предшественниках происходит элимеризация при атоме C_5 части остатков β -D-маннуроновой кислоты под действием специфического фермента – полиманнуронан-(C5)-элимеразы, что приводит к появлению в составе полимера остатков α -L-гулуроновой кислоты.

Размер и взаимное расположение отдельных блоков оказывают решающее влияние на свойства альгиновых кислот и их солей – альгинатов.

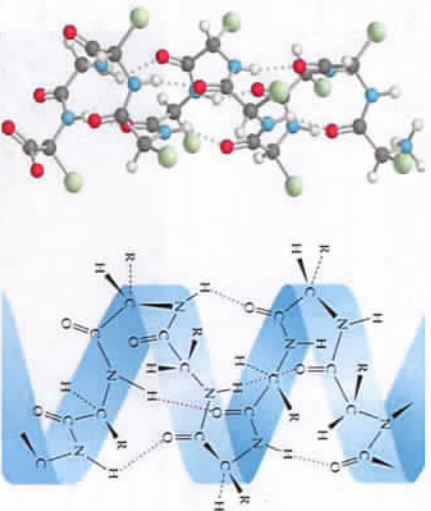


Рис.1.12. Структурная формула альгиновой кислоты

Свойства. Широкое использование альгинатов связано с такими их свойствами, как вязкость, способность к набуханию. Волокна альгинатов не перевариваются организмом человека и выводятся наружу через желудочно-кишечный тракт. Как другие природные полимеры, альгиновая кислота нерастворима в воде и в большинстве органических растворителей. Альгиновая кислота обладает замечательной способностью адсорбировать воду весом почти в 300 раз больше собственного. Альгиновая кислота обладает также и ионообменными свойствами. Установлен ряд катионов в порядке возрастания их сродства к альгиновой кислоте, то есть если в ней крепче связывается какой-то катион, то другой катион, имеющий меньшее сродство к альгиновой кислоте, вытесняется из соединения. Так, катионы свинца, меди, бария, стронция имеют большее сродство к альгиновой кислоте, чем, например, катионы натрия. Поэтому катионы свинца будут вытеснять из альгината натрия катионы натрия, а сами крепко связываться с альгиновой кислотой. Этот механизм лежит в основе вывода из организма тяжелых металлов. Соли альгиновой кислоты

(натриевая, калиевая, магниевая, кальциевая) обладают уникальными иммуностимулирующими свойствами. Помимо ионов тяжелых металлов альгинаты сорбируют через стенку кишечника, и делают тем самым неактивными, циркулирующие в крови иммунные комплексы [16].

Общее применение. Альгиновая кислота и ее соли (альгинаты) используются в качестве загустителей и гелеобразователей в плавленом сыре, твороге, мясо- и рыбопродуктах, майонезах, соусах, мороженом и других десертах в количестве 5-10 г/кг. Пропиленгликольальгинат применяется в качестве загустителя и эмульгатора в производстве десертов, начинок, мороженого, сахарных кондитерских изделий, сладостей, соусов, жевательной резинки в количестве нескольких г на 1 кг.

В количестве нескольких десятых грамма на литр напитка пропиленгликольальгинат не только загущает, но и стабилизирует пену. Например, добавление пропиленгликольальгината в пиво за 2-3 дня до фильтрации в количестве 50...50 мг/л резко увеличивает пенообразующую способность пива.

Альгиновая кислота и альгинаты широко применяются в медицине (в качестве антацида) и как пищевые добавки (загустители). Альгиновая кислота выводит из организма тяжелые металлы (свинец, ртуть и др.) и радионуклиды. Многие целебные свойства морской капусты объясняются именно альгиновой кислотой. В конце прошлого века английский ученый Стенфорд впервые открыл в составе некоторых морских растений альгиновую кислоту. Альгинаты присутствуют в морских водорослях, но до сих пор не найдены в наземных растениях. Содержание альгиновой кислоты в ламинарии колеблется от 15 до 30%. В настоящее время единственным сырьевым источником для получения альгиновой кислоты и ее солей являются морские водоросли.

Применение в фармазии. Дело в том, что нормальному протеканию различных биохимических реакций мешают ионы различных, особенно тяжелых, металлов, попадающие через оболочку внутрь клетки водоросли. Оболочка клетки (мембрана) не может в полной мере защитить её от такого проникновения. Альгиновая кислота связывает проникающие ионы, а клетка выделяет образовавшиеся альгинаты на поверхность. Таким образом, клетка непрерывно вырабатывает альгиновую кислоту и тем самым очищается от токсичных для неё ионов металлов [17].

Альгинат натрия способен к избирательному связыванию и выведению из организма ионов тяжелых металлов и радионуклидов. Альгинат натрия не токсичен, не обладает аллергизирующим, эмбриотоксическим и мутагенным действием, может использоваться в лечебных и профилактических целях в течение длительного времени.

Альгинат кальция является сильным сорбентом радионуклидов и солей тяжелых металлов. При пероральном применении препарат

способен связывать радионуклиды стронция, цезия, бария, радия, плутония, а также тяжелые металлы (свинца, кадмия) в желудочно-кишечном тракте и выводить их из организма. Использование альгинатной кислоты в форме кальциевой соли повышает сорбционные свойства препарата в отношении тяжелых металлов и радионуклидов и позволяет избежать отрицательного влияния на баланс кальциевых солей в организме.

Альгинат калия обладает высокой сорбционной активностью, что способствует выведению из организма радионуклидов, солей тяжелых металлов, жирных кислот и холестерина. Оказывает гипотензивное, регенерирующее, противоспазматическое и гемостатическое действия. Оказывает благоприятное действие на функции сердечнососудистой системы: способствует нормализации нарушений сердечного ритма, благоприятно влияет на течение стенокардии у больных с ишемической болезнью сердца, позволяет оптимизировать процесс лечения миокардиострофий различного генеза.

Препарат альгинат магния обладает высокой сорбционной активностью, способствует выведению радионуклидов, солей тяжелых металлов, жирных кислот, холестерина, циркулирующих иммунных комплексов. Оказывает регенерирующее и противоспазматическое действие.

Магний-альгинат стабилизирует артериальное давление, снимает синдром дискинезии желчевыводящих путей, нормализует моторную функцию кишечника, поддерживает лучший баланс калия, снижает риск развития остеопороза. Усиливает иммунную реактивность за счет активации хемотаксиса, фагоцитоза, клеточных контактов, системы комплемента.

Желатин

Желатин – смесь белковых тел животного происхождения – желеобразное вещество, образующееся при вываривании в воде сухожилий, связок, костей и некоторых других тканей, в состав которых входит коллаген (белок) [18].

Желатин был изобретен и запатентован инженером Питером Купером в 1845 году. Практически 50 лет после изобретения никто не мог понять пользу желатина и найти ему применения. Многие считали его просто бесполезным продуктом, пока другой предприниматель изобретатель – Перри Уэйт, не придумал изготавливать из желатина потрясающе вкусный десерт, названный желе. Позже польза желатина была оценена по достоинству, и продукт заслужил признание кулинаров во всем мире.

Получение. Желатин получают путем вытяжки клейких веществ из мяса, суставов и сухожилий животных, в основном, крупного рогатого

скота. По своему составу желатин имеет белковое происхождение – более 85% в его составе занимают белки. А вот основная польза желатина заключается в коллагене, в большом количестве, содержащемся в продукте.

Желатин представляет собой бесцветный порошок, не имеющий запаха и ярких вкусовых качеств (рис.1.13). Он применяется в качестве желатирующей субстанции в процессе приготовления пищи и косметических средств. Получают желатин из животной соединительной ткани, такой как кожа, сухожилия и хрящи. Этот продукт является белковым продуктом в виде денатурированного коллагена. Смешиваясь с жидкостями, он способствует их желированию. Основным компонентом желатина, являющимся его главной составляющей, является белок. Помимо белка, в состав желатина входят кальций, железо, фосфор, калий, магний, а также витамин РР. Следует отметить, что в желатине, помимо перечисленных компонентов, присутствуют жиры и углеводы. Однако, несмотря на обилие белка в составе желатина, его не рекомендуется использовать в качестве белкового питания при занятиях спортом или похудении. Этот вид белка предназначен для синтеза соединительной ткани. Также стоит отметить, что в желатине содержится аминокислота – глицин, обеспечивающая человека энергией и оказывающая благотворное влияние на работу головного мозга и умственную деятельность.

Структура. Основное вещество, составляющее основу желатина – коллаген. Также в составе продукта имеются вода, белки, крахмал, зола, углеводы, жиры, макро- и микроэлементы, витамин РР и аминокислоты. Продукт содержит две необходимые организму человека аминокислоты, ги проксипролин и пролин, способствующие развитию, сохранению и восстановлению соединительных тканей и хрящей.



Рис.1.13. Порошок желатина

Основу желатина – коллаген. В состав желатина входят важные аминокислоты, в том числе отвечающие за здоровое функционирование

соединительных тканей и хрящей. Это гиалоксипролин и пролин. Другие аминокислоты — глицин, аланин, глутаминовая, аспаргиновая.

Некоторым необходим точный состав веществ, содержащихся в продукте. Приводим и эти данные на 100 граммов желатина:

Состав	Содержание*	Состав	Содержание	Состав	Содержание
белок	87,2 г	крахмал	0,7 г	магний	— 80 мг
вода	10 г	жир	0,4 г	натрий	— 11 мг
зола	1,7 г	кальций	700 мг	калий	— 1,2 мг
углевод	0,7 г	фосфор	300 мг	железо	2000 мкг

* — Калорийность продукта составляет 355 ккал.

Свойства. Сухой желатин пищевой — бесцветный или светло-желтый, без вкуса и запаха. Молекулярная масса выше 300000; в холодной воде и разбавленных кислотах сильно набухает, но не растворяется. Набухший желатин растворяется при нагревании, образуя раствор, который застывает в студень [19, 20].

Желатин представляет собой набор животных аминокислот, которые отлично усваиваются пищеварительной системой человека и принимают участие в протекании различных внутренних процессов, ускоряя усваивание организмом питательных веществ, попадающих в него с продуктами питания. Желатин способствует синтезу коллагена, так необходимого для поддержания эластичности и упругости кожи, восстановления связей, сухожилий и хрящей. Благодаря желатину улучшается состояние волос, восстанавливается цвет кожи и ускоряется обмен веществ. Одним словом, это вещество играет весьма важную роль в работе организма.

Желатин состоит из смеси белковых веществ животного происхождения и содержит 18 аминокислот, в том числе глицин, пролин, оксипролин, аланин, глутаминовую и аспаргиновые кислоты. Они улучшают обмен веществ, повышают умственную работоспособность и укрепляют сердечную мышцу, являясь одним из основных источников энергии центральной нервной системы, мышц и головного мозга.

Общее применение. В настоящее время из желатина изготавливается масса вкусных и полезных блюд — рыбные и мясные заливные, холодец, желе, крем, суфле, зефир. Перед использованием желатин рекомендуется замачивать в холодной воде, где он разбухает в 2-3 раза. Желатин в кино- и фото промышленности — для изготовления фотобумаги и киноплёнки; в косметической промышленности — в виде восстанавливающей и полезной добавки в шампунях, масках, бальзамах.

У желатина есть и растительные аналоги — пектин и агар-агар, получаемый из морских водорослей.

Желатин применяется в медицине в качестве источника белков для лечения различных нарушений питания;

в фармакологии — для производства капсул и суппозиторий; в пищевой промышленности для изготовления кондитерских изделий — желе, мармелада и пр.

Желатин применяют так же для производства мороженого для предотвращения кристаллизации сахара и уменьшения свертываемости белка.

Применение в фармации. Желатин применяют для оболочки капсул лекарств, он составляет основу получения искусственной плазмы, основу кровоостанавливающих перевязочных средств [21].

Желатин известный пищевой загуститель, применяемый для приготовления различных блюд. На самом же деле, желатин широко применяется не только в кулинарии, но также в косметологии и медицине. Благодаря коллагену, входящему в состав желатина, его часто используют для укрепления суставов и лечения заболеваний, связанных с повреждением хрящевых тканей. Дело в том, что в процессе приготовления желатина используются соединительная ткань животных, предварительно прошедшая термическую обработку. Рассмотрим подробнее свойства желатина и его применение в качестве средства для лечения и укрепления суставов.

Правда, нужно понимать, что желатин (имеется в виду привычный большинству людей, переработанный из костей) несет и определенную пользу для организма:

- придает прочность и эластичность связкам и сухожилиям;
- помогает при восстановлении хряща сустава;
- укрепляет кости;
- помогает при лечении остеопороза и артроза;
- улучшает состояние кожи, укрепляет ногти и волосы;
- идеально вписывается в пищевой рацион спортсменов.

Желатин также применяют для оболочки капсул лекарств, он составляет основу получения искусственной плазмы, основу кровоостанавливающих перевязочных средств.

Хитозан

Хитозан — пищевой продукт, биологически активная «морская клетчатка» из панцирей крабов и креветок. С химической точки зрения хитозан это сложный углевод, относящийся к полисахаридам [22].

Полисахариды (гликаны) — общее название огромного класса природных веществ из повторяющихся звеньев моносахаридов, таких как глюкоза, фруктоза, глюкозамин и др. Короткие полисахариды

называют олигосахаридами. Полисахариды жизненно необходимы для человека, животных и растений, так как обеспечивают сцепление клеток в тканях, выполняют функции структурного и энергетического материала.

По распространенности в живой природе хитин является третьим (а может быть и вторым) из наиболее часто встречающихся полисахаридов.

Хитозан – природный продукт, созданный на основе хитиновых оболочек ракообразных, являющихся богатым источником естественных питательных веществ.

По своему химическому составу хитозан является полисахаридом – веществом, построенным из около 5 тысяч единиц глюкозамина и ацетилглюкозамина. В отличие от большинства полисахаридов, которые обладают суммарным нейтральным или отрицательным зарядом, хитозан имеет положительный заряд.

Получение. Хитин и хитозан – большие полимерные макромолекулы, создаваемые самой природой.

Основным сырьем для производства хитозана служат отходы промышленной переработки различных видов ракообразных, прежде всего креветок, крабов и лангуст. Их панцири и оболочки – богатейший источник хитина и хитозана. В производстве хитозана из хитина лидируют Китай, Япония и США.

Основные этапы в производстве хитина включают последовательную обработку измельченного сырья минеральной кислотой, едким натром, водой, отбелителями – для удаления красящих пигментов, спиртом и эфиром – для удаления жиров.

Годовое мировое производство хитина оценивается в 2-3 тысячи тонн, 70% которых уходят на получение хитозана. В зависимости от его чистоты, качества и предназначения цена хитозана варьируется в весьма широких границах – от 30 до 30 000 долларов за килограмм. Мировым лидером производства и применения хитозана является Япония.

Структура. Химическая формула хитина была открыта в 1811 году при исследовании состава грибов директором ботанического сада Нанси профессором естественной истории Анри Бракенно. Он и не предполагал, что положил начало необыкновенной истории хитина и хитозана (рис.1.14).

Позже, в 1823 году, хитин был выделен из внешнего скелета членистоногих французским ученым Андре Ожье. Именно он и назвал это вещество хитином (от греч. Chiton: хитон – одежда, кожа, оболочка).

А в 1859 году профессор С. Роже посредством высокотемпературного щелочного гидролиза из хитиновых панцирей креветок и крабов выделил чистый полисахарид хитозан. Само название «хитозан» придумал Хоппе-Зейлер в 1894 году. Оно было дано описанному от

примесей хитину, прошедшему процесс деацетилирования. И только через 100 лет хитин и хитозан привлекли к себе пристальное внимание более широкого круга ученых благодаря уникальным свойствам хитозана, таким как биосовместимость с тканями человека и многогранная биологическая активность.

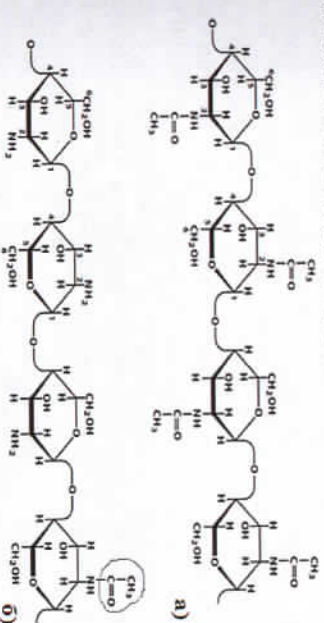


Рис.1.14. Структурная формула хитина (а) и хитозана (б)

Свойства. Хитозан имеет уникальную структуру, крайне редко для полисахаридов. Молекулы хитозана имеют большое количество свободных водородных связей и положительно заряженных аминогрупп. Это позволяет хитозану играть роль как природного катионного полиаммина, так и молекулярного сита и гидрофобного агента.

Отсюда вытекает его важнейшие биохимические свойства, а именно:

- связывать и удерживать большое количество органических иолорастворимых веществ;
- выборочно адсорбировать углеводороды, жиры и жирорастворимые соединения;
- образовывать хелатные и комплексные соединения с различными металлами и токсинами;
- хорошо растворяться в органических кислотах (уксусной, лимонной, щавелевой, янтарной) и не растворяться в воде;
- способность к набуханию в воде;
- более высокая химическая и сорбционная активность в отличие от растительной клетчатки (целлюлозы) и других сорбентов природного и синтетического происхождения [23].

Хитозан – и его производные обладают пленкообразующими свойствами. Благодаря биосовместимости с тканями человека, низкой токсичности, способности усиливать регенеративные процессы при инфицировании ран, биодеградируемости, такие материалы представляют особый интерес для медицины, косметологии, поддержания здорового качества жизни.

Общее применение. Интерес к хитозану продолжает расти в связи с возможностью его применения в химической технологии, медицине, косметологии, биотехнологии, фармацевтической, пищевой и оборонной промышленности; в сельском хозяйстве; для очистки воды; для создания расстворимого шовного материала и имплантатов, трансдермальных систем доставки биологически активных веществ, биоразлагаемой упаковки, инкапсулирования лекарственных средств и т.д. В настоящее время практическое применение хитозана быстро расширяется [24].

Методы органического синтеза позволили на базе хитозана создать ряд ценных материалов, нашедших применение в современной медицине: хирургические нити, биосовместимые и биодegradируемые фильмами с бактерицидным и регенеративным действием. Они используются при лечении ран и тяжелых ожогов, препаратов для стимулирования кишечного трафика, для сокращения уровня мочевой кислоты и т.д. Научные исследования доказывают, что хитозан снижает уровень "плохого" (LDL) холестерина и повышает уровень "хорошего" (HDL). Такое действие хитозана объясняется его способностью связываться с желчной кислотой, при помощи которой происходит усвоение холестерина. В результате и она, и холестерин выводятся из организма. Таким образом, вследствие снижения холестерина и отрицательного воздействия хлорида натрия, уменьшается риск развития атеросклероза и регулируется кровяное давление.

Наличием аминотермина в строении хитозана обусловлено и другое его важное свойство – способность соединяться, в виде так называемых хелатов, с ионами тяжелых металлов. Этот факт, в сочетании с выраженными абсорбиционными и коагуляционными свойствами хитозана, делает его исключительно ценным материалом для очистки сточных вод.

Применение в фармацевтике. Производные хитозана находят важное применение и в косметике, в производстве препаратов для омоложения кожи и удаления морщин, тегсобразных средств ухода за кожей, волосами и полостью рта. Для косметической индустрии ценны такие свойства хитозана и его производных, как отсутствие токсичности, влагоудерживающая способность, эффективность, взаимодействие с кожей, катионный характер, антиоксидантность. Хитозан используется в качестве более дешевого и доступного заменителя гиалуроновой кислоты. Этот полимер оказывает идеальным эмульгатором, увлажнителем, антистатическим и пленкообразующим компонентом косметических средств. Ряд препаратов для ухода за волосами – шампунь, гель, лаки, бальзамы – содержат хитозан или его производные, которые способствуют образованию тонкой защитной пленки на волосах.

Коллаген

Коллаген – фибриллярный белок, составляющий основу соединительной ткани организма (сухожилие, кость, хрящ, дерма и т.п.) и обеспечивающий её прочность и эластичность. Коллаген обнаружен у многоклеточных животных; отсутствует у растений, бактерий, вирусов, простейших и грибов [25]. Коллаген – основной компонент соединительной ткани и самый распространённый белок у млекопитающих [26], составляющий от 25 до 35% белков во всём теле.

Учёные десятилетиями не могли понять молекулярное строение коллагена. Первое доказательство того, что коллаген имеет постоянное строение на молекулярном уровне, было представлено в середине 30-х годов прошлого века. С того времени много выдающихся учёных, включая Нобелевских лауреатов, таких как Френсис Крик, Лайнус Полинг, Александр Рич, Ада Йонат, Хелен Берман, Вилейнур Рамачандран работали над строением мономеров коллагена.

Несколько противоречащих друг другу моделей (несмотря на известное строение каждой отдельной пептидной цепи) дали дорогу для создания тринично-спиральной модели, объяснявшей четвертичное строение молекулы коллагена.

Получение. Коллаген, предназначенный для медицинских и косметических целей, выделяют из соединительной ткани (кожа, кости) домашних и морских животных (крупный и мелкий скот, птица, рыба). В рекламных статьях часто фигурирует название "морской коллаген", но на конкретные источники этого коллагена ссылки не даются. Неясно, идет ли речь только о рыбе или о каких-либо морских животных. Из близких к морю источников в научных статьях упоминается только рыбный клей (*isinglass* – рыбный клей; желатин).

Наиболее часто сырьем для производства служат коллаген, получаемый в процессе переработки шкура крупного рогатого скота. Его подвергают тщательной очистке, чтобы избавиться от компонентов, способных вызвать аллергические реакции и другие осложнения. Эти операции включают измельчение сырья, его предварительную обработку, экстракцию коллагена раствором кислот (уксусная) в присутствии пепсина или других протеаз, осаждение из экстракта и дальнейшую его тонкую очистку.

Структура. Типичная молекула коллагена состоит из трёх полипептидных цепей разных типов (α -спиральной), скрученных в виде правой тройной спирали (рис.1.15). В свою очередь полипептидные цепи построены из часто повторяющихся фрагментов, имеющих характерную последовательность -Gly-X-Y- (рис.1.16). Каждый третий аминокислотный остаток является *глицином*. *Пролин* (Pro) часто встречается в положении X, положение Y может быть занято как *пролином*, так и 4-*гидроксипролином* (4-Hyp). Кроме того, молекула коллагена содержит

На одном из концов молекула коллагена имеет поперечными связями, образованными боковыми цепями остатков лизина. Количество поперечных связей возрастает по мере старения организма.

Молекулы коллагенов обладают свойством спонтанно агрегировать с образованием более сложных структур, микрофибрилл и фибрилл. Большинство коллагенов образуют фибриллы цилиндрической формы (диаметром 20–500 нм) с характерными поперечными полосами, повторяющимися через каждые 64–67 нм.

1. Трехмерная структура (бродячий)

2. Типовой элемент

Свой	Аминокислоты	Свой	Аминокислоты
α-спираль	Ala, Val, Leu, Ile, Met, Phe, Tyr, Trp, Lys, Arg, Asp, Glu, Asn, Gln, His, Pro, Thr, Ser, Cys, Gly	β-лист	Ala, Val, Leu, Ile, Met, Phe, Tyr, Trp, Lys, Arg, Asp, Glu, Asn, Gln, His, Pro, Thr, Ser, Cys, Gly

3. Структура белка (бродячий)

4. Коллажен

5. Фибриллярный белок

6. Кератин

7. Соединительные белки

28

Общее применение. Коллаген — это уникальный белок, который придаёт эластичность и прочность соединительной ткани. Благодаря ему сохраняется молодость и подвижность суставов и сухожилий у человека. Его роль в жизнедеятельности человека огромна [28].

С возрастом синтез коллагена происходит намного медленней, из-за этого начинается старение.

- недомогание;
- появление морщин;
- утомляемость;
- проблемы с суставами;
- снижение активности;
- повреждение костной структуры;
- старение организма.

Применение в фармацевтике. Коллаген используют в медицине, в косметической и пищевой промышленности. В медицине, в результате длительных исследований, на основе коллагена были разработаны различные средства для быстрой остановки кровотечений (средства местного гемостаза), для лечения ран, ожогов, трофических язв, пролежней, а также лекарственных формы (мазки/жидкие), специальные пластыри и губки (губка гемостатическая коллагеновая, губка коллагеновая с метилурацилом, губка коллагеновая с сангивитрином и др.).

1.2. Полимеры синтетического происхождения

Натрийкарбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ)

Натрийкарбоксиметилцеллюлоза – это порошок от белого до кремового цвета, без включений и постороннего запаха. Представляет собой универсальный загуститель, стабилизатор, работающий в широком температурном диапазоне и обладающий высокой вязкостью. Способствует улучшению желирующих свойств, текучести, консистенции и стабильности, предотвращает выделение избыточной влаги (синерезис) [29,30].

По своим отличительным свойствам Na-КМЦ пищевой стабилизатор Е466. Она относится к группе схожих по строению, характеристикам и способу получения пищевых добавок. Химически активное соединение Na-КМЦ, входящее в состав стабилизатора Е466 является производным хорошо всем знакомому природного соединения целлюлозы.

Однако, добавка обладает и отличительными способностями. Самым важным свойством пищевого стабилизатора Е466 можно считать агрегатное состояние химического соединения. Na-КМЦ – это биологически активное соединение, которое получают на основе целлюлозы, представляет собой бесцветную жидкость, обладающую слабой выраженными характеристиками кислотности.

Открытие и изучение состава, а также свойств пищевого стабилизатора Е466 Na-КМЦ связано с именем известного немецкого химика Динсена, который еще в начале прошлого столетия смог синтезировать пищевую добавку из целлюлозы. В настоящее время пищевой стабилизатор Е466 разрешен к применению на территории Евросоюза, а также в РФ и в странах СНГ.

Получение. Натрийкарбоксиметилцеллюлоза (пищевая добавка Е466) – бесцветное аморфное вещество, слабая кислота, по своей химической природе представляет собой высокополимерный ионный полиэлектролит. Na-КМЦ получается в результате реакции монохлоруксусной кислоты с алкилцеллюлозой, которую, в свою очередь, получают из целлюлозы и каустической соды. Na-КМЦ может быть генетически модифицирована. Она хорошо растворяется в воде, не имеет запаха и совсем не ядовита. Na-КМЦ абсолютно не подвержена распаду при воздействии яркого света, не растворяется в растительных и животных маслах.

Структура.

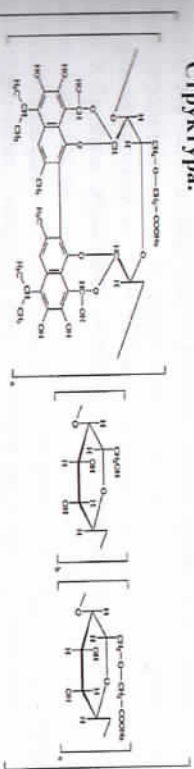


Рис.1.16. Химическая формула натрийкарбоксиметилцеллюлозы

Свойства. Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы со степенью замещения от 0,5 до 1-1,2 производится промышленностью в больших количествах, так как она находит широкое применение в нефтяной, текстильной, пищевой, фармацевтической технологиях, в производстве детергентов и т.д. как стабилизирующее, загущающее, клеевое, пленкообразующее и т.п. вещество. Эта соль хорошо растворяется в воде. Растворимость, вязкость растворов и другие свойства Na-КМЦ в значительной степени зависят от способа ее получения. Технологические свойства и растворимость определяются длиной цепи, степенью замещения и нейтрализации. Вязкость 1% раствора варьируется в рамках от 20 до 3500 мПа/с [31-33].

Органолептические свойства: светлый, лёгкий порошок или гранулит (водный раствор клейкий, тягучий) без запаха и вкуса (рис.1.17).

Физико-химические свойства меняются в зависимости от длины цепи и степени замещения. Хорошо растворим в воде, щелочах; средне растворим в кислотах, глицерине; не растворим в органических растворителях.

Метаболизм и токсичность: невоспаляемое, неусваиваемое растворимое балластное вещество; при однократном приёме свыше 5 г может наблюдаться слабительное действие.



Рис.1.17. Порошок натрийкарбоксиметилцеллюлозы

Общее применение. Карбоксиметилцеллюлоза хорошо растворима как в холодном, так и в горячем виде. В пищевой промышленности КМЦ используется в качестве пищевой добавки Е466 – регулятора консистенции в следующих продуктах: мороженое (2-8 г/кг), желе (2-8 г/кг), десерты (1-3 г/кг), майонезы, соусы (3-8 г/кг), оболочка для мяса, рыбы, кондитерских изделий, орехов (5-20 г/кг), кремы, зубная паста (3-8 г/кг).

В качестве регулятора консистенции На-КМЦ разрешена в 8 стандартах на пищевые продукты в количестве:

- консервированные сардины до 20 г/кг;
- консервированная скумбрия до 2,5 г/кг;
- майонезы до 1 г/кг;
- маргарины определённого сорта до 10 г/кг;
- домашний сыр и сливки до 5 г/кг;
- плавленые сыры до 8 г/кг;
- ароматизированный йогурт и т.п. до 5 г/кг;
- суши, бульоны до 4 г/кг.

На-КМЦ применяется как загустители для различных видов пищевой и околопищевой продукции, в том числе молочных продуктов, зубной пасты/кремов, сметаны, творожных продуктов и др.

Пищевая добавка Е466 используется как стабилизатор консистенции, загуститель, средство для капсулирования. Основное свойство карбоксиметилцеллюлозы – это способность к формированию очень вязкого коллоидного раствора, который не утрачивает своих свойств в течение длительного времени.

Применяется в качестве загустителя при изготовлении мороженого, творожных масс, майонезов; как регулятор консистенции в десертах, желе, кремах и пастах; в оболочках для рыбы, мяса, кондитерских изделий.

Применение в фармации. На-КМЦ – как добавка Е466 применяется в качестве стабилизатора, средство для изготовления капсул, загуститель. На-КМЦ способна формировать вязкий коллоидный раствор длительного времени не утрачивающий своих свойств [34-35]. Дополнительно добавка Е466 применяется в косметических целях, для изготовления слабительных средств и различных муколитических препаратов, в качестве загустителя в зубных пастах, при производстве бытовой химии (кремы для бритья, шампунь, средства по уходу за волосами и др.) а также для капсулирования и таблетирования лекарственных препаратов.

Полиакриловая кислота (ПАК)

Полиакриловая кислота (поликарбоксистиллен) $[-CH_2CH(COOH)-]_n$, где R=H, полимер акриловой кислоты имеющую структурную формулу:



Полиакриловая кислота и ее соли – стеклообразные хрупкие бесцветные полимеры; для кислоты температура стеклования 106°C, для ее Na-соли 230°C. Для полиметакриловой кислоты (в ф-ле R=CH₃) температура стеклования 228°C, а для ее Na-соли 310°C [36]. При нагревании кислоты происходит ангидрилизация с образованием преимущественно циклических ангидридных звеньев, выше 250°C – декарбоксилирование и сшивание. Полиакриловая кислота образует прочные комплексы с ионами переходных металлов. Хорошо растворяется в воде, диоксане, метаноле, этаноле, формамиде, ДМФА, не растворяется в своем мономере, ацетоне, диэтиловом эфире, углеводородах. Соли щелочных металлов. Порошок полиакриловой кислоты растворяется только в водных средах, соли щелочно-земельных металлов нерастворимы (рис.1.18).



Рис.1.18. Порошок полиакриловой кислоты

Полиакриловая кислота – слабый полиэлектролит, в бессолевом водном растворе рКа 4,8 и почти линейно возрастает с увеличением степени нейтрализации (а), в точке полунейтрализации рКа 6,8. Вязкость водного раствора полиакриловой кислоты возрастает с увеличением концентрации раствора.

Получение. Полиакриловая кислота (поликарбоксистиллен) – полимер акриловой кислоты. Получают полимер радикальной полимеризацией акриловой кислоты в водном растворе или в среде органических растворителей (процесс экзотермичен). Полиакриловая кислота –

бесцветный стеклообразный хрупкий и неплавкий продукт который имеет общие формулы, приведенные на рисунке 1.19.

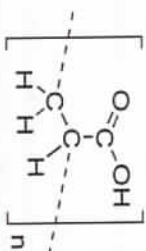


Рис.1.19. Структурная формула полиакриловой кислоты

Свойства. Полиакриловая кислота и её соли – стеклообразные хрупкие бесцветные полимеры. Для кислоты температура стеклования составляет 106°C, для её натриевой соли – 230°C (для сравнения, температура стеклования полиметакриловой кислоты составляет 228°C, её натриевой соли – 310°C). При нагревании кислоты происходит ангидридная полимеризация с образованием преимущественно циклических ангидридных звеньев, если температура выше 250°C – декарбоксилирование и сшивание.

Полиакриловая кислота хорошо растворима в воде, диоксане, метаноле, этаноле, формамиде, ДМФА; нерастворима в своем мономере, ацетоне, диэтиловом эфире, углеводородах [37].

Полиакриловая кислота – слабый полиэлектролит; в бессолевом водном растворе $pK_a = 4,8$ и почти линейно возрастает с увеличением степени нейтрализации, в точке полунейтрализации $pK_a = 6,8$. Вязкость водного раствора полиакриловой кислоты возрастает при увеличении степени нейтрализации. Для водных растворов кислоты и её солей характерен полиэлектролитный эффект.

При смешении водных растворов полиакриловой кислоты с растворами катионных полимеров, поверхностно-активных веществ и некоторых лекарств возможно образование нерастворимых комплексов. Эти комплексы, как правило, образуются посредством сил электростатического притяжения. Полиакриловая кислота также образует комплексы с неионными полимерами посредством водородных связей. [1]

Общее применение. В сухом виде полиакриловую кислоту используют как очень сильный осушитель, в том числе в детских подгузниках. Применяют кислоту и её соли в виде водных растворов как:

- стабилизаторы и флокулянты коллоидных систем в технологических процессах;
- структурообразователи и загустители;
- связующие при создании, например, плембировочных материалов в медицине, а также применяется при прототипировании зубных протезов;
- антистатик для волокон и кож;
- для получения полимер-полимерных комплексов.

Полиакриловую кислоту используют как флокулянты в процессах очистки минерального сырья, вещества для стабилизации буровых жидкостей и повышения нефтеудачи, стабилизаторы коллоидных систем в пищевой и парфюмерной промышленности, средства для снижения жесткости воды, добавки к ПАВ, для улучшения свойств волокон и бумаги, для решения экологических задач, например, для очистки промышленных бытовых стоков; в медицине полиэлектролиты – эффективные физиологически активные соединения, например, при конструировании высокоактивных искусственных антигенов и создании на их основе вакцин. Полиэлектролиты используют для получения полимер-полимерных комплексов.

Применение в фармации. Полиакриловая кислота – носитель физиологически активных веществ, ферментов; её соли железа обладают кровоостанавливающей способностью. Сшитые полимеры и сополимеры акриловой кислоты – ионообменные смолы, в том числе комплексобразующие [38]. Полиакриловая кислота – носитель лекарственных и физиологически активных веществ, ферментов, ее Fe-соли обладают кровоостанавливающей способностью.

Полиметакриловая кислота (ПМАК)

Получение. Полиметакриловую кислоту получают радикальной полимеризацией метакриловой кислоты в массе, водных растворах или в органических растворителях в присутствии радикальных инициаторов. Чистое всего полимеризацию проводят в кислых, водных растворах и полученный продукт имеет структурную формулу приведенный на рисунке 1.20 [39].

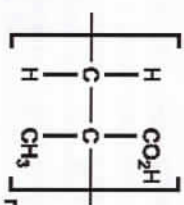


Рис.1.20. Химическая формула полиметакриловой кислоты

Свойства. Полиметакриловая кислота – бесцветный стеклообразный хрупкий и неплавкий полимер. Она характеризуется высокой термостойкостью. Она не плавится и не переходит в высокоэластичное состояние [40].

Полиметакриловая кислота растворяется в воде, водно-аммиачном растворе, спирте, диметилформамиде, диоксане, плохо растворяется в ацетоне, не растворяется в собственном мономере, хлороформе, уксусной кислоте, этиловом эфире, циклогексане. С увеличением степени ионности растворимость полимера снижается.

Общее применение. Полиметакриловую кислоту используют в качестве печатных красок, в производстве органического стекла (плексиглас), для изготовления различных изолирующих деталей приборов и устройств автоматики, сухие гели на основе полиметакриловой кислоты широко используются в промышленности при производстве различного типа подгузников, абсорбирующих прокладок и т.д., соли полиметакриловой кислоты служат эмульгаторами.

Полиэтиленминин (ПЭИ)

Полиэтиленминин хорошо растворяется в воде, спирте, ацетоне, хлороформе. ПЭИ — слабое основание, его водные растворы имеют щелочную реакцию. Полиэтиленминин в разбавленных водных растворах постепенно разлагается с выделением аммиака и с деструкцией макромолекул [41].

Полиэтиленмининная смола в водном растворе ионизируется, как и многовалентный электролит. При встрече многовалентного электролита с водородными ионами карбоксигрупп разломотой цепью проиходит обмен зарядами, при котором ионы гидроксила заменяются катионами полиэтиленимина. В результате реакции снижается набухаемость волокон.

Полиэтиленимин в водных растворах, особенно в разбавленных, постепенно разлагается, при этом проиходит деструкция макромолекул и выделение аммиака. Характеристическая вязкость ПЭИ в 0,1 н. растворе NaCl составляет 0,4-1 дл/г.

Получение. Полиэтиленимин — $(-CH_2CH_2NH-)_n$, синтетический полимер, продукт полимеризации этиленмина; бесцветная вязкая жидкость:



Используется главным образом в производстве бумаги (ускоряет обезживание бумажной массы); флокулянт при очистке промышленных и бытовых сточных вод.

Полиэтиленимин (ПЭИ) производится в промышленном масштабе с 1938 г. в Германии фирмой BASF (Йодвигсхафен) и в США фирмой Chemid Corporation (Восточный Брунзвик, штат Нью-Йорк) и используется главным образом для обработки бумаги, тканей и пластиков, а также для приготовления высокоэффективных анионообменных смол, пленок и мембран [42].

Свойства. Полиэтиленимин (полимин, тайдекс) $[-CH_2CH_2NR-]_n$, где R=H или боковая цепь. В технике производят разветвленные полиэтиленимины — низкомолекулярный (молекулярной массой 10 тыс.) и высокомолекулярный (молекулярной массой 30-100 тыс.; его обычно получают и используют в виде водных 20-50%-ных р-ров). Растворяется в воде, спиртах, пиридине, уксусной кислоте, хлороформе и ацетоне; низкомолекулярный полиэтиленимин ограниченно растворяется, кроме того, в ДМФА и бензоле; рКа 10. Низкомолекулярный полиэтиленимин разлагается на 50% в результате нагревания на воздухе при 280°C через 0,64 ч, высокомолекулярный полиэтиленимин — через 3,5 ч.

Полиэтиленимин высокой молекулярной массы получают полимеризацией этиленмина (катализаторы — эпихлоргидрин, алкилгидрилотенилы или др.), а также поликонденсацией низкомолекулярного полиэтиленимина с указанными соединениями.

Общее применение. Полиэтиленимин и его производные находят широкое применение в технике, главным образом в качестве вспомогательных веществ, улучшающих свойства различных материалов или ускоряющих технологические процессы их производства [43]. Прежде всего здесь следует отметить целлюлозно-бумажную промышленность, в которой поли-этиленимин является весьма эффективным многоцелевым агентом. Другая, не менее важная область его применения связана с использованием в качестве адгезива для приготовления слоистых материалов или повышения механической прочности неоднородных композиций. Весьма перспективным является также использование полиэтиленимина в качестве флокулянта для осветления воды и удаления аллювиальных отложений в установках, использующих проточную воду. Наконец, единственную область, где полиэтиленимин используется в качестве основного материала, составляют различные ионообменные смолы, пленки и мембраны.

Применение в фармации. Полиэтиленимин — наиболее простой по строению катионный полиэлектролит. Полиэтиленимин предложено использовать для стерилизации различных объектов и консервирования линических продуктов, а также вводить в состав антибактериальных лекарственных, сообщающих антимикробные свойства отмываемым поверхностям.

Полиэтиленинголь (ПЭГ)

Полиэтиленинголь — это добавка в пишу E1521, которая используется в качестве влагоудерживающего вещества, пеногасителя.

Считается, что E1521 безопасен для организма, его применение разрешено в России, Европейских странах. На упаковке продукции, в составе которой находится E1521, можно увидеть сокращение «ПЭГ» [44].

Наиболее распространены следующие полиэтиленгликоли:

ПЭГ-40 (гидрогенизированное касторовое масло),

ПЭГ-20 (глицерилкокоат),

ПЭГ-7 (глицерилкокоат).

Получение. Полиэтиленгликоль – это вещество синтетического происхождения, которое получают методом воздействия на окись этилена щелочными катализаторами и гликолями, имеющие структурные формулы:



Синтез полиэтиленгликоля осуществляют присоединением расчетного количества окиси этилена к воде, или гликолям в присутствии основных или кислотных катализаторов. Использование гликолей в качестве стартовых веществ предпочтительнее, поскольку это позволяет получить ПЭГ с узким молекулярно-массовым распределением (низкой полидисперсностью) – разброс длин отдельных цепочек полимера находится в небольшом интервале.

Основной способ синтеза высокомолекулярных полимеров окиси этилена – суспензионная полимеризация. Растущие полимерные макромолекулы требуются удерживать от коагуляции из суспензии в течение всего периода полимеризации. Процесс катализируется магнием, алюминий, или кальцийорганическими соединениями в присутствии хелатообразующих веществ для предотвращения агрегации частиц полимера в ходе синтеза.

Катализаторами синтеза низкомолекулярных полиэтиленгликолей являются щелочи NaOH и KOH, а также сода Na₂CO₃. Молекулярная масса полимера в этом случае определяется соотношением исходных этиленгликоля и окиси этилена, поскольку полимеризация протекает без обрыва цепи.

Свойства. Основные свойства полиэтиленгликоля – повышение растворимости субстанций и их концентрации.

Общее применение. Полиэтиленгликоль как флукулянт и коагулянт применяется при обогащении руд, концентрировании осадков, взвесей, бумажной массы, угольной пыли; как агент для снижения гидродинамического сопротивления в технике и медицине при инъекциях;

для упаковки пищевых продуктов (водорастворимые пленки); в сельском хозяйстве для создания систем точного высева (семян), упаковки агрохимикатов; как связующее и загуститель в красках и латексах;

как основа для ионопроводящих композиций, в том числе и для производства литий-полимерных элементов аккумуляторов, как полимерная стационарная фаза для газовой хроматографии; Добавку E1521 используют для производства молока, спирта и сахара – для гашения пены.

Полиэтиленгликоль может входить в состав жевательных резинок, столовых подсластителей, безалкогольных напитков, БАДов, пищевых проматывателей.

Свежие фрукты могут обрабатываться добавкой E1521 – для образования на их поверхности сохраняющей глазури.

Применение в фармации. Полиэтиленгликоли нетоксичны и могут входить в состав пищевых продуктов, а также фармацевтических препаратов [45].

Используют полиэтиленгликоль и в фармацевтической промышленности – для растворения жидких лекарственных препаратов, при производстве суппозитория, мазей, таблеток. В фармацевтике используются в качестве связующего агента во время производства свечей, суппозитория, слабительных средств, таблеток, в которых в качестве действующего вещества выступает форфан.

Полиакриламид (ПАА)

Полиакриламид [-CH₂CH(CONH₂)-]_n, полимер акриламида. Твердое аморфное белое или частично прозрачное вещество без запаха; молекулярной массой 104–107 (в зависимости от условий получения); плотность 1,302 г/см³ (23°C); температура стеклования ~190°C. Порошок полиакриламида растворяется в воде, морфолине, формамиде, глицерине, этиленгликоле, ледяной уксусной кислоте; набухает в протонированной кислоте, диметилсульфоксиде и пропиленгликоле; не растворяется в спиртах, кетонах, ДМФА и неполярных растворителях (рис.1.21) [46].



Рис.1.21. Порошок полиакриламида

Реакции по амидным группам используются для модифицирования полиакриламида. Так, при щелочном гидролизе при нагревании амидные группы (до 70%) превращаются в группы COONa , при кислотном гидролизе – в группы COOH (реакция осложняется имидизацией и потерей р-римости), под действием NaClO в щелочной среде (реакция Готмана)-в группы NH_2 (до 95%), при взаимод. с формальдегидом и Готмана)-в группы CONHCH_2 (CH_3)₂ (реакция сопровождается образованием метилотамидных, карбоксильных групп и др.).

Получение. В промышленности полиакриламида, а также сополимеры акриламида (с метакриловой и акриловой кислотами, их солями и эфирами, акрилонитрилом, 2-метил-5-винилпирридином) получают радикальной полимеризацией и соответствующей сополимеризацией мономеров. Крупнотоннажные производства полиакриламида осуществляют: в 8-10%-ных водных растворах под действием окислительно-восстановительных систем, получая гелеобразный полиакриламид с молекулярной массой $(3.5) \cdot 10^6$, который, трудно транспортировать, хранить и перерабатывать.

Структура. Полиакриламид – общее название группы полимеров и сополимеров на основе акриламида и его производных (рис.1.22).

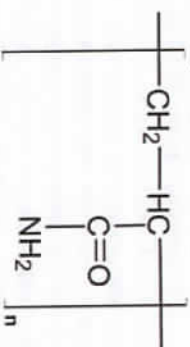


Рис.1.22. Элементарное звено макромолекулы полиакриламида

Свойства. Свойства сухого полиакриламида не изменяются при длительном хранении, он стойк к действию масел, жиров, восков; при температурах выше 60°C в структуре полиакриламида происходят деструктивные процессы, что может привести к потере растворимости в воде [47]. Водные растворы полиакриламида подвержены действию микроорганизмов. Вязкость водных растворов (концентрация менее 15%) уменьшается при повышении температуры и скорости сдвига, под действием остаточных радикальных инициаторов в результате деструкции основных цепей макромолекул. Стабилизируют растворы антиоксидантами (в кол-ве 0,01-5,0% по массе). Направленную деструкцию (напр., под действием $K_2S_2O_8$ при 50-60°C) используют для ретгулирования молекулярной массы полиакриламида в интервале 104-106 при фиксированном ММР.

Общее применение. Полиакриламид и сополимеры акриламида — эффективные флокулянты, шликующие добавки, флотреагенты, ингибиторы, загустители, агенты уменьшения гидродинамического сопротивления жидкостей, структурообразователи для почв и др.

Гели полиакриламида используются:

— в качестве флюккуланта в золотодобывающей, угольной, химической, целлюлознобумажной отраслях промышленности;

— для вытеснения нефти из пластов в нефтедобывающей промышленности;

— для стабилизации взрывчатки, в скважинах, при взрывных работах в горнодобывающей промышленности;

— для шлихтования основ и отделки тканей в текстильной промышленности;

- в качестве структурной добавки в сельском хозяйстве;
- при бурении скважин, в качестве клея, для очистки воды в хозяйственно-питьевом водоснабжении.

Применение в фармации. Полиакриламид имеет некоторые отрицательные стороны для организма человека: вызывает раздражение желудка, кожной, желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей. В связи с этим полиакриламид не применяется в фармацевтической промышленности.

Мочевинно-формальдегидные смолы (МФС)

Мочевинно-формальдегидные смолы (карбамидо-формальдегидные смолы, карбамидные смолы), синтетические терморактивные олигомерные продукты поликонденсации мочевины с формальдегидом. Образуются в результате поликонденсации первичных продуктов присоединения мочевины и формальдегида. Состав, строение и свойства мочевино-формальдегидных смол зависят от количества соотношения мочевины и формальдегида и условий синтеза (температура, продолжительность, концентрация исходных соединений, pH реакционной среды) [48-50]. Мочевинно-формальдегидные смолы — смесь олигомеров различной молекулярной массы линейной, разветвленной или циклоцепной структуры, содержащих реакционноспособные amino- и OH-группы. В мочевино-формальдегидных смолах линейной и разветвленной структуры остатки мочевины связаны метиленовыми и метиленэфирными мостиками; в качестве структурных элементов содержит метилольные и семиформальные группы. В мочевино-формальдегидных смолах циклоцепной структуры, помимо указанных выше групп, имеются приазиноновые и урановые циклы. В состав мочевино-формальдегидных смол входят также свободная мочевина, метиленгликоль, а при избытке формальдегида — олигомерные полиоксиметилентликоли.

Получение. Первые продукты конденсации мочевины с формальдегидом получены в 1896 году, производство смол налажено лишь в 1921 году.

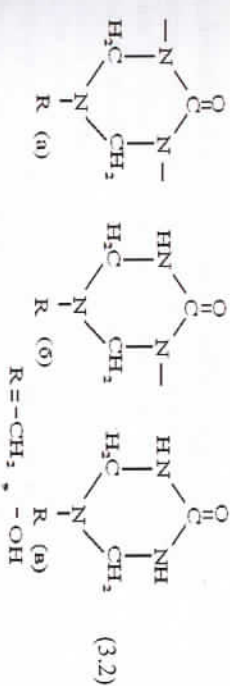
Получают и применяют мочевино-формальдегидные смолы в виде водных преимущественно 40-70%-ных растворов (пожаро- и взрывобезопасны) и порошков. Технологии производства в значительной степени определяется назначением смолы. Так, МФС, используемые в качестве связующих и основы клеев, получают по непрерывной схеме следующим образом: в 37%-ном формалине pH которого водным раствором щелочи доводят до 5,0-6,0, растворяют мочевины, получают конденсационный раствор, имеющий pH 7,0-8,5 при молярном соотношении мочевины: формальдегид 1: (1,9-2,2). Процесс осуществляют в каскаде реакторов, куда непрерывно подают конденсационный раствор. На первой стадии процесса при 92-98°C происходит постепенное снижение pH до 6,0. На второй стадии pH конденсационного раствора снижают до 4,5-5,0 с помощью водного раствора кислоты и завершают конденсацию после достижения заданных свойств смолы. Затем доводят pH до 7,0-8,0 водным раствором щелочи и при 80-90°C и понижении давления осуществляют концентрирование реакционной массы, после чего вводят оставшуюся часть мочевины и проводят конденсацию при 60°C. Полученную смолу охлаждают. При использовании на первой стадии аммиака вместо щелочи отпадает, необходимость введения на второй стадии кислоты, т.к. требуемый диапазон pH 4,5-5,8 достигается самопроизвольно. Мочевино-формальдегидные смолы для аминопластов получают растворением мочевины в 37%-ном формалине, pH которого водным раствором щелочи доводят до 6,6-7,0, с последующей конденсацией при 40-50°C и охлаждением полученного продукта. Порошкообразные МФС получают сушкой (гл. обр. распылительной) их водных растворов в условиях, практически исключающих поликонденсацию.

Отверждаются МФС при нагревании (120-140°C) или комнатной температуре в присутствии соединений преимущественно кислотного характера, например, фосфорной, соляной, щавелевой, фталевой кислот, их солей.

Структура. МФС имеют линейно-разветвленную структуру (МФОЛ):



и циклопепной структуры, содержащие в цепи триазиноновые фрагменты (МФОТ и КФМТР-30), со структурной формулой:



Промышленные мочевино-формальдегидные смолы марки КФМТ (карбамидно-формальдегидная малотоксичная смола) и КФЖ (карбамидно-формальдегидная жизнеспособная смола) представляют собой 60-70%-ный раствор, содержащий продукты конденсации мочевины и формальдегида имеющие следующие физико-химические данные по сертифициату 1004 (табл. 1.1) [51-54]:

Таблица 1.1
Физико-химические характеристики КФЖ и КФМТ*

№	Характеристика	Показатели
1	Внешний вид	Омолочная суспензия от белого до светло-желтого цвета без посторонних включений
2	Время желатинизации: а) при 100°C в секунду б) при 20°C в часах	45-70 10
3	Концентрация водородных ионов (pH)	7,0-8,2
4	Смешиваемость смолы с водой при (20±1)°C в соотношении по объему 1:2	Полная
5	Показатель преломления	1,463
6	Удельный вес г/см³	1,28
7	Вязкость по ВЗ-4 при 20°C, сек	25-60
8	Содержание свободного формальдегида, %	Не более

*Продукт соответствует ГОСТу 14231-78

Свойства. Получаемые в результате отверждения сетчатые полимеры бесцветны, светостойки, устойчивы в органических растворителях и маслах, легко окрашиваются, однако имеют ряд недостатков — пониженную водостойкость, хрупкость, низкую устойчивость к деструктивным воздействиям, выделение свободного формальдегида и др. С целью устранения этих недостатков, а также придания требуемых свойств, например способности растворяться в органических растворителях, увеличения гидрофобности и адгезии, МФС модифицируют либо

при синтезе путем замены части мочевины на модифицирующий агент, либо уже готовый олигомер (например, частичной этерификацией метильных групп). В зависимости от заданных свойств для модификации используют преимущественно одно- и многоатомные спирты (бутиловый, фурфуриловый, гликоли, глицерин), амины, амиды и другие производные карбоновых кислот, дициандиамида, метамин, гуанидины.

Общее применение. Применяют мочевино-формальдегидные смолы, в основном, как связующие в производстве древесностружечных плит и аминопластов, основу клеев для производства фанеры и различных деревянных конструкций. Смолы используют также в производстве декоративных бумажно-слоистых пластинок и синтетического шпона, влагостойкой бумаги, карбамидо-формальдегидных пенопластов, в текстильной промышленности для аппретирования тканей с целью придания им несминаемости. МФС, модифицированные бутиловым спиртом, используют для получения мочевино-алкидных лакокрасочных материалов, смолы, модифицированные фурфуриловым спиртом, (а также немодифицир. мочевино-формальдегидных смол), как связующие в литейном производстве при получении отливок из чугуна, стали и алюминия. В качестве пигментов в производстве бумаги, добавок для эластомеров, алсorbентов различных масел и органических продуктов применяют полиметилномочевину – аморфный или кристаллический, нерастворимый порошкообразный продукт белого цвета, образующийся в сильнокислой среде при взаимодействии мочевины и формальдегида (молярное соотношение 1:1).

* * *

Из вышесказанного можно сделать заключение, что для получения интерполимерных комплексов стехиометрического и нестехиометрического состава используются различные природные и синтетические полиэлектролиты, которые находят широкое применение в различных областях народного хозяйства, в том числе и в медицине.

Глава II. ИНТЕРПОЛИМЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

2.1. Интерполимерные комплексы в медицине

Способ использования полимеров в медицине связан с идеей о пролонгировании (продлении) действия лекарственных препаратов, если повесить их молекулы в качестве боковых групп к полимерной цепочке, «нейтральной» по отношению к организму. Эта идея была выдвинута в начале 1950-х годов.

Исходная идея была совсем проста: малая эффективность низкомолекулярных веществ связана с тем, что они слишком быстро уносятся током крови; если же удастся задержать их в организме, эффективность резко повысится. В первых опытах в качестве нейтрального носителя был выбран поливиниловый спирт.

Несмотря на сравнительно небольшой период интенсивного исследования интерполимерных комплексов (ИПК), уникальность и своеобразие их свойств обусловили самое пристальное внимание к вопросам практического использования полимерных материалов на их основе.

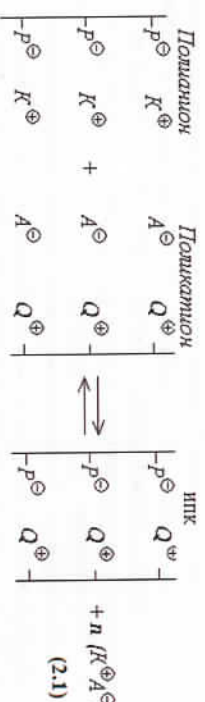
Перспективны, с точки зрения применения в качестве биомедицинских материалов, являются ИПК на основе хитозана [3-5]. Нерастворимые в воде пленки этого ИПК оказались эффективными в качестве некусовой ранки для ускорения заживления ран при больших ожоговых поражениях. Пленки из ИПК на основе хитозана обычно получают в трех-четырёх компонентных смесях растворителей, они обладают высокой прочностью, проникаемостью и хорошим влагопоглощением [3]. Высокая биосовместимость с тканями живых организмов позволяет использовать их в качестве мембран и микрокапсул для иммобилизации ферментов, биологически активных клеток и микроорганизмов [5, 6].

ИПК являются весьма перспективными материалами для использования в качестве тканевых заменителей в организме [7]. Однако часто пленки или гидрогели ИПК обладают недостаточно высокой механической прочностью для их практического применения в качестве конструктивных материалов.

При рассмотрении медико-биологических свойств ИПК авторы работы [8] обсуждали, главным образом, проблемы тромбообразования при контакте крови с ИПК. Образование тромба при контакте крови с чужеродной поверхностью является естественной реакцией любого живого организма. В то же время именно этот процесс представляет наибольшую опасность при имплантации различных материалов. Очевидно, что гемосовместимый материал, в первую очередь, не должен

вызывать энергичного тромбообразования при введении его в контакт с кровью, т.е. должен быть тромбрезистентным [8].

Разработка конкретных способов и процессов получения изделий из ИПТК основана на управлении реакцией (1.1):



на схеме (2.1), где K^+ и A^- – низкомолекулярные катион и анион.

Как следует из уравнения этой реакции, введение в систему избыточных количеств низкомолекулярных электролитов (солей, кислот, щелочей) приводит к сдвигу равновесия влево. Так получают исходные растворы не взаимодействующих друг с другом полиэлектролитов. В свою очередь переработка исходных растворов основана на приемах, позволяющих смещать равновесие реакции (1.1) в сторону образования ИПТК путем уменьшения активности низкомолекулярных электролитов. При этом происходит фазовое разделение системы и продукт реакции (1.1) – ИПТК – выделяется в виде гидрогеля. На практике этот процесс осуществляется путем резкого разбавления системы водой [9-11], либо путем испарения летучего низкомолекулярного электролита [12]. Эти способы были широко использованы при получении покрытий элементов деталей искусственного сердца, сосудистых протезов, полупроницаемых мембран, покрытий на гемосорбентах и др. [13-15]. В этих исследованиях использована разнообразная ИПТК, среди которых важное место занимают ИПТК, образованные слабыми полиэлектролитами-полимерными карбоновыми кислотами и полимерными аминами. Физико-химические процессы, протекающие при формировании гидрогелей ИПТК, подробно рассмотрены в работах [1, 9, 16, 17].

Способность ПЭК к набуханию обусловлена особенностями структуры этих интерполимерных соединений. Степень набухания можно регулировать в широких пределах, изменяя соотношение звеньев, включенных в относительно гидрофобные и гидрофильные участки ИПТК. Это в свою очередь может быть достигнуто либо путем смещения равновесия реакции (1.1), либо путем изменения состава ПЭК [10, 15, 18]. Набухаемость ИПТК является одним из важнейших свойств.

определяющих возможность использования этих систем для медицинских целей.

Возможности практического использования гидрогелей ИПТК в медицине в значительной степени определяются комплексом их физико-механических свойств. Для ИПТК, находящихся в равновесно-набухом состоянии, характерны большие необратимые деформации при относительно малых напряжениях [14, 15].

Очевидно, что невысокие прочностные свойства гидрогелей ИПТК ограничивают возможность их применения, однако в настоящее время разработаны подходы, позволяющие улучшить комплекс физико-механических свойств ИПТК. В первую очередь это химическая модификация ИПТК, заключающаяся в частичной замене солевых интерполимерных связей ковалентными [19]. Перспективным является также создание композиционных материалов на основе ПК, например смесей с эластомерами и пластиками, путем совмещения ИПТК с соответствующими латексами [20, 21].

Рассмотренные свойства гидрогелей ПКК открывают широкие возможности для применения их в различных областях медицины в качестве полупроницаемых разделительных мембран, биосовместимых покрытий, дозирующих выделяющихся систем и др. В тех случаях, когда предполагается непосредственный контакт материала с тканями животного организма, решающую роль играет биосовместимость. В предлагаемой работе главным образом рассматриваются материалы на основе ПК и ПКК для непосредственного контакта с кровью. В связи с этим обсуждается природа гемосовместимости ПК и как один из важнейших ее аспектов – тромбрезистентность.

О тромбрезистентных свойствах материалов можно надежно судить лишь на основании комплексных методов тестирования «in vivo», «ex vivo», «in vitro» [22-24]. К настоящему времени для широкого круга ПК накоплены многочисленные данные медико-биологических экспериментов [15, 22, 23].

Изучение тромбрезистентных свойств ИПТК в опытах «in vivo». Изучение «in vivo» поведения полимерных материалов, предназначенных для непосредственного контакта с кровью, является заключительным и необходимым этапом испытаний, открывающим путь в медицинскую практику [22, 24]. В таких экспериментах, выполняемых при участии авторов статей, [15, 25-27] изучены полимерные медицинские изделия: катетеры, искусственное сердце, сосудистые протезы, гемосорбенты и ПК как носители лекарственных препаратов. Острые и хронические эксперименты проведены на собаках и телятах в условиях постоянного кровотока [24, 26].

Анализ результатов этих экспериментов показал, что протезирование как магистральных (брюшной отдел аорты), так и периферических

(подвздошные артерии) кровеносных сосудов в сроки от 1 сут. до 14 мес. не сопровождается тромбообразованием. В экспериментах по полному замещению брешного отдела аорты и подвздошных артерий, где осуществляется достаточно большой по площади контакт крови с полимерной поверхностью, в протезах сосудов, покрытых ИПК, в течение 14 месяцев тромбообразование не наблюдалось. В то же время результаты контрольных экспериментов по аллопластике подвздошных артерий и аорты стандартными фторопластовыми протезами показали, что для них количество случаев тромбообразования составляет 75%. Опыты на животных проводили также при протезировании подвздошных вен, где скорость кровотока ниже и, следовательно, больше склонность к тромбообразованию. Тромб отсутствовал при сроках до 2 сут. на покрытых ИПК шунтах, тогда как для непокрытых шунтов тромбообразование наступило через 2-3 ч [8].

В опытах на телятах по имплантации соединительных матриксов, покрытых ИПК, при ортотопической имплантации искусственного сердца за 10 ч. не было отмечено тромба, тогда как в самих полостях искусственного сердца, изготовленных из ПДМС, наблюдалась, многочисленные тромбы. В матриксах, не покрытых ИПК, за то же время (контрольные опыты) также наблюдались тромботические образования [8].

Результаты макро- и микроскопических исследований имплантатов полимерных конструкций, покрытых ПК, показывают, что ПК не вызывают реактивное воспаление естественных тканей, окружающих имплантат, и способствуют регенерации эндотелия и соединительной ткани. Исследование длительно пребывающих в условиях кровотока имплантатов с покрытиями из ПК свидетельствует о том, что основные гемокоагуляционные показатели уже в течение раннего послеоперационного периода нормализуются, что также свидетельствует о высокой тромборезистентности ПК.

Таким образом, можно утверждать, что ПК, образованные различными парами полieleктролитов, обладают высокой тромборезистентностью, т.е. это свойство присуще всему классу этих интерполимерных соединений.

Однако опыты *in vivo* не позволяют выявить детали процессов, проходящих на границе раздела полимер-кровь, и тем самым установить корреляции между структурой и физико-химическими свойствами материалов, с одной стороны, и состоянием свертывающей системы крови — с другой. В определенной степени эти задачи могут быть решены при проведении экспериментов *ex vivo*.

Результаты опытов «ex vivo». Опыты «ex vivo» позволяют детализировать влияние различных материалов на отдельные стадии процесса тромбообразования без существенного нарушения гемостаза.

Ниже рассмотрены результаты опытов *ex vivo* в условиях гемосорбции на углеродных гемосорбентах марок СКН и ТС-01 [26, 28] с покрытиями из ПК [25].

Изучение взаимодействия крови с покрытиями из ПК ПЭИ-ПАК и 2,5-нонен-гепарина проводили в условиях гемопрфузии на собаках. При этом особое внимание было уделено взаимодействию тромбоцитов с сорбентами. Наблюдается значительное снижение количества тромбоцитов в общем кровотоке, в то время как для покрытых ПК сорбентов лишь в первые 10 мин. перфузии отмечено некоторое снижение концентрации тромбоцитов, количество которых в дальнейшем восстанавливалось до исходного уровня. Это свидетельствует о практическом отсутствии адгезии тромбоцитов к покрытиям из ПК.

Кроме того, наблюдается существенное различие в морфологии тромбоцитов, вступивших в контакт с поверхностью углеродного гемосорбента, и сорбента, защищенного покрытием из ПК. Поверхность углеродного сорбента покрывается значительным количеством сильно деформированных тромбоцитов, тромбоцитарными агрегатами и нитями фибрина. В то же время редкие тромбоциты, попавшие в результате седиментации на поверхность, защищенную ПК, не подвергаются существенным морфологическим изменениям и не агрегируют [8].

В специальных опытах было показано [27], что в результате контакта крови с углеродным сорбентом снижается активность большинства факторов свертывания крови. Особенно заметно снижается активность VII, IX и XII факторов и, напротив, возрастает активность VIII фактора, который в совокупности с фактором Виллебранда ответственен за агрегацию тромбоцитов. Защитное покрытие из ПК ПЭИ-ПАК заметно уменьшает нарушение активности тех же факторов, а покрытие на основе 2,5-нонен-гепарина практически не приводит к их изменениям. Это свидетельствует об отсутствии заметного взаимодействия белков плазмы крови с ПК.

Дальнейшее развитие представлений о природе и механизме взаимодействия важнейших компонентов крови с гидрогелями ПК можно получить в модельных условиях в экспериментах «*in vitro*».

Результаты опытов «in vitro». Такие опыты осуществляли с пленками и покрытиями из ПК, используя и цельную, и стабилизированную кровь [8].

При изучении поведения гидрогелей различных ПК в цельной и стабилизированной крови, а также тромбоцитарной плазме установлено заметное уменьшение относительного показателя адгезии тромбоцитов и соответствующее увеличение времени свертывания крови по сравнению с показателями для контрольных материалов. Из данных следует, что адгезия тромбоцитов гидрогелями поликомплекса различного состава выражена слабо, причем это наиболее отчетливо проявляется для ПК

ПЭПП – ПАК, обогащенных отрицательно заряженным полиэлектронитом (ПАК). ПК также не оказывают травмирующего действия и на другие форменные элементы крови, например эритроциты. Гемолиз при контакте с гидрогелями ПК не превышает естественного уровня [8].

Для оценки функциональных свойств тромбоцитов авторы работы [8] использовали электронную микроскопию. Электронно-микроскопическая фотография поверхности полиэтилена (ПЭ) после контакта ее с кровью, на которой можно различить как отдельные тромбоциты, так и их агрегаты. Похожая картина наблюдается и на микрофотографии поверхности ПЭ с привитой ПАК после ее контакта с кровью. Если же в кровь вносить предварительно набухшие в фосфатном буфере образцы пленок ПК ПЭПП – ПАК или ПЭ с покрытием из этого же ПК, то при электронно-микроскопических исследованиях таких образцов тромбоциты в поле зрения практически не обнаруживаются. Аналогичные результаты получены в работе [29] для ПК другой химической природы.

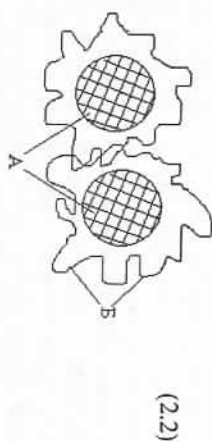
Таким образом, в результате многочисленных исследований, выполненных для различных пар ПК, установлено, что ПК являются тромборезистентными материалами и носителями лекарственных препаратов [27-30].

Поскольку тромборезистентность присуща всему обширному классу полимерных соединений – ПК, оказывается возможным установить корреляции между структурой, физико-химическими свойствами и медико-биологическими характеристиками этих перспективных материалов. Выявление таких корреляций необходимо для направленного синтеза поликомплексных систем с необходимыми медико-биологическими свойствами.

Структуры ПК и экспериментальные данные о гемосовместимости этих полимерных соединений позволяют сделать общее заключение о природе тромборезистентности ПК. Существенными при этом являются следующие положения: а) наличие в структуре ПК, образованных различными парами полиэлектролитов нерегулярного строения, дефектных участков – петель [1, 9, 31], б) малое сродство ПК к белкам крови [22, 23, 25, 29].

Первое положение имеет решающее значение для понимания характера взаимодействия ИПК или, что же самое, различных поверхностей, модифицированных ИПК, с форменными элементами крови. Естественно, что наибольший интерес представляет взаимодействие ИПК с тромбоцитами, ответственными за состояние свертывающей системы крови. Следует отметить, что линейные размеры этих форменных элементов крови (~2 мкм) соответствуют размерам типичных коллоидных частиц. Известно, что путем адсорбции полимера на поверхности коллоидных частиц можно существенно повысить

устойчивость коллоидной системы. Природа такой стерической стабилизации коллоидных систем становится понятной при рассмотрении схемы 2.2 [8].

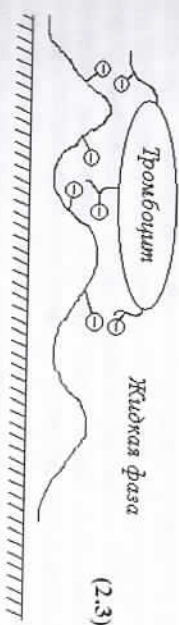


(2.2)

На схеме 2.2 показаны 2 коллоидные частицы с адсорбированными на поверхности макромолекулами, часть звеньев которых связана с поверхностью частицы и собрана в последовательности (А). Другие звенья включены в «петли» и «хвосты» (Б). Если протяженность (количество) звеньев, включенных в «петли» и «хвосты», не слишком мала, то при сближении таких частиц друг с другом возникнут силы отталкивания. Возникновение таких сил обусловлено уменьшением объема, в котором распределяются звенья «петель» и «хвостов» при сближении частиц.

Иными словами, отталкивание обусловлено возрастанием осмотического давления в области перекрывания цепей вследствие увеличения концентрации их сегментов при сближении частиц с поверхностью [32, 33].

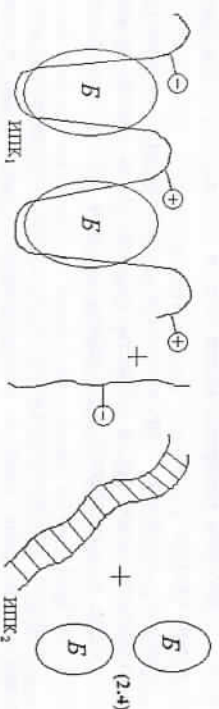
Очевидно, что рассмотренный подход остается справедливым и для случая, когда речь идет о взаимодействии коллоидной частицы с ионской поверхностью, на которой адсорбирован полимер. Именно это ситуация возникает при взаимодействии поверхности ИПК и тромбоцита (схема 2.3) [8].



(2.3)

В настоящее время достаточно хорошо изучено взаимодействие белков плазмы крови с полиэлектролитами в растворе [34-38]. Не вдаваясь подробно в обсуждение этих исследований, отметим, что полиамфолиты — белки весьма склонны к образованию устойчивых соединений с синтетическими полиэлектролитами различного знака заряда, эти соединения относятся к типу ИПК [36-38]. Существовало, что синтетические полиэлектролиты эффективно вытесняют белки плазмы крови из таких ИПК по реакции (1.1) согласно схеме 1.4. В этой реакции участвует ИПК белок — полиэлектролит и полиэлектролит противоположного знака заряда. Продуктами реакции (схема 1.4) являются свободный белок (Б) и ИПК, образованный двумя синтетическими полиэлектролитами [35, 36, 38].

Таким образом, белок не является конкурентом в реакции между полиэлектролитами. Естественно, что по той же причине белки плазмы крови не способны связываться частицами ИПК, последние соответствовали бы протеканию реакции (см. схему 1.4) справа налево. Указанные выше явления объясняют наблюдаемое на опыте низкое сродство белков к различным поверхностям, покрытым ИПК [39, 40].



Приведенное выше объяснение тромборезистентности ИПК и различных поверхностей, покрытых ИПК, основано на отсутствии взаимодействия между ними и важнейшими компонентами плазмы крови, обеспечивающими тромбообразование (фибриногеном и тромбоцитами). Последние даже эффективно исключаются из областей, занятых ИПК. Объяснение опирается на самые общие представления о структуре этих макромолекулярных соединений, именно поэтому отсутствие выраженного тромбообразования при контакте стехиометрических и обогащенных полианионными компонентами ИПК с кровью является их общим свойством и не зависит от конкретного химического строения составляющих ИПК полиэлектролитов [8, 23, 29, 39-41].

Широкое внедрение в медицинскую практику получили новый вид детоксикации организма — гемосорбции. Искусственный кровоток независимо от назначения и конструкций перфузионных систем

возможен лишь при условии обратимого фармакологического снижения свертываемости крови. Состояние гипокреуляции обеспечивает длительное протекание крови по магистральм искусственных систем, взаимодействие ее с функциональными элементами последних (с оксигенатором в АИК сорбентами при гемосорбции и т.д.) [42].

Гипокреуляция крови достигается введением в кровоток физиологического антикоагулянта прямого действия — гепарина, представляющего собой высокосульфированный полисахарид, обладающий сильным отрицательным зарядом за счет диссоциации карбоксильных и сульфогрупп [43, 44]. Продуктом этой реакции является малоактивный и малотоксичный интерполимерный комплекс (ИПК) [17]. Вместе с тем высокомолекулярные антогонисты гепарина — поликатионы сами по себе могут проявлять высокую биологическую активность и токсичность благодаря способности кооперативно взаимодействовать с белками и клеточными мембранами [45]. Поэтому передозировка их опасна. В связи с этим возникает проблема точного дозирования антогонистов гепарина при введении их в кровь. В опубликованных к настоящему времени работах нет удовлетворительной методики точного определения гепарина в крови и расчета нейтрализующей дозы антогониста. Опасные последствия передозировки антогониста можно в значительной степени исключить, используя депо антогониста гепарина. Таким депо может служить, например, растворимый нестехиометрический полиэлектролитный комплекс (НПЭК), образованный синтетическим полианионом и поликатионом — антогонистом гепарина. Депо будет эффективным в том случае, если гепарин количественно связывает свой антогонист из НПЭК, образуя новый стехиометрический, физиологически неактивный ИПК, как показано на рис. 1.1. Токсичный антогонист гепарина в отсутствие последнего всегда связан противоположно заряженным полимерным носителем. При появлении гепарина антогонист количественно связывается с ним, образуя при этом нерастворимый физиологически неактивный стехиометрический ИПК.

Прежде чем рассматривать преимущества такого подхода и процесса протекающего в системе (см. рис. 1.1), следует кратко охарактеризовать исходный НПЭК, играющий роль депо гепарина.

В качестве модельного антогониста гепарина авторы работ [42] использовали доступный в лабораторных условиях поликатион-поли-4-винилпирридинный бромид (ПВПБ). Носителем антогониста выбрали малотоксичный полианион — натриевую соль полиметакриловой кислоты (PMA-Na), образующую в физиологическом растворе НПЭК с ПВПБ. Свойства такого НПЭК описаны ранее [46]. На основании литературных данных можно утверждать, что НПЭК представляют собой устойчивые макромолекулярные соединения, характеризующиеся

определенными значениями молекулярной массы, размера частиц, состава НПЭК и др.

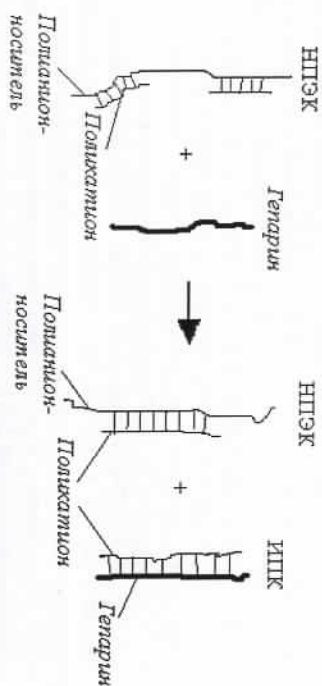


Рис.2.1. Схема действия депо противогепаринового препарата

Согласно современным представлениям, частицы такого НПЭК можно рассматривать как своеобразный блок – сополимер, состоящий из чередующихся однотипных блоков, представляющих собой соль ПВПЭБ и ПМА- Na . Частицу НПЭК можно схематически изобразить, как показано на рис.2.2. Такая частица удерживается в растворе благодаря наличию гидрофильных заряженных звеньев ПМА- Na , включенных в нее в избыточном количестве. Именно эти частицы НПЭК фигурируют в левой части схемы на рис.2.1 в качестве депо антогониста гепарина.

Таким образом, создание депо антогониста гепарина НПЭК открывает возможности получения малотоксичных препаратов. Существенное снижение токсичности полиакрилона при включении его в поликомплекс свидетельствует о том, что и в организме НПЭК оказывается устойчивым и не диссоциирует на отдельные компоненты. Это в свою очередь означает, что присутствующие в крови заряженные частицы, в частности белки, не вытесняют ПВПЭБ из комплекса. Последнее хорошо согласуется с результатами исследования «in vitro», опубликованными в работе [47].

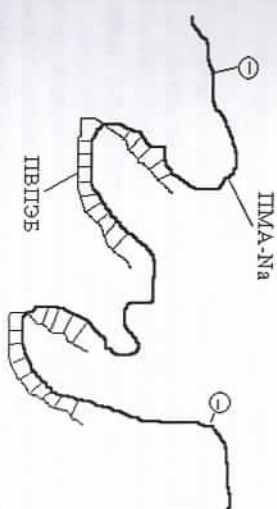


Рис.2.2. Схематическое изображение частицы НПЭК

На протяжении нескольких десятилетий широкое применение в фармацевтической технологии получили сополимеры на основе метакриловой кислоты и метил(этил)метакрилата, выпускаемые немецкой фирмой «Röhm Pharma» под названием Eudragit® (эудрагит), используемые в качестве вспомогательных веществ, в основном, при создании пероральных лекарственных форм (ЛФ) [48]. В качестве выпускаемых фирмой марок учтены практически все необходимые ингредиенты, предусматривающие всасывание лекарственных веществ (ЛВ) в желудке (тип Е), в различных отделах кишечника (типы L и S), а также в технологии пролонгированных ЛФ (типы RL, RS и NE) [48]. Тем не менее, в последнее время проводятся исследования по расширению возможностей использования выпускаемых полимеров марки эудрагит [48]. Учитывая то, что большинство из отмеченных выше сополимеров являются полиэлектролитами (ПЭ), одним из возможных путей модификации их структуры является включение их в интерполи-электролитный комплекс (ИПЭК) с помощью целенаправленного и научно-обоснованного подбора противоположно заряженных полимеров [1].

В последнее время стали появляться лишь единичные сведения о возможности образования поликомплекс на основе эудрагитов с другими противоположно заряженными ПЭ [49-51], причем не всегда с детальным изучением условий образования и состав ИПЭК, а ограничивающихся лишь констатацией факта образования полимерного комплекса [52].

Изученные в работе [49] типы эудрагитов, являясь сополимерами, растворяются при pH 6,0. В данных условиях оба ПЭ ионизированы лишь в незначительной степени. Тем не менее, несмотря на низкую плотность заряда и учитывая способность заряжения одного компонента на другом, формирование ИПЭК кажется вполне возможным.

Турбидиметрическим, вискозиметрическим и потенциометрическим титрованием установлено, что поликомплекс образуется

вследствие выделения протонов и при эквивальном соотношении звеньев реагирующих макромолекул [48].

Полученный ИПЭК L100/E100, согласно ИК-спектрам, представляет собой индивидуальное химическое соединение – поликомплекс, стабилизированный кооперативной системой солевых связей, возникающих между ионизированными карбоксильными группами L100 и диметиламиногруппами E100 [49].

В ряде работ [53-55] показана возможность получения переносимых средств различной формы (в виде марли и пленок), содержащих протеазу «С», антибиотик или антисептик и вспомогательные вещества, позволяющие пролонгировать их биологическое действие. При совместном введении в полимер-носитель фермента и биологически активного вещества другого типа важным является сохранение функциональных свойств лекарственных веществ, в частности активности и стабильности ферментного препарата. В работах [58, 59], посвященных совместной иммобилизации протеолитического фермента протеазы «С» и высокомолекулярного антимикробного вещества полигексаметиленгуанидина (ПТМГ), было показано, что происходит активация иммобилизованного фермента и изменение рН-профиля ферментативного действия. Поэтому представляло интерес более детально исследовать влияние состава полимерной композиции, содержащей протеазу «С» и полимерное антимикробное вещество на свойства фермента.

Как полиэлектролиты, соли ПТМГ в водном растворе участвуют в интерполимерной реакции с макромолекулами протеазы «С» с образованием полиэлектролитного комплекса (ПЭК), в результате чего изменяется активность и стабильность иммобилизованного таким образом фермента [53-55].

В работе [56] была исследована зависимость активности и стабильности протеазы «С» от состава полимерной композиции. Согласно полученным данным, при введении в композицию ферментного препарата и антимикробного вещества в количестве 0,1% не удалось достичь существенной стабилизации фермента, в то время как при увеличении их концентраций в 10 раз, как правило, значительно повышалось ОА, количество стабильной формы иммобилизованной в результате комплексобразования протеазы «С» и остаточная активность.

Кинетика инактивации протеазы «С» в композициях, содержащих 1% ПТМГ-Х и 0,05-1% фермента, описывается полугауussiанской анаморфозой [57]. Наибольшее снижение ОА было отмечено в результате комплексобразования с ПТМГ-Х с низкой молекулярной массой. Однако комплексы, образуемые с ПТМГ-Х, содержат фермент в стабильной форме. При этом с увеличением количества фермента в

композиции константа инактивации ($K_{ин}$) сначала незначительно снижалась, а затем возрастала [56].

При исследовании зависимости активности ферментосодержащих композиций от рН установлено изменение профиля действия фермента. Известно [58], что смешение рН-зависимостей наблюдается в результате иммобилизации ферментов независимо от заряда макромолекулы полимерных носителей, причем сдвиг в одну и ту же область может происходить как при иммобилизации на полиантоне, так и на поликаттоне. Таким образом, изменение рН-профиля объясняется не только эффектом электростатического поля полиана, но также и диффузионными причинами, конформационными перестройками.

Таким образом, с точки зрения медико-биологических свойств интерполимерных комплексов показано, что интерполимерные комплексы тромбообразуются с контактом крови, т.е. интерполимерные комплексы являются тромборезистентными материалами. Связывание антогониста гепарина в полимерный комплекс приводит к снижению токсичности и не изменяет антигепариновой активности препарата. Высвобождение антогониста гепарина происходит в строго терапевтических дозах, а избыточный антогонист присутствует не в свободном виде, а в составе малотоксичного растворимого нестехиометричного интерполимерного комплекса. Синтезированный ИПЭК на основе удлинителей марок E100 и L100 в качестве нового полимерного носителя позволяет расширить ассортимент выпускаемых фирмой «Röhm Pharma» полимеров, применяемых при создании пероральных лекарственных форм с контролируемым высвобождением.

2.2. Основные классификационные характеристики и сравнительная оценка интерполимерных комплексов как основа для мягких лекарственных форм

Одной из задач современной фармации является изыскание непомогательных веществ с заданными физико-химическими и фармакокинетическими свойствами [8, 51]. При выборе основ для мягких лекарственных форм учитываются ниже приведенные требования: во-первых, основа должна быть нейтральной, стабильной, совместимой с микроэлементами, должна не оказывать раздражающего дегидратирующего и обезжиривающего действия, легко удаляться водой. Во-вторых, основа должна оказывать мягчительный эффект на кожу, чтобы ректорция лекарственных веществ через кожу проходила с нужной для кожного отдела скоростью, доступностью. В-третьих, при выборе основы надо учитывать дешевизну, доступность, легкость приготовления лекарственной формы и др. Всё это необходимо принимать во внимание при создании и внедрении в фармацевтическую практику новых основ [59, 60].

Значение и роль основ в технологии мягких лекарственных форм весьма важны и разнообразны, что подтверждено многочисленными исследованиями [61-66]. Основы обеспечивают необходимым массу мази, надлежащую консистенцию и оказывают существенное влияние на стабильность мазей. Степень высвобождения лекарственных веществ из мазей, скорость и полнота их резорбции во многом зависят от природы и свойств основы [65, 67].

Кроме вышеизложенных, к мазевым основам предъявляются следующие требования: мягкая консистенция, химическая инертность к лекарственным веществам, а также изменением под действием внешних факторов (воздух, свет, влага, температура), отсутствие аллергизирующего, раздражающего и сенсibilизирующего действия, т.е. биологическая безвредность, устойчивость к микроорганизмам, не нарушать физиологические функции кожи (теплообмен, влагообмен, газообмен, воздухообмен), сохранение первоначального значения pH кожи, легкость удаления остатков мази с кожи и белья, способность к дифференцированной резорбции. Однако, универсальной соответствующей полностью перечисленным выше требованиям мазевых основ не может быть. По этому для потребностей дерматологии предполагаются все новые и новые основы для мягких лекарственных форм, которые отличаются по химическому составу, источником получения и физико-химическим свойствам.

Анализ литературных данных показывает, что отдельные вопросы, касающиеся проблемы по созданию основ для лечебных мазей приводятся в работах М.Т.Алюшина, И.А.Муравьева, А.И.Тенцова, В.М.Грепский, Г.В.Цагарейшвили, Г.С.Бабура, М.Х.Гузман, Л.А.Иванова, З.А.Назарова [68-74].

В последние годы все более широко занимаются изучением и внедрением этой проблемы научно-исследовательские институты и учреждения, фармацевтические вузы СНГ. Предложен ряд оригинальных основ для мазей и мягких лекарственных форм (основы полужидкие с помощью производных целлюлозы, коллаген, глинистые минералы, гидрогенизированные жиры, природные и синтетические высокомолекулярные соединения и др.) и эффективных эмульгаторов.

Мази с пролонгированными действиями готовят на основе полимеров, биодеградация которых происходит за период времени от 2 месяцев до 2 лет [75]. Тенденция развития дерматологических мазей предусматривает оптимизацию их действия с необходимой продолжительностью, удобством аппликаций, хорошей переносимостью и стабильностью. Поэтому особого внимания привлекают носители лекарственных веществ — основы с новыми, заданными физико-химическими и фармакологическими свойствами [76-78].

В зарубежной фармацевтической практике наиболее широко применяют как основу для мазей гидрогенизированное арахисное масло. В ряде Фармакопей оно рекомендуется как основа для мазей с лекарственными препаратами камфоры, серы и др [79].

Воски (пчелиный), спермацет используются для уплотнения мазевых основ. Ланолин — жироподобное вещество, применяется широко как компонент мазевых основ. Однако, такие свойства ланолина, как высокая вязкость, неприятный запах, вызываемые аллергические реакции делают ланолин малоприменимым в качестве мазевой основы [80].

Вот уже более 120 лет в качестве основы для мазей применяют углеводородные основы. Углеводороды являются продуктами переработки нефти, из которых в качестве основ применяются вазелин, петролат, парафин, масло вазелиновое, озокерит, церезин. Они характеризуются высокой стабильностью и химической инертностью. Эти качества, а также углеводородные основы своей доступностью, непрочисляемостью, неокисляемостью при длительном применении нашли сравнительно широкое применение в изготовлении мазей. Литературные данные показывают, что углеводороды забивают поры, уменьшают испарение через потовые железы, т.е. нарушают обменные свойства кожи, плохо смываются с волосистых участков кожи [77, 81].

К гидрофильным основам относятся водные растворы и гели низко- и высокомолекулярных веществ, безводные композиции этих веществ, содержащие ПАВ и способные образовывать с водой эмульсии типа масло — вода, а также эмульсии гидрофобных компонентов в воде [82, 83].

Характерной особенностью гидрофильных основ является способность растворяться в воде или практически неограниченно смешиваться с ней. Это дает возможность введения в гидрофильные основы значительных количеств водных растворов лекарственных веществ, обеспечивая их высокую резорбцию из мазей [84-87]. Некоторые из этих основ образуют на коже упругие пленки. Гидрофильные основы не оставляют жирных следов и легко смываются с кожи и белья [88-92].

В группу гидрофильных основ входят гели высокомолекулярных углеводородов и белков, синтетических высокомолекулярных соединений, а также гели глинистых минералов. В литературном обзоре группу гидрофильных основ использующиеся как основа для мягких лекарственных форм будем рассматривать подробно, так как данная работа посвящена изучению и применению ПКК из гидрофильных полимеров.

Гели полисахаридов и водорастворимых полимеров как основа для мазей. Наиболее широкое распространение в производстве основ

для масел нашли эфиры целлюлозы: метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и др. Установлено, что гели производных целлюлозы в отличие от липофильных основ имеют высокую осмотическую активность, в связи с чем способствуют отторжению некротических масс, очищают рану, впитывают отделяемую жидкость [83].

Метилцеллюлоза в концентрации от 3 до 8% (в зависимости от марки) в воде, иногда с добавлением глицерина образует гели [83]. 3%-ный гель МЦ рекомендован в качестве основы для глазных масел. Эти мази не вызывают местной реакции, не снижают остроту зрения, что наблюдается при применении масел, приготовленных на вазелине.

Гели Na-карбоксиметилцеллюлозы приготавливают при нагревании. Иногда к гелям добавляют пропиленгликоль, сорбитол или этанол. Гели Na-KМЦ прозрачны, без вкуса и запаха, pH колеблется от 6,5 до 8,0. Гели хорошо сохраняются, однако при очень длительном хранении к ним обычно прибавляют консервирующие вещества, такие как нипагин, нипазоль, фенол, хлоркрезол [93].

Растворы МЦ и Na-KМЦ безвредны для организма, в связи с этим разрешены для широкого применения в косметической промышленности, допущены фармакологическим комитетом различных стран мира, в том числе в странах СНГ для применения в медицине и фармации [94, 95]. Многочисленными исследованиями установлено, что они не оказывают раздражающего, сенсibilизирующего действия на организм. Однако гели Na-KМЦ 4-6% концентрации вследствие щелочной реакции ($\text{pH}=7,5-8,0$) могут изменить кислотную реакцию эпидермиса кожи, что следует учитывать при изготовлении масел [96, 97].

В последние годы все более широкое применение находят в виде мазевых основ коллагеновые гели. Коллаген является белковым веществом соединительной ткани, получают главным образом из кожи крупного рогатого скота путем щелочно-солевой обработки сплика. Порошок коллагена при смешивании с водой 2-5% концентрации набухает и образует бесцветный гель. Коллаген стимулирует процессы регенерации поврежденных тканей. Коллагеновая основа по степени высвобождения лекарственных препаратов превосходит в 3-4 раза смесь вазелина с ланолином (9:1) и другие основы [98, 99].

Основными представителями синтетических высокомолекулярных соединений являются гели полиэтиленоксида (ПЭО) или полиэтиленгликолей (ПЭГ). В фармацевтической практике ПЭГ применяются как основа для мягких лекарственных форм с молекулярной массой 400, 1000, 1500, 4000 и получают их в Казанском химическом комбинате. Большой интерес к этим основам и широкое внедрение их в практику объясняются многими положительными качествами как: растворимость в воде и других полярных растворителях, легкая смываемость с кожи и

белки. Основными недостатками полистиролгликолевых основ являются дегидратирующие свойства, обезвоживают слизистые оболочки, вызывают раздражение [100].

В группу гели неорганических соединений входят гели из глинистых минералов – бентониты. Бентонитовый гель легко распределяется на коже, но быстро высыхает. Для уменьшения высыхаемости в состав бентонитовых гелей вводят до 10% глицерина [101].

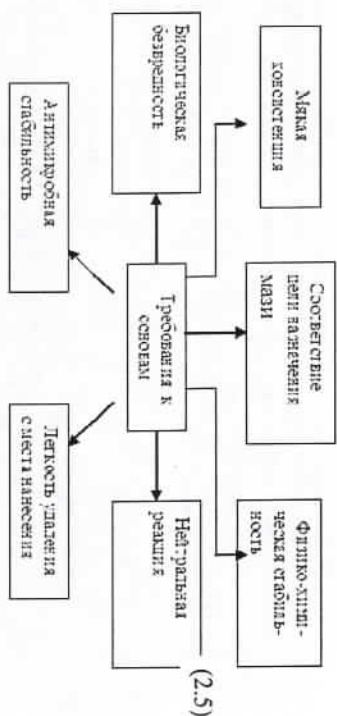
В работах [102, 103] обосновано использование моноглицеридов фракции дистиллированных жирных кислот хлопкового соапстока (ПГС) и бентонитовых глин в мазевых основах в качестве гидрофилизирующего и стабилизирующего средства ПГС – представляет собой моноглицериды убойной фракции дистиллированных жирных кислот хлопкового соапстока с молекулярной массой 270-280. Бентонитовые глина хорошо смешиваются с глицерином, вазелином, вазелиновым маслом, растительными маслами, ланолином, Т-2, а также совместимы с различными лекарственными препаратами.

Рассмотренные литературные данные показывают, что в фармацевтической практике используются различные основы для мягких лекарственных форм, отличающиеся по своим технологическим, физико-химическим и структурно-механическим свойствам, которые будут рассматриваться в следующем разделе обзора литературы.

2.3. Физико-химические свойства интерполимерных комплексов как мазевых основ

Значение и роль основ в технологии масел весьма важны и разнообразны, что подтверждено многочисленными исследованиями [104, 105]. Основы обеспечивают необходимую массу мази и, соответственно, надлежало концентрации лекарственных веществ, мягкую консистенцию, оказывают существенное влияние на стабильность масел. Степень высвобождения лекарственных веществ из масел, скорость и полнота их резорбции во многом зависят от природы и физико-химических, структурно-механических свойств основы [106-109].

К основам мягких лекарственных форм предъявляется ряд требований, основные из которых представлены на схеме 2.5:



Мягкая консистенция необходима для удобства нанесения на кожу и слизистые оболочки. Химическая инертность основ гарантирует отсутствие взаимодействия с лекарственными веществами, изменение под действием внешних факторов (воздух, свет, влага, температура) и, следовательно, обеспечивает стабильность мази. Отсутствие аллергизирующего, раздражающего и сенсибилизирующего действия мазей во многом зависит от биологической безвредности основ. Следует отметить, что жироподобные основы обладают рядом недостатков: во-первых, нарушают обменные свойства кожи, во-вторых, не всасываются и не смываются с кожи и белья. Большое практическое значение имеет вопрос о легкости удаления остатков мази с белья, поверхности кожи, особенно с их волосистых участков [110].

Известно [111], что наружный слой кожи (эпидермис) в норме обладает кислой реакцией, которая препятствует размножению микроорганизмов. Поэтому требование нейтральности мазевых основ, сохранение первоначального значения pH кожи имеют большое значение.

Некоторые авторы [112] пытались определить требования, которым должна удовлетворять так называемая идеальная основа для мазей. Идеальная основа для мазей должна быть нейтральной, стабильной, совместимой с медикаментами, растворима в воде и маслах, не оказывать раздражающего, дегидратирующего и обезжиривающего действия. А также были приняты во внимание соображения дешевизны, доступности, легкости приготовления лекарственной формы, эмульгирующей и диспергирующей способности и др. Само собой разумеется, что такой идеальной основы не существует, так как невозможно в одном веществе совместить столько свойств, порой несовместимых.

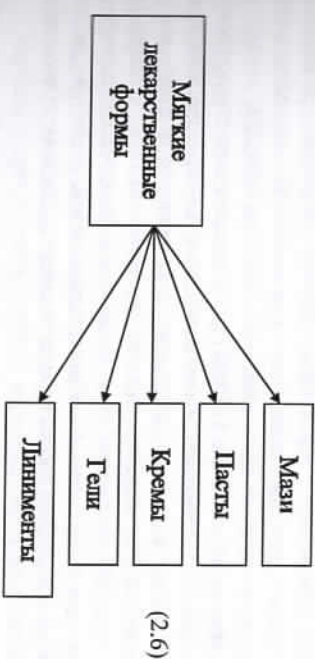
За последние 2 десятилетия за рубежом были созданы новые синтетические основы, растворяющиеся в воде с образованием истинных или коллоидных растворов, которые обладают рядом свойств недостающих жировым основам. Это позволяет применять, в

зависимости от надобности, гидрофильные, жировые или смешанные мази, представляющие собой высококонцентрированные эмульсии типа вода в масле или масло в воде [113, 114].

Зарубежные авторы считают, что наилучшая резорбция лекарственных веществ идет из слизеподобных основ, хуже — из эмульсии с водой, далее следуют жиры, последнее место занимает вазелин. Вазелин забивает поры, уменьшает испарения через потовые железы, плохо смывается с волосистых участков кожи. Автор рекомендует прекратить применение вазелина в медицине, тем более, что он часто бывает загрязнен [115].

В Харьковском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте за последние годы разработаны способы получения некоторых гидрофильных основ: полиэтиленоксиды различной молекулярной массы, эфиры сорбита и высших жирных кислот, так называемые спены, их полистиленоксидные производные, известные под названием твин, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза и др [116, 117].

Основы мазей также отличаются большим разнообразием и способны оказывать влияние на фармакокинетику лекарственных веществ и другие показатели. В зависимости от консистенции, степени вязкости, упругости выделяют следующие мягкие лекарственные формы, которые представлены на схеме 2.6.



Основа мазей должны иметь мягкую консистенцию, которая обеспечивала бы удобство нанесения их на кожу и слизистые оболочки, и образование на поверхности ровной сплошной пленки. Кроме этого основы для мягких лекарственных форм должны быть стабильными, не содержать механических включений. Их состав не должен изменяться при применении и хранении [110].

Одним из условий получения высококачественной продукции в любой отрасли технологии является стандартизация готового продукта

по важным показателям: степени гомогенности, показатели консистенции и реологических свойств.

Согласно учению основоположника реологии академик П.А.Рейндера, дисперсные системы могут быть беструктурными и структурованными. Механические свойства этих типов дисперсных систем качественно различны. Наличие структуры придает дисперсным системам своеобразные механические свойства – вязкость, пластичность и другие.

Системы, вязкость которых не зависит от величины напряжения сдвига, называют ньютоновскими, а вязкость их определяется как нормальная или идеальная. А структурированные системы это неньютоновские, которые делятся на два типа: коаллиционно-тиксотропные (обратимо-восстанавливающиеся после механического разрушения) и конденсационно-кристаллизационные (необратиморазрушающиеся при механическом воздействии). Как известно [118] основы, полученные с помощью высокомолекулярных соединений, относятся к категориям неньютоновских тел, следовательно, прочности внутренней структуры, т.е. консистентные качества, могут быть охарактеризованы реологическими константами.

Основы, т.е. составляющие части мазей, обладают способностью оказывать некоторое сопротивление при размазывании, это свойство можно охарактеризовать величиной предельного напряжения сдвига. Чем выше эта величина, тем труднее мазь размазывается, тем, значит, прочнее внутренняя структура. Другим важным реологическим показателем является величина пластической вязкости, которая характеризует легкость нанесения мази на кожу [119-122].

В ряде работ показано [123-127], что на процессы структурообразования в мазях в значительной степени влияет температура. Как правило, с повышением температуры прочность и вязкостные свойства мазей, паст, мазевых основ резко снижаются, а при низких температурах – повышаются. Влияние температуры на реологические свойства мазей и мазевых основ изучалось большинством авторов в интервалах 5-37°C, так как этот диапазон соответствует температурам использования мазей и мазевых основ [123-127].

Структурно-механические характеристики мазевых основ, мазей в значительной мере зависят от степени их механической обработки. К сожалению, до сих пор среди опубликованных работ о реологии мазей и мазевых основ очень мало предельно исследованных о влиянии степени интенсивности механической обработки на изменение структурно-реологических свойств мазей, хотя это очень важно для правильной организации технологического процесса [99].

При получении мазей или мазевых основ под влиянием механических воздействий возможны процессы деструкции высокомолекуляр-

ных соединений. Одновременно механическими, могут быть тепловые, световые и другие виды воздействий. Образующиеся радикалы могут вступать в различные реакции с образованием новых веществ разного строения (линейное, разветвленное, пространственное) и размеров. В результате деструкции может произойти изменение свойств высокомолекулярных соединений, поэтому важно знать закономерности и механизмы процессов деструкции и уметь управлять ими [128].

На структурно-механические свойства мазей оказывает влияние молекулярная масса ее компонентов, особенно высокомолекулярных [123, 129]. Однако не всегда с увеличением размеров молекул вещества возрастают прочность его внутренней структуры, вязкость его растворов и другие характеристики. В работах [123, 129] изучены зависимости предела текучести полистиленоксидных гелей, полученных путем сплавления высокомолекулярных ПЭО с ПЭО 300 в соотношениях 4:6. Показано, что с увеличением молекулярной массы ПЭО до 4000 предел текучести гелей резко возрастает, затем при увеличении молекулярной массы ПЭО до 10.000 постепенно уменьшается, затем снова возрастает с ростом молекулярной массы ПЭО до 15.000.

В настоящее время имеются многочисленные исследования, позволяющие характеризующие применение коллагена в медицинской практике [130-132]. Водный раствор коллагена образует высоковязкие гели, которые используются как основа для микгелей лекарственных форм. Вязкость образующегося геля зависит от концентрации коллагена. Изучены стабильность, физико-химические и реологические свойства коллагеновых гелей. Показано, что коллагеновые гели хорошо сочетаются с рядом лекарственных веществ [133-135].

Широко применение в зарубежной практике в качестве носителя лекарственных веществ в различных лекарственных формах (мази, суспензии, пленки, таблетки, микрокапсулы и др.) получил сополимер неизвестный под названием «Саборол». «Саборол» – редкоосищенный сополимер акриловой кислоты и полифункциональных сшивающих агентов, синтезирован американской фирмой «В.Ф. Goodrich Chemical CO» и выпускается под названием: карбопол-934, 940, 941 [136-138].

Карбопол представляет собой мелкодисперсный белый порошок, который хорошо диспергируется в воде, образуя при этом вязкие дисперсии с низким значением pH, что связано с наличием в исходном продукте 56-68% концевых карбоксильных групп. По данным реологических измерений, установлено, что средняя молекулярная масса карбопола-934 составляет 2400000 ± 240.000 [139]. Практическое применение гелей карбопола в дерматологии показало, что полимер не оказывает раздражающего действия на кожу [137, 140, 141].

Румынские исследователи разработали водно-глицириновый гель, являющийся основой для вводимых в него лекарственных веществ.

Основой служит гель содержащий 1,6% карбопола-940, 2% триэтанолamina, 5% глицерина и не менее 80% воды. Для сохранения стерильности в качестве консерванта использовался 0,2% нипагина. Авторы предлагают использовать гидрогель карбопола вместо ланолина вазелиновой основы ввиду сенсibiliзирующего действия [142].

В Японии предложен ряд препаратов для наружного применения, представляющих собой смесь водного раствора карбопола, водорастворимого нейтpализующего агента, лекарственных веществ [143], а также разработана технология получения пленкообразующих мазевых композиций на основе карбопола, имеющего рН в пределах 4,0-10,0 и вязкость при 20°C в пределах 2-100 Па·с [144].

В отечественной практике для приготовления мягких лекарственных форм в качестве основы используется медицинский вазелин. Анализ потребления показывает, что в фармацевтической практике страны используется более 100 тонн вазелина в год на изготовление мазей, паст и кремов. Однако для приготовления мягких лекарственных форм медицинский вазелин, в основном, импортируется из других государств. Во-вторых, в практике много внимания уделяется «безаллергеновым» препаратам, не вызывающим воспалительной реакции кожи. В-третьих, вазелин как основа обладает рядом недостатков: нарушает обменные свойства кожи, при постоянном применении оказывает аллергическое и сенсibiliзирующее действие.

* * *

Подводя итог приведенным данным литературы, необходимо отметить интенсивность проводимых исследований по разработке новых основ для мягких лекарственных форм, используемых в качестве носителей лекарственных препаратов и обладающих комплексом ценных физико-химических, технологических и структурно-механических свойств, отвечающих современным медико-фармацевтическим требованиям. Но разработка основ для мягких лекарственных форм на базе отечественных препаратов является актуальным и первоочередной задачей в фармацевтической промышленности.

В связи с вышеизложенным, данная монография посвящена созданию нового типа экологически чистых, безвредных и экономически целесообразных интерполимерных комплексов и поликомплексных композиций на основе промышленно выпускаемых полимеров и олигомеров с заданными свойствами и структурой для использования в фармацевтической и косметической промышленности в качестве основы для мягких лекарственных препаратов. При этом была поставлена цель:

- создание и разработка научно-обоснованных технологий основы для мягких лекарственных форм с использованием дешевых, доступных, крупнотоннажных местных видов сырья;
- выяснение механизма структурообразования рекомендуемых поликомплексных композиций «ПКГ-1» с целью установления оптимальных технологических параметров;
- закономерности образования поликомплексных композиций на базе натрийкарбоксиметилцеллюлозы;
- выяснение механизма деструкции растворов Na-KMЦ;
- технология получения поликомплексных композиций с заранее заданными физико-химическими и технологическими свойствами.

Глава III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИНТЕРПОЛИМЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ В НЕЙТРАЛЬНЫХ И КИСЛЫХ СРЕДАХ

3.1. Интерполимерные комплексы мочевинно-формальдегидного олигомера различного строения и природы с карбоксиметилцеллюлозой в нейтральных средах

Изучение комплекссообразования Na-КМЦ и МФО линейного и циклического строения представляет несомненный интерес в связи с их полифункциональностью и реакционной способностью. В литературе имеются сведения о комплексобразовании МФО с поликарбоновыми кислотами [157], дигносульфонатами [158] и карбоксиметилцеллюлозой [159], а исследования, связанные с возможностью получения ПКК с заданными свойствами путем изменения структуры и природы МФО отсутствуют.

Следует отметить, что комплекссообразование Na-КМЦ с аминосодержащими МФО изучено как фактор, регулирующий реакцию поликонденсации МФО [160]. В то же время исследования по получению и изучению ПК на основе Na-КМЦ и МФО различной структуры являются актуальными с точки зрения развития фундаментальных представлений о структуре и свойствах интерполимерных соединений, так и с точки зрения создания новых полимерных материалов из ПК с заданными свойствами.

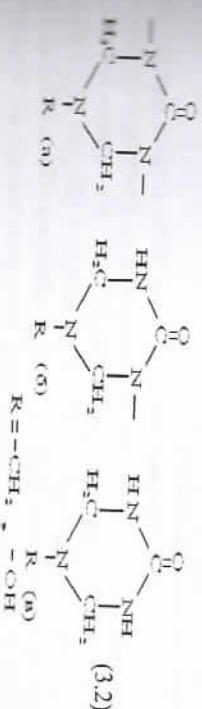
Продукты конденсации мочевины с формальдегидом имеют сложное строение, они могут быть линейно-разветвленной и циклической структур. Структура МФО зависит от соотношения компонентов, температуры, pH раствора и, в первую очередь, от выбора реагента, используемого для регулирования pH среды [161].

К настоящему времени изучена химическая структура мочевино-формальдегидных олигомеров линейно-разветвленного и циклоцепного строения и продукты их отверждения [161]. Полученные при различных условиях МФО различаются по структуре и содержанию циклических фрагментов. Как известно [157, 161], введение аммиака или тетраметилтен-тетрамина (ТМТА) в реакцию конденсации мочевины с формальдегидом приводит к образованию МФО циклоцепной структуры, в олигомерную цепь которых встроены триазиноновые циклы. При получении МФО в данной работе так же, как и при синтезе промышленных мочевино-формальдегидных смол, для регулирования pH использовали аммиак, способствующий, в основном, образованию МФО циклоцепного строения.

С целью исследования влияния структуры исходных компонентов на комплексобразование, нами использованы Na-КМЦ и МФО различной структуры (как промышленные образцы, так и полученные в лабораторных условиях). МФО заданных структур получали по формальдегиду [157, 161]. В качестве исходных поликатионов на основе продуктов конденсации мочевины и формальдегида были выбраны МФО линейно-разветвленной структуры (МФОл):



и циклоцепной структуры, содержащие в цепи триазиноновые фрагменты (МФОт и КФМТР-30), со структурной формулой:



Использованы промышленные мочевино-формальдегидные олигомеры марки КФМТ (карбамидно-формальдегидная малотоксичная смола) и КФЖ (карбамидно-формальдегидная жизнеспособная смола). Предельнолинейная собой 60-70%-ный раствор, содержащий продукты конденсации мочевины и формальдегида. КФМТ и КФЖ имеют следующие физико-химические данные по сертификату 1004 (табл.3.1):

Физико-химические характеристики КФЖ и КФМТ*

№	Характеристика	Показатели
1	Внешний вид	Олигомерная суспензия от белого до светло-желтого цвета без посторонних включений
2	Время желатинизации: а) при 100°C в секунду б) при 20°C в часах	45-70 10
3	Концентрация водородных ионов (pH)	7,0-8,2
4	Смачиваемость смолы с водой при (20±1)°C в соотношении по объему 1:2	Полная
5	Показатель преломления	1,463
6	Удельный вес г/см³	1,28
7	Вязкость по ВЗ-4 при 20°C, сек	25-60
8	Содержание свободной формальдегида, %	Не более

*Продукт соответствует ГОСТу 14231-78

А также в работе использовали карбамидно-формальдегидную малотоксичную смолу циклопентного строения марки КФМТР-30. Методика получения КФМТР-30 циклопентного строения описана в работе [147].

Синтез поликонденсатных композитов на основе Na-КМЦ с мочевино-формальдегидными олигомерами

Реакцию между мочевиной и формальдегидом проводили в интервале pH от 3,3 до 8,8 вводя мочевины и формальдегид при мольном соотношении 1:1,3–2, соответственно. Для этого к раствору формальдегида (pH=3,3) добавляли аммиак (NH_4OH , 0,1–0,3 моль по отношению к мочеvine) до значения, равного 6 pH среды, затем добавляли мочевины при температуре 35–40°C.

Структуру полученных продуктов МФО устанавливали, используя методы ИК-спектроскопии и основываясь на литературных данных [157, 161]. ИК-спектры в интервале 400–4000 cm^{-1} регистрировали на спектрофотометрах "Sresord-75 IR" (Карл Цейсс) и UR-20 (ТДР). Образцы для ИК-спектроскопии готовили в виде таблеток с KBr, плёнок на пластинке KRS-5 и плёнок толщиной 8–12 мкм, полученных по вышеуказанной методике. Плёнки на пластинке KRS-5 получали испарением раствора (воды) при комнатной температуре (22–24°C). Расчёт ионных связей по ИК-спектрам проводили по методике, описанной в работе [148].

На рис.3.1а представлены ИК-спектры мочевино-формальдегидного олигомера (рис.3.1а, кр.1) и олигомеров, имеющих в своей структуре как линейные, так и циклопентные участки (рис.3.1а, кр.2,3). ИК-спектр линейной МФО (МФОл) (рис.3.1а, кр.1) характеризуется полосами поглощения 1650, 1550, 1400, 1250, 1020, 780 cm^{-1} . Отнесение к соответствующим видам колебаний приведено в работе [161].

В процессе поликонденсации мочевины и формальдегида в присутствии аммиака в соотношении 1:2:0,3, соответственно, образуются МФО с циклическими триазиновыми фрагментами в структуре (рис.3.1а, кр.2,3). Триазиновым циклам МФО отвечает полоса поглощения при 800–810 cm^{-1} , отнесенная к скелетным колебаниям цикла [161]. В спектрах циклических соединений, кроме того, появляются полосы поглощения в области 1130–1150 cm^{-1} , характерные для метиленового мостика ($-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$) в триазиновом цикле. Циклизация МФО с соотношением М:Ф=1:1,33 не происходит (рис.3.1а, кр.1), о чем говорит отсутствие полосы поглощения при 800–810 cm^{-1} , относящийся к скелетным колебаниям цикла, что соответствует литературным данным [161]. Процесс циклизации характерен для МФО с мольным соотношением – мочевины:формальдегид=1:1,6–2,0, т.е. с большей долей формальдегида в олигомере и в присутствии аминов.

В спектре полученного нами олигомера МФО (рис.3.1а, кр.2,3) наблюдаются полосы поглощения, характерные как для линейного, так и для циклопентного строения. ИК-спектроскопический метод позволил оценить наличие и распределение линейных и циклических структур в олигомерах. Определение этих фрагментов в мочевино-формальдегидных олигомерах, полученных в присутствии аминов, достаточно широко освещены в литературе [161]. Характерные полосы поглощения, подтверждающие наличие триазиновых циклов в спектрах модельных образцов, приведены в работах В.Л.Плещининой и Н.Н.Моложковой и др. [157, 161]. По результатам их работ и по наблюдению авторов работ [157, 161] показано, что скелетные колебания циклических структур, в которые включен карбамидный фрагмент, проявляется в области 800–1100 cm^{-1} .

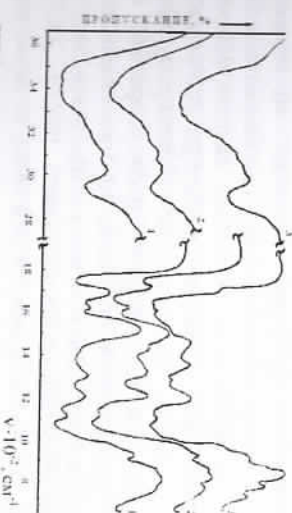


Рис.3.1а. ИК-спектры продуктов поликонденсации мочевины и формальдегида, в виде таблеток запresseованных в KBr: МФОл (1), МФО (2) и КФМТР-30 (3)

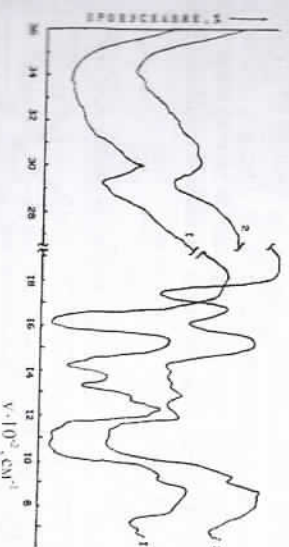


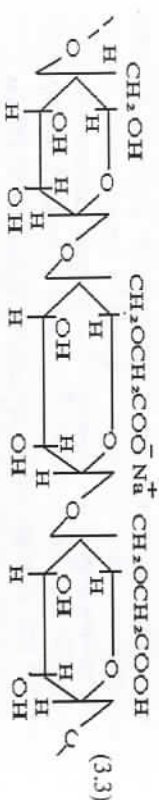
Рис.3.16. ИК-спектры модельных образцов МФО триазиновового строения: Na-КМЦ (1) и H-КМЦ полученной при pH=2,5 (2).

Используя ИК-спектры модельных образцов МФО триазиновового строения, авторы [161], количественно оценили содержание этих циклов в

мочевинно-формальдегидных олигомерах по градуировочной кривой, построенной в координатах $C - D_{808}/D_{1650}$, где D_{808} и D_{1650} – оптические плотности полос поглощения 808 и 1650 см^{-1} . Используя этот метод и градуировочную кривую данных авторов [161], рассчитано количество триазиновых циклов в исследуемых нами образцах МФО и КФМТР-30. Количественные данные, полученные по вышеизложенному методу показали, что образцы МФО – имеют линейно-разветвленную структуру (рис.3.1а, кр.1), МФОТ (рис.3.1а, кр.2) и КФМТР-30 (рис.3.1а, кр.3) – циклопентанную структуру с количеством триазиновых циклов в цепи 15% и 35%, соответственно.

Теперь остановимся на некоторых особенностях строения Na-КМЦ, объясняющих ее свойства. Использовали растворы Na-КМЦ в бидистиллированной воде концентрации от 0,01 до 0,1 осн.моль/л. Реакционные смеси требуемых концентраций готовили смешением растворов реагентов в соответствующей пропорции при комнатной температуре и pH 7,5-7,8. В этих условиях в течение длительного времени не наблюдается поликонденсации мочевины и формальдегида в присутствии Na-КМЦ. В то же время при добавлении низкомолекулярных кислот, например, фосфорной или соляной кислоты при pH от 2 до 3, наблюдается образование белого осадка. Осадок отделили от раствора центрифугированием и сушили на воздухе при комнатной температуре, а затем при 40-50°C – до постоянного веса.

Известно, что Na-КМЦ, помимо обычной для высокомолекулярных соединений полидисперсности, обладает значительной композиционной химической неоднородностью [162], т.е. имеет различное количественное соотношение функциональных групп в цепи и разный характер распределения этих групп в звене. Поэтому она может рассматриваться как сополимер, состоящий из двух типов звеньев: D – глюкопиранозы с глюкопиранозогликолиевой кислотой. В кислых средах при pH < 5 в макромолекуле КМЦ присутствуют как незамещенные гидроксильные группы, так и смесь ионизованных и неионизованных карбоксильных групп (рис.3.16, кр.1, 2).



Количественный анализ спектров Na-КМЦ и МФО с использованием данных о характеристических частотах отдельных функциональных групп [161-164], позволил провести отнесение всех полос поглощения и установить структурные закономерности (табл.3.2).

Анализ ИК-спектров Na-КМЦ (рис.3.16) и данные табл.3.2 показали, что наиболее подходящей областью определения соотношения неионизованных и ионизованных групп является область валентных колебаний C=O карбоксильных, карбоксилатных групп в диапазоне полного поглощения 1500-1900 см^{-1} . Определение проводилось по калибровочному графику зависимости отношения оптических плотностей полного поглощения 1600 см^{-1} (COO⁻) и 1740 см^{-1} (COOH) от процентного соотношения Na-КМЦ/Н-КМЦ. Эти соотношения следующего состава: Na-КМЦ: Н-КМЦ = 0,8:0,2; 0,6:0,4; 0,5:0,5; 0,4:0,6; 0,2:0,8. Интенсивность вышеприведенных полос поглощения определяли по методу базовой линии, проведенной между точками с максимумом пропускания при 1530 см^{-1} и 1900 см^{-1} . Из полученных данных определены отношения интенсивности полос поглощения 1600 и 1740 см^{-1} . График зависимости полученных отношений интенсивности вышеуказанных полос поглощения от соотношения Na-КМЦ: Н-КМЦ приведен на рис.3.2. Полученная линейная зависимость дает возможность определить количество вышеуказанных функциональных групп (COO⁻ и COOH) в ПК и в смесях Na-КМЦ.

Таким образом, вышеизложенные результаты исследования некоторых компонентов (Na-КМЦ, МФО) показывают, что они являются полифункциональными, присутствие в их макромолекулах NH, NH₂ (МФО), COO⁻, COOH (Na-КМЦ) групп придает этим полимерам характерные свойства полиэлектролитов.

Таблица 3.2

Na-КМЦ [162, 163]	интенсивность	МФО [161]		интенсивность	Отнесение полос
		частота колебаний, ν , см^{-1}	частота колебаний, ν , см^{-1}		
1	2	3	4	5	6
1450	ш.с.*	-	-	-	$\nu_{\text{ас}}(\text{OH})$
-	-	3430	3430-3450	пл.х	$\nu_{\text{ас}}(\text{NH}_2)$
-	-	3330	3360	о.с.х	$\nu_{\text{ас}}(\text{OH})$, $\nu(\text{NH}_2)$
-	-	2960	2960	сп.х	$\nu_{\text{с}}(\text{CH}_2)$
2910	сп.	-	-	-	$\nu(\text{CH}_2)$
1740	сп.	-	-	-	$\nu(\text{OH})$
-	-	1650	1620-1650	о.с.	Амид-I $\nu(\text{CO})$
-	-	1560	1580-1600	о.с.	Амид-II $\delta(\text{NH}_2)$, $\nu(\text{CN})$
1390-1620	сп.	-	-	-	$\nu(\text{COO}^-)$
-	-	-	1480	сп.	$\delta_{\text{ас}}(\text{CH}_2)$, $\nu(\text{CN})$
1415	сп.	-	-	-	$\nu(\text{COO}^-)$
-	-	1400	1400	сп.	$\delta_{\text{ас}}(\text{CN})$, $\nu(\text{CH}_2)$

1380	о.с.	-	-	$\delta_4(\text{CH}_2)$
1340	о.с.	-	1385	$\gamma_6(\text{CH}_2)$
-	-	1250	1270-1290	сп, сл Амид-III $\gamma_6 \text{CH}_2$, ОСН, δNH
1250	ол.	-	-	$\gamma_6(\text{CH}_2)$
1170	пл.	-	-	Маятн метильной гр.
-	-	-	1130-1150	сп. $\nu(\text{CN})$, $\delta(\text{CH}_2)$, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$
1150	о.с.	-	-	$\nu_{\text{ас}}(\text{COC})$
-	-	1130	-	$\gamma_6(\text{NH}_2)$
1090	о.с.	-	-	Асим. колеб. кольца
-	-	1020	1020	$\nu(\text{CN})$, $\delta(\text{C-O})$
920	сл.	900	920	Колебания кольца
-	-	800-815	сп.	Скелет. кол. пика струп.
-	-	780	сл.	$\delta(\text{CO})$
-	-	765	сл.	$\delta(\text{CO})$

* - ш.с. - широкая слабая; пл. - плечо; о.с. - очень слабая; сп. - средняя; сл. - слабая

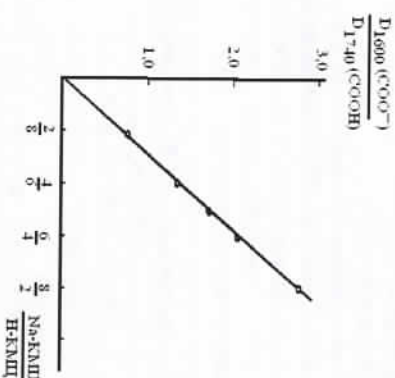
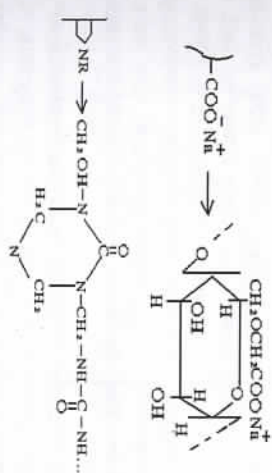
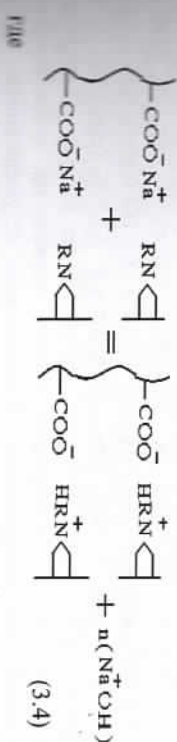


Рис.3.2. Зависимость интенсивности полос поглощения при D_{1600}/D_{1740} от соотношения Na-KMPP/Н-КМЦ

При смешении водных растворов Na-KMPP и МФО при $\text{pH}=7-8$ образуются водорастворимые поликомплексы [165], стабилизированные ионными связями между карбоксилатанионами Na-KMPP и аминогруппами триазинового фрагмента МФО, которые имеют следующее строение:



Водорастворимые ПК представляют собой новый тип полимерных соединений. Исследование структуры и физико-химических свойств водорастворимых ПК важно для понимания механизма реакций между противоположно заряженными полиэлектролитами и создания конкретных структурных моделей продуктов таких реакций [166, 167].

Получение известных в литературе водорастворимых ПК нестехиометрического состава требует соблюдения определенных довольно жестких условий: определенного соотношения взаимодействующих компонентов, pH -среды, присутствия низкомолекулярного электролита определенной концентрации. Нарушение условий приводит к образованию стехиометрического комплекса, выпадающего в осадок [168].

Для изучения равновесия реакции Na-KMPP-МФО использовали метод потенциометрического титрования, широко применяемый для изучения реакций образования интерполимерных комплексов. Результаты потенциометрического титрования раствора нонизованной натриевой соли КМД раствором мочевино-формальдегидного олигомера взаимодействуют об образовании поликомплекса в нейтральных и в слабощелочных средах (рис.3.3). Смещение растворов Na-KMPP и МФО сопровождается повышением pH , что характерно для реакций между полианинами и полианионами [169]. Максимальный выход ПК соответствует эквивалентному соотношению взаимодействующих компонентов [170].

Из рис.3.3 видно, что повышение pH для смесей Na-KMPP и МФО составляет наибольшее значение ($\Delta \text{pH}=0.2-0.5$), что свидетельствует о водном межмолекулярном взаимодействии реагирующих компонентов.

В нейтральных и слабощелочных средах образующийся ПКК стабилизируется, в основном, электростатическими связями между карбоксилатанионами Na-КМЦ и аминогруппами триазинового цикла МФО. В связи с тем, что исследуемый МФО содержит 3,5% триазиновых циклов, плотность заряда ПК не высокая. Изменение плотности заряда поликатиона (МФО) влияет на интенсивность взаимодействия компонентов. Действительно с увеличением числа триазиновых циклов в цепи МФО при комплексообразовании наблюдается незначительное повышение значения ΔpH , что говорит об увеличении степени взаимодействия Na-КМЦ и МФО. Это наглядно видно из результатов потенциометрического титрования Na-КМЦ со степенью замещения 70 и полимеризации 450 мочевино-формальдегидным олигомером с различным содержанием триазиновых циклов в цепи (рис.3.3).

Известно, что при хранении реакционноспособных олигомеров, в том числе и мочевино-формальдегидных олигомеров, идет реакция их поликонденсации. Обычно в производственных условиях этот процесс контролируется методом измерения зависимости времени истечения («в» стандартного объема ($V=100\text{мл}$) растворов через капилляр ($d=5\text{ мм}$), от времени хранения на вискозиметрах ВЗ-241, ВЗ-34 при температуре 25°C . Действительно, при хранении до ста суток частично сконденсированных (мутных) 65-70%-ных растворов промышленных мочевино-формальдегидных смол марки КФМТ значения «п» от времени хранения раствора повышаются незначительно (рис.3.4, кр.2). Дальнейшее хранение раствора приводит к резкому возрастанию значения «п», что свидетельствует о протекании реакций трехмерной поликонденсации КМФТ. Эти изменения согласуются с данными технического паспорта промышленных реакционноспособных мочевино-формальдегидных олигомеров.

При хранении 2%-ного раствора Na-КМЦ значение времени истечения раствора со временем не меняется: до 60 суток — уменьшается, а затем остаётся постоянным, поскольку в растворе, очевидно, происходит структурирование Na-КМЦ (рис.3.4, кр.1).

Нами обнаружено, что при смешении раствора Na-КМЦ с 65%-ным раствором КФМТ в мольных соотношениях 1:1 и при избытке Na-КМЦ (рис.3.4, кр.3,4) в нейтральной или слабощелочной среде время истечения раствора смеси Na-КМЦ-КФМТ сначала незначительно падает, как и у исходной Na-КМЦ, а затем остаётся постоянным в течение длительного периода (более 200 суток). В смеси, где в избытке содержится КФМТ (30 раз больше, чем Na-КМЦ), характер изменения времени истечения раствора (рис.3.4, кр.5) подобен таковому для раствора КФМТ, но увеличение вязкости, определяемое временем истечения раствора смеси меньше, чем для КФМТ. Это свидетельствует

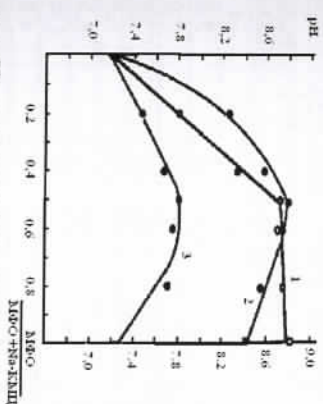


Рис.3.3. Изменение pH среды растворов смесей Na-КМЦ с МФО(1) МФО(2) и КФМТ-30(3) от состава бессольевых сред. Концентрация компонентов 0,01 осн.моль/л, при 25°C

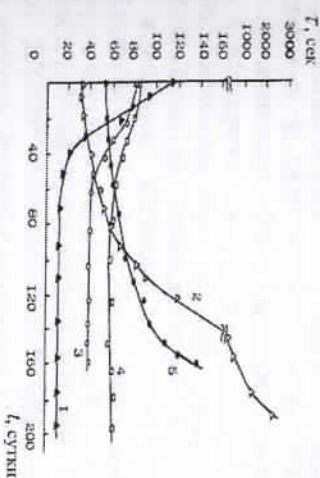


Рис.3.4. Зависимость времени истечения растворов КФМТ (2), КМЦ (1) и их смесей (3,4,5) от времени хранения, при нейтральных средах (рН=7-8): КМЦ: КФМТ = 4:1 (3), 1:1 (4), 1:30 (5) мольное соотношение смесей (из расчета на все звенья)

Таким образом, полианионы Na-КМЦ, связанные в с МФО, играют роль экранирующих цепей, препятствующих непосредственному контакту олигомерных молекул друг с другом, необходимому для протекания трехмерной поликонденсации. О том, что реакции поликонденсации препятствуют именно электростатическое взаимодействие

полианионов Na-KMЦ и олигомерных катионов, говорит тот факт, что введение простых солей (NaCl) в концентрациях, достаточных для экранирования таких взаимодействий ($>0,5$ M NaCl) и диссоциации ПК, сопровождается появлением осадка шитого полимера (табл.3.3) [170].

Таблица 3.3
Влияние концентрации низкомолекулярного электролита на время образования осадка МФО из раствора ПК

№	NaCl, моль	Время образования осадка, т, сутки	КМЦ-МФО	КМЦ-МФО
1	2	3	4	
1	0,5	4,0	7,0	
2	0,6	4,0	7,0	
3	0,7	3,95	7,0	
4	0,8	3,90	6,9	
5	0,9	2,90	6,5	
6	1,0	1	5,90	
7	1,1	-	4,8	
8	1,2	-	3,8	

Вышеизложенные данные подтверждаются результатами исследований по изменению оптической плотности растворов от времени хранения. Лабораторные образцы МФО в начальных стадиях поликонденсации являются прозрачными растворами, что позволяет проследить кинетику их поликонденсации. По мере протекания реакции поликонденсации растворы МФО превращаются в коллоидные растворы, в которых со временем агрегируются в более крупные частицы. Скорость реакции поликонденсации образцов МФО, полученных в лабораторных условиях и их смесей с Na-KMЦ оценивали по изменению оптической плотности растворов в нейтральных и слабощелочных средах (pH=7-8) (табл.3.3). Из таблицы 3.4. видно, что в отсутствие Na-KMЦ поликонденсация МФО происходит в течение 18-20 часов, о чём свидетельствует резкое возрастание оптической плотности раствора. При добавлении Na-KMЦ (отношение Na-KMЦ:МФО = 1:1) оптическая плотность раствора практически не изменяется (табл.3.3.), что можно объяснить, как было показано выше, ингибирующим действием Na-KMЦ на реакцию поликонденсации МФО.

Разработанные нами водорастворимые ПК на основе Na-KMЦ-МФО имеют большие преимущества по сравнению с ранее изученными системами: во-первых, получены на основе дешевых и доступных крупнотоннажных полимеров, выпускаемых промышленностью; во-вторых, ПК водорастворимы в широких пределах соотношений исходных компонентов; в-третьих, есть возможность варирования «жизнеспособности» МФО с изменением соотношения исходных

взаимодействующих компонентов или pH-среды, что даёт возможность новые свойства получаемому продукту.

Таблица 3.4
Зависимость оптической плотности растворов МФО и смесей Na-KMЦ-МФО от эквивалентных соотношений от времени

Время, т	Оптическая плотность, D	
	МФО, pH=7,0	Na-KMЦ-МФО, pH=7,0
1	2	3
Мин. 2	0,180	0,210
3	0,109	0,212
4	0,112	0,211
5	0,116	0,213
15	0,119	0,212
30	0,124	0,213
Часа 1	0,131	0,214
2	0,151	0,215
3	0,194	0,214
5	0,223	0,216
10	0,339	0,215
15	0,941	0,217
20	0,981	0,216
Сутки 1	-	0,217
5	-	0,217
10	-	0,216
1	-	0,217
1,5	-	0,218
2,0	-	0,218

3.2. Эксплуатационные характеристики пленок интерполимерных комплексов

Для исследования физико-механических свойств и структуры образцы ПК Na-KMЦ-МФО получали в форме плёнок из водных растворов смесей полиэлектролитов в нейтральных и слабощелочных средах (pH=7-8) путем испарения растворителя на поверхности оптического стекла. Полученные пленки ПК высушивали на воздухе при комнатной температуре, а затем при 55-60°C в течение 6 часов до постоянного веса. Следует отметить, что Na-KMЦ образует прозрачную пленку, имеющую разрывное напряжение, рассчитанное на начальное поперечное сечение образца, равное $\sigma_p = 108-110$ МПа. А МФО пленки не образуют. Из растворов, полученных при смешении двух

взаимодействующих компонентов в нейтральных и слабощелочных средах, образуются прозрачные однородные пленки, которые подвергали физико-механическим испытаниям.

Из рисунка 3.5 видно, что с увеличением содержания МФО в ИПЭК разрушающее напряжение практически линейно уменьшается, а значение относительного удлинения — возрастает. Это связано с тем, что заряженные аминные группы триазинового цикла МФО блокирует карбоксипатроны Na-KMЦ, образуя ионные связи между компонентами. При этом, по-видимому, нарушаются внутри- и межмолекулярные связи в матрице Na-KMЦ, что приводит к уменьшению механической прочности ПК.

Представляет интерес изучение растворимости пленок ПК, полученных из растворов (при pH=7-8) эквивалентных соотношений компонентов, после их термообработки. Растворимость образцов одинаковых размеров (3x3 см, толщина d=70 мкм), выдержанных в течение 30 минут при различных температурах (50-300°C), определяли весовым методом на микроаналитических весах. Взвешенные образцы помещали в бюксы и заливали дистиллированной водой, выдерживали при 25°C в течение 24 часов и определяли массу нерастворимой части смеси ПК.

Из литературных данных известно [171], что при нагревании пленок Na-KMЦ, полученных в нейтральной среде выше 170°C, ухудшается их растворимость в воде (рис.3.6, кр.1). Дальнейшее нагревание приводит к разложению с образованием карбоната натрия. Термическая обработка пленки ПК на основе Na-KMЦ-МФО приводит к поэтапному превращению электростатических связей в ковалентные, что отражается в потере растворимости этих пленок (рис.3.6). Результаты исследований растворимости термообработанных пленок ПК показали (рис.3.6), что начиная со 120°C идет уменьшение растворимости пленок, которые согласуются с данными дифференциально-термического анализа, ИК-спектроскопии и данными литературы [148, 172]. Пленки ПК Na-KMЦ-МФО и Na-KMЦ-КФМТР-30, подвергнутые термообработке при 200°C, полностью теряют способность, растворяясь в воде, в то время как аналогично обработанная пленка Na-KMЦ-МФОл еще частично сохраняет способность растворяться в воде (на 40%). Это, в основном, зависит от количества ионных связей, которые образуются при смешении двух взаимодействующих компонентов. В пленках Na-KMЦ-МФО и Na-KMЦ-КФМТР-30 концентрация межцепных ионных связей выше, чем в пленке Na-KMЦ-МФОл. Чем выше концентрация ионных связей в исходных пленках, тем, соответственно, ниже растворимость термообработанных пленок ПК. Вышеизложенные данные показывают, что термическая обработка пленок

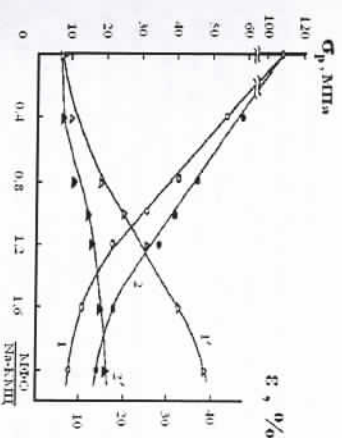


Рис.3.5. Зависимости разрушающего напряжения σ_p (1, 2) и относительного удлинения ε (1', 2') пленок ПК от соотношения КМЦ-МФОл (1, 1') и КМЦ-МФОт (2, 2'), при 25°C.

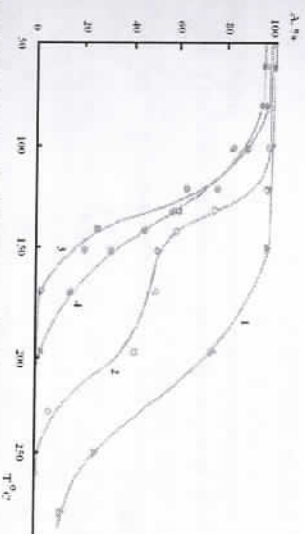


Рис.3.6. Растворимость (А, %) термообработанных пленок Na-KMЦ (1) и ПК эквивалентных соотношений, полученных в нейтральной среде от температуры (T°): 2 — КМЦ-МФОл, 3 — КМЦ-МФОт, 4 — КМЦ-КФМТР-30

ПК приводит к изменению природы межцепных связей — превращению ионных связей в амидные [148, 172].

Таким образом, при взаимодействии Na-KMЦ и МФО в нейтральных и слабощелочных средах, образуются водорастворимые поликомплексы, стабилизированные слабыми ионными связями.

3.3. Структура и механизм образования интерполимерных комплексов Na-KMЦ и МФО в кислых средах

В предыдущем разделе было показано образование водорастворимых поликомплексных композиций Na-KMЦ с мочевиноформальдегидными олигомерами в нейтральных и слабощелочных средах за счет

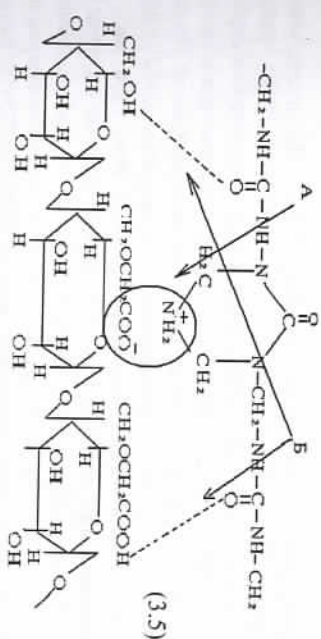
электростатических взаимодействий олигомера с Na-КМЦ. При понижении pH-среды растворов ПКК наблюдается выделение осадка, что говорит о полимеризации МФО, включенного в ПК [165]. При понижении pH раствора ПК до 2,5 наблюдается рост оптической плотности. Резкое повышение оптической плотности растворов ПК Na-КМЦ-МФО при pH=2,5 (табл.3.4) свидетельствует о том, что реакция поликонденсации завершается в течение 2,5 часов. Если понизить pH раствора МФО (без Na-КМЦ) до 2,5, наблюдается моментальное (в течение 5 минут) выпадение осадка (табл.3.5).

При титровании устойчивых растворов ПК кислотой (НС1) с понижением pH-среды растворов наблюдается образование мутности, что указывает на образование водонерастворимого ПК. Экспериментальные результаты измерения оптической плотности растворов смесей Na-КМЦ и МФО показывают, что, чем меньше pH раствора, тем быстрее идет реакция поликонденсации МФО (табл.3.5) и образование поликомплексного композита.

Таблица 3.5
Зависимость оптической плотности растворов МФО и смесей Na-КМЦ-МФО от эквивалентных соотношений при pH=2,5 от времени

Время, t	Оптическая плотность, D	
	МФО,	КМЦ-МФО
Мин. 2	1,208	0,229
3	1,810	0,230
4	2,650	0,233
5	3,251	0,235
15	-	0,250
30	-	0,850
Часы 1	-	1,505
2	-	2,601
3	-	3,245

Известно, что [162] в кислых средах Na-КМЦ находится преимущественно в протонированной форме и МФО удерживается в интерполимерном комплексе благодаря образующимся интерполимерным водородным связям; при этом происходит глубокое превращение структуры ПК в связи с разрушением подавляющей части ионных связей и возникновением интерполимерных водородных связей, которые можно представить по следующей схеме:



Разрушение подавляющей части ионных связей (А), возникновение системы интерполимерных водородных связей (В), стабилизирующих ПК в кислых средах, и протекание трехмерной поликонденсации МФО обуславливают нерастворимость получаемых продуктов.

Для подтверждения вышеприведенной структуры ПК и для установления изменения соотношения типов связей в зависимости от плотности заряда МФО применяли метод ИК-спектроскопии. Образцы поликомплекса готовили в виде пленок смешиванием растворов Na-КМЦ и МФО в эквивалентном соотношении компонентов при комнатной температуре и pH=2,5-3,0.

На рис.3.7 приведены ИК-спектры ПК на основе Na-КМЦ и МФО (кр.1), МФО и КФМТР-30 циклопентаностроения с содержанием триазиноновых циклов 15% (кр.2), 35% (кр.3) соответственно, полученных при pH=2,5 и при эквивалентных соотношениях исходных компонентов. Анализ ИК-спектров ИПК указывает на существенное изменение формы полос поглощения в области колебаний ν NH₂, ν OH, ν CO. В ИК-спектре ПК Na-КМЦ-МФО (рис.3.7, кр.1) по сравнению со спектром МФО наблюдается существенное изменение положения максимумов полос поглощения, их интенсивности и ширины. Так, в спектре ПК Na-КМЦ-МФО появляется полоса поглощения при 1730 см⁻¹, относящаяся к карбоксильным группам Na-КМЦ: уменьшается интенсивность полос поглощения карбоксилат-иона при 1600 см⁻¹ и 1410 см⁻¹ (δ COO⁻). В спектре МФО присутствуют полосы поглощения частотой 1550 см⁻¹ (амид-II) и 1650 см⁻¹ (амид-I), обусловленные деформационными колебаниями N-H [173]. При смешении Na-КМЦ и МФО, очевидно, происходит взаимодействие между карбоксильными группами Na-КМЦ и аминными группами МФО. Об этом свидетельствует сдвиг полосы поглощения при 1550, 1650 на 20-30 см⁻¹ в низкочастотную область ПК, полученного в кислой среде (pH=2-3).

Изменение строения образующихся на матрице Na-КМЦ мочевино-формальдегидных полимеров приводит к получению новых ПК со

специфическими свойствами и структурой. Действительно, в ИК-спектрах ПК Na-KMЦ-МФО и Na-KMЦ-КФМТР-30 наблюдаются увеличение и уширение интенсивности полос поглощения карбоксилат-аниона (COO^-) при 1600 и 1550 (амид-I), обусловленные присутствием этих групп, которые находятся в интерполимерной связи. Наряду с этим наблюдается появление интенсивности полос поглощения деформационного колебания карбоксилатаниона (COO^-) при 1420 см^{-1} , а также уменьшение в случае Na-KMЦ-МФО и исчезновение в случае Na-KMЦ-КФМТР-30 полосы поглощения неиницированной карбоксильной группы при 1720 см^{-1} . Наличие ионизованных групп и наблюдаемые изменения в ИК-спектрах Na-KMЦ-МФО и Na-KMЦ-КФМТР-30 указывают на образование ПК, стабилизированных, преимущественно, ионными связями. Таким образом, на основании проведенных ИК-спектроскопических исследований можно сделать вывод, что ПК карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами различного строения стабилизированы как ионными связями между карбоксилатанионами Na-KMЦ и аминогруппами полиоснования МФО, так и водородными связями карбоксильных групп Na-KMЦ с карбонильными группами МФО (схема 3.5). Всяма привлекательными для использования в качестве компонентов ПКК является такой дешевый полимер, как МФО. Он обычно нерастворим, поэтому единственным способом его включения в ПК является матричная конденсационная полимеризация исходного мономера, либо растворимых олигомера на специально подобранных макромолекулярных матрицах.

На рис.3.8 представлена схема процесса матричной поликонденсации мочевины и формальдегида в присутствии Na-KMЦ [174]. В исходном растворе матрицы (рис.3.8а), прежде всего, образуется гель, представляющий собой набухший в воде. Он состоит из образующегося в процессе матричной реакции ПКК Na-KMЦ-МФО и избытка Na-KMЦ (рис.3.8б). Со временем композит обогащается ПКГ, и при исчерпании свободной матрицы в реакционной системе остается только набухший в воде ПКГ (рис.3.8в). В результате дальнейшей поликонденсации формируется композит, состоящий в основном из ПКГ и МФО (рис.3.8г).

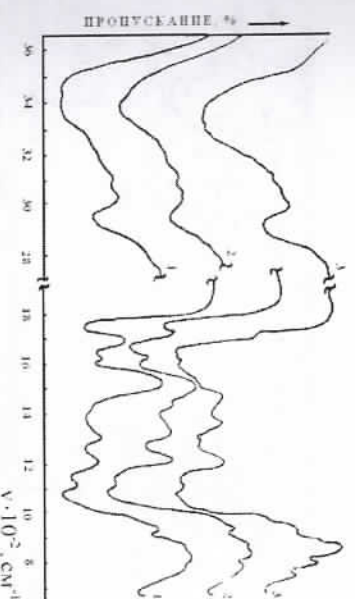


Рис.3.7. ИК-спектры пленок поликонденсированных композитов, толщиной 10-15 мкм, на основе КМЦ с МФО (1), МФО (2) и КФМТР-30 (3)

Состав конечного продукта матричной реакции зависит от того, на какой стадии остановлен процесс, т.е. от исходного соотношения матрицы и МФО в реакционной системе. Здесь же надо отметить, что строение цепей МФО, следовательно, и структура ПК зависит от pH реакционной среды.

Итак, варьируя состав реакционной среды и исходное соотношение МФО и матрицы, будет возможным получить разнообразные композиционные материалы из одних и тех же полимеров путем матричной полимеризации.

Композиты, состоящие из ИПК Na-KMЦ-МФО и избытка матрицы Na-KMЦ, представляют собой гидрогели, способные поглощать от 800 до 1000 объемов воды на один объем сухого композита.

Из анализа ИК-спектра образцов ПКК определили (с помощью калибровочного графика, см. рис.3.2) долю ионных и водородных связей в ПКК, в образовании которых участвуют ионизованные, неионизованные карбоксильные и гидроксильные группы Na-KMЦ (табл.3.6). Результаты вычислений показали (табл.3.6), что с увеличением количества триаминных фрагментов в цепи МФО и карбоксилатаниона (COO^-) в цепи Na-KMЦ нарастает электростатическое взаимодействие между макромолекулами Na-KMЦ и МФО, т.е. повышается доля ионных связей.

С целью выяснения вышеизложенных предполагаемых структур ПК и их композитов были проведены рентгенографические исследования образцов Na-KMЦ-МФО с различной структурой. Рентгеноструктурный анализ проводили на установке Дрон-2.0 с использованием характеристического излучения $\text{Cu-K}\alpha$ и Ni - фильтра в области углов $5^\circ\text{C} < 2\theta < 40^\circ$. Эксперимент проводили при температуре 25°C .

Таблица 3.6
Влияние количества триазиноновых циклов на
тип межцепных связей в ПК

№	ПК	Количество триазино- новых циклов	Количество взаимодействующих групп, %	
			$\text{COOH}+\text{CH}_2\text{OH}$	COO^+
1	Na-KМЦ-МФол	0	85	15
2	Na-KМЦ-МФот	15	75	25
3	Na-KМЦ-КФМТР-30	35	35	65

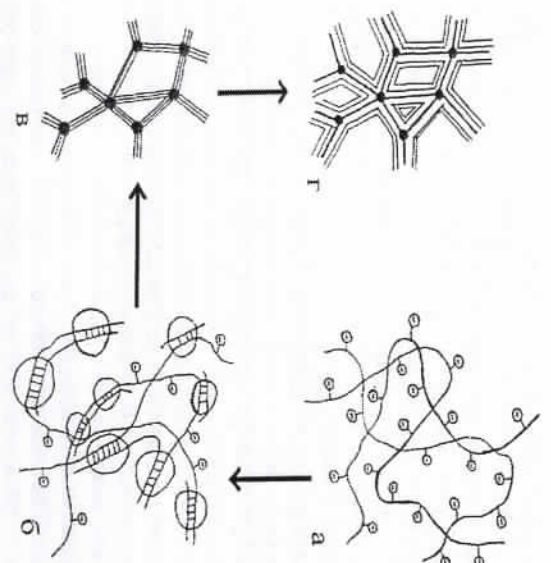


Рис.3.8. Схема формирования продуктов при матричной поликонденсации мочевины и формальдегида в присутствии Na-КМЦ: а – умеренно концентрированный раствор матрицы; б – гелеобразование (композит, включающий ИПК и избыток матрицы Na-КМЦ); в – ИПК Na-КМЦ-МФО в эквивалентном составе; г – композит, включающий ИПК и избыток МФО.

На рис.3.9. представлены дифрактограммы ПК, полученных на основе Na-KМЦ-МФОл для различных φ (φ – отношение массы МФО и массы Na-КМЦ в исходномольных соотношениях), откуда видно, что все изученные системы относятся к аморфно-кристаллическим полимерам. На дифрактограмме (рис.3.9) обнаруживается интенсивный рефлекс $2\theta = 20^\circ$ ($d=4,4 \text{ \AA}$), который возникает из-за наложения рефлексов (002 и 101), характерных для целлюлозы II [162]. Этот рефлекс Na-КМЦ отражает наличие выраженного ближнего порядка вдоль цепи жесткоцепного полимера. В дифрактограмме ПК Na-КМЦ-МФОл можно обнаружить значительно разупорядочение по сравнению с Na-КМЦ. По мере увеличения содержания МФОл и ПК наблюдается следующая закономерность (рис.3.9):

а) в поликомплексных композитах с увеличением содержания МФОл появляется дополнительный рефлекс в области $2\theta=21,95^\circ$ ($d=4,5 \text{ \AA}$), при сохранении слабого рефлекса при $2\theta=20,16^\circ$. Указанный рефлекс отвечает по своему положению рефлексу 002, так называемой целлюлозы II – характерной для мерсеризованной целлюлозы;

б) в ПК с увеличением содержания МФОл нарастает рефлекс с $20-25,0^\circ$ (рис.3.9). По-видимому, этот рефлекс отвечает микрофазе МФОл с очень малыми размерами кристаллитов ($\sim 100 \text{ \AA}$) и представляет собой группу сильных рефлексов МФОл [175]. Вследствие уширения отдельных рефлексов они сливаются в один, который мы регистрируем на дифрактограммах поликомплексного композита. Данный факт можно объяснить взаимодействием Na-КМЦ с МФО и он является типичным для смеси двух взаимодействующих компонентов.

В дифрактограммах ПК Na-КМЦ-МФО различной структуры отчетливо видно изменение интенсивности рефлексов 101 и 002 (рис.3.10). Если в дифрактограмме Na-KМЦ-МФОл эти рефлексы просматриваются явно, в случае Na-KМЦ-МФот наблюдается уменьшение интенсивности рефлекса 002 и одновременно нарастание рефлекса 101. В дифрактограмме поликомплексного композита Na-KМЦ-КФМТР-30 наблюдается наложение вышеприведенных рефлексов и в итоге образуется отчетливое аморфное гало.

Таким образом, рентгенографические исследования показывают, что изменение состава интерполимерного комплекса приводит к изменению структуры, которая зависит от строения и природы межцепных связей. Увеличение количества ионных связей или повышение числа триазиноновых циклических фрагментов в цепи МФО приводит к большому разупорядочению структуры образующегося ПК.

Из вышеизложенных результатов исследования следует, что при смешении растворов Na-КМЦ и МФО различной структуры образуются

поликомплексные композиты, стабилизированные ионными и водородными связями. Количество интерполимерных связей того или другого типа можно изменять в широких пределах, варьируя количество триазиновых циклов в цепи МФО. Изменение структуры и физико-механических свойств ИПК при варьировании триазиновых циклов будет рассматриваться в следующем разделе главы.

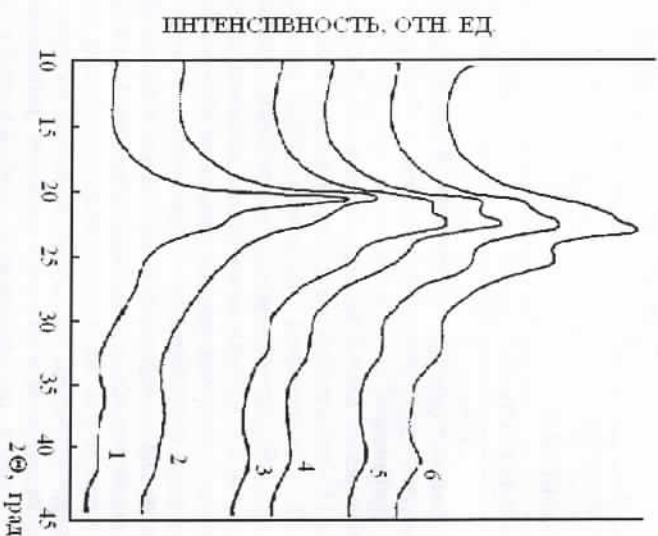


Рис.3.9. Рентгенографические дифрактограммы Н-КМЦ (1) и ПК при мольном соотношении МФО: Na-KMPC : 2-φ = 0,2; 3-φ = 0,8; 4-φ = 1; 5-φ = 1,4; 6-φ = 2.

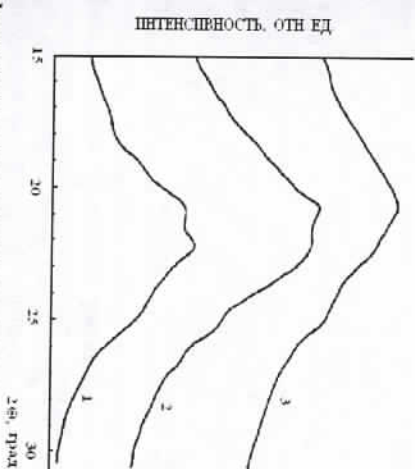


Рис.3.10. Дифрактограммы пленок поликомплексов эквивалентных соотношений Na-KMPC-MFO (1), Na-KMPC-MFO (2) и Na-KMPC-KMTR-30 (3), при температуре 25°C.

3.4. Физико-механические свойства интерполимерных комплексов на основе мочевино-формальдегидных олигомеров различной структуры

Несомненный интерес представляет исследование механических свойств пленок ПКК, так как эти свойства прямо связаны со структурой полимерного тела и возможностью их применения. Такое исследование представляет самостоятельную научную ценность и практическое значение, поскольку структуру поликомплексных композитов Na-KMPC-MFO можно варьировать, изменяя строение МФО, а механические свойства непосредственно зависят как от структуры исходных компонентов, так и от структуры ПКК, и в значительной степени определяют области возможного их использования в народном хозяйстве. В литературе исследования в данном направлении немногочисленны, а интерес к исследованию физико-механических свойств пленок ПКК Na-KMPC-MFO обусловлен возможностью получения новых композиционных материалов с заданными механическими свойствами и с их целенаправленным применением в качестве основ для мягких лекарственных форм в фармацевтике и в качестве структурообразователя почвы в сельском хозяйстве.

Для исследования физико-механических свойств и структуры образцы ПКК Na-KMPC-MFO получали в виде пленок из водных растворов путем испарения растворителя с последующей отливкой пленок до нейтральной среды ($\text{pH} > 5$). Механические свойства пленок

ПКК определили методом растяжения с постоянной скоростью движения нижнего зажима — 50 мм/мин на динамометре "Inston" (Англия) и на установке типа РМИ-60 (Россия) при комнатной температуре [149]. Образцы исследуемых плёнок готовили в виде лопаток с рабочим участком 5 x 50 мм и толщиной 0,07 мм. Измерение проводили в воздушно-сухом и равновесно-набухшем состоянии плёнок в водных средах. Испытаниям подвергали образцы, предварительно кондиционированные при определенной влажности воздуха либо выдержанные в течение нескольких дней в водных средах. Разрывное напряжение σ_r (МПа) при одноосном растяжении рассчитывали по формуле:

$$\sigma_r = \frac{P}{S_0} \quad (3.6)$$

где, P — разрывное усилие, действующее на образец;

S_0 — начальное поперечное сечение образца.

Относительное удлинение рассчитывали по формуле:

$$\varepsilon = \frac{l - l_0}{l_0} \cdot 100\% \quad (3.7)$$

где, l_0 и l — длины исходного и растянутого образцов, соответственно.

Начальный модуль упругости рассчитывали на начальных прямолинейных участках кривых растяжения по формуле:

$$E_0 = \frac{\sigma}{\varepsilon} \quad (3.8)$$

Типичные кривые одноосного растяжения пленок ПКК Na-KМЦ-МФО различной структуры приведены на рис.3.11, где по оси абсцисс отложена относительная деформация ε (%), а по оси ординат — напряжение σ (МПа), рассчитанное на начальное поперечное сечение образца. Из рис.3.11 видно, что пленки Na-KМЦ и ПКК имеют небольшие значения деформации и в основном состоят из упругой области. Из литературных данных известно [176], что эфиры целлюлозы, в том числе Na-KМЦ, в воздушно-сухом состоянии при комнатной температуре находятся в стеклообразном состоянии, что отражается в диаграмме одноосного растяжения (рис.3.11). Сравнения деформационно-прочностных кривых Na-KМЦ и ПКК показывают (рис.3.11а), что они однотипны, и это позволяет сделать вывод о том, что они находятся в одинаковом физическом состоянии, т.е. стеклообразном.

Диаграмма растяжений из-за небольших значений деформации не дает полной информации о структуре изучаемых объектов, если учесть, что они находятся в стеклообразном состоянии. Поэтому для оценки структуры пленок ПКК различной структуры и соотношений необходимо определить модуль упругости (рис. 3.12), так как последняя

характеристика определяется структурой и частотой межцепных макромолекулярных взаимодействий [162, 176, 177].

Известно [178], что любое взаимодействие на полимерную систему, приводящее к понижению кинетической гибкости макромолекул, вызывает повышение упругих свойств системы. С увеличением содержания МФО в ПКК Na-KМЦ-МФО до эквивалентного состава возрастает межмолекулярное взаимодействие между Na-KМЦ и МФО и понижается кинетическая гибкость макромолекул Na-KМЦ. Это выражается в усилении упругих свойств поликомплексных пленок, что и подтверждается ростом модуля упругости (рис.3.12). При дальнейшем увеличении в системе количества МФО, а значит объемной доли дисперсной фазы, модуль упругости уменьшается, что связано с понижением частоты межмолекулярных связей. Кроме того, уменьшение модуля упругости ПКК с избытком Na-KМЦ, либо МФО связано с образованием гетерогенных структур, что наглядно видно из электронно-микроскопических снимков (рис.3.13). Фибриллярная структура Na-KМЦ с введением МФО претерпевает изменения, сопровождающиеся образованием

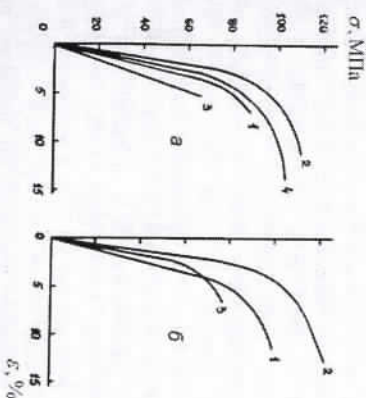


Рис.3.11. Деформационно-прочностные кривые пленок ПКК на основе Na-KМЦ-МФО при температуре 25°C в воздушно-сухом состоянии при соотношении компонентов КМЦ-МФО: 1-φ = 0,4; 2-φ = 0,8; 3-φ = 1,6 и Na-KМЦ а — МФО; б — МФО (15% триазиновых циклов)

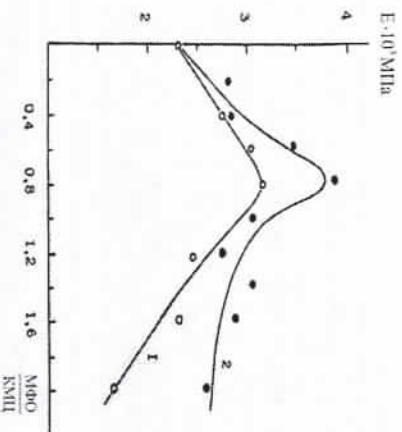


Рис. 3.12. Зависимость модуля упругости E пленок продуктов поликонденсации Na-КМЦ с МФОл (1) и МФОт (2) от соотношения компонентов, при 25°C.

протяженных клубкообразных структур, соответствующих продукту взаимодействия из нескольких десятков макромолекул. Клубкообразную структуру ПК можно объяснить сильной гидрофобизацией продукта взаимодействия Na-КМЦ из-за экранирования гидрофильных групп. В результате этого взаимодействия, образующиеся двойные тяжи комплекса сворачиваются в более компактное образование. Средний размер частиц зависит от типа сил между взаимодействующими компонентами, это видно из сравнения микротопографии пленок ПКК Na-КМЦ-МФОл и Na-КМЦ-МФОт эквивалентного состава, диаметр частиц которых увеличивается с повышением количества триазиноновых циклов в цепи МФО (рис. 3.14а, б). Увеличение количества триазиноновых фрагментов до 35% в исходном КФМТР-30 приводит к образованию гораздо более однородной структуры, показанной на рис. 3.14в. Это отражает значительно большее сродство Na-КМЦ и КФМТР-30 друг к другу, обусловленное интенсивным интерполимерным электростатическим взаимодействием, что указывает на более гомогенную структуру ПК. Дальнейшее увеличение содержания мочевино-формальдегидного олигомера в ПК приводит к образованию гетерогенной структуры, свидетельствующей об образовании двух фаз ПКК и МФО (рис. 3.13г).

Результаты изучения деформационно-прочностных свойств пленок ПКК показывают сложный характер изменения значения разрушающего напряжения σ_p с изменением соотношения взаимодействующих компонентов (рис. 3.15, кр.1). Первоначальное добавление МФОл в состав Na-КМЦ приводит к уменьшению механической прочности

пленок. При эквивалентном составе взаимодействующих компонентов наблюдается максимальное значение механической прочности. Дальнейшее увеличение содержания МФОл в пленках приводит к снижению разрушающегося напряжения.

Как известно [179], при образовании ПК происходит конформационное изменение макромолекул компонентов полимерных комплексов. По-видимому, при добавлении раствора МФОл к растворам Na-КМЦ происходит аналогичный процесс, т.е. сворачивание частиц поликомплекса, что приводит к уменьшению значения вязкости растворов Na-КМЦ-МФОл, которое и наблюдаем в эксперименте (рис. 3.16, кр.1). Если в растворах ПК присутствует избыточное количество Na-КМЦ, то пленки из таких растворов обладают гетерогенной надмолекулярной структурой, обусловленной тем, что частицы ПК образуют одну область, а непрореагировавшие макромолекулы Na-КМЦ — вторую, так как макромолекулы Na-КМЦ в условиях получения ПКК (рН=2-3) находятся в состоянии статического клубка [162, 180]. В результате образуются две области, первая из них насыщена частицами ПК, вторая — избыточным количеством клубков Na-КМЦ [184]. Полученные из таких растворов пленки имеют сравнительно меньшую механическую прочность (рис. 3.15, кр.1), что связано с наличием в пленках ПКК различных областей, в которых имеются различные типы взаимодействия между молекулами [176]: химические силы между атомами, действующие вдоль цепи, внутримолекулярные взаимодействия Na-КМЦ, а также ионные и водородные связи между макромолекулами Na-КМЦ и МФО, что приводит к крайней неоднородности распределения механических напряжений в этих областях. При эквивалентном соотношении взаимодействующих компонентов наблюдается максимальное значение механической прочности пленок ПК (рис. 3.15, кр.1) и минимальное значение вязкости растворов (рис. 4.16, кр.1). Изменение механической прочности такого характера наблюдалось при изучении полиэлектролитных комплексов на основе поликарбоновых кислот с тибкоцепными полиминами [181]. Это связано с образованием однородной надмолекулярной структуры ПКК, стабилизированной как ионными, так и водородными связями. В таких пленках механическое напряжение распределяется по объему ПК равномерно, что приводит к повышению разрушающегося напряжения.

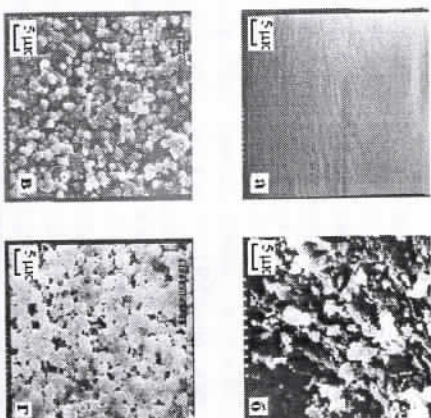


Рис.3.13. Электронно-микроскопические снимки поверхности пленок Na-KMPC (а), MFO (б, в виде порошка) и поликомплексов композитов при мольном соотношении MFO:Na-KMPC = 0,8:1 (в), 2:1 (г).

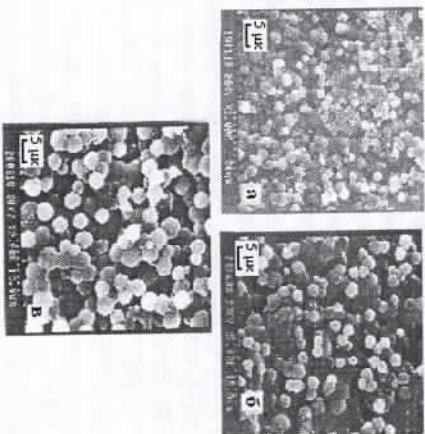


Рис.3.14. Электронно-микроскопические снимки поверхности пленок поликомплексных композитов эквивалентных составов, полученных при pH=2,5:

- а) Na-KMPC-MFO;
- б) Na-KMPC-MFO, 15% триазиновых циклов;
- в) Na-KMPC-MFO, 35% триазиновых циклов.

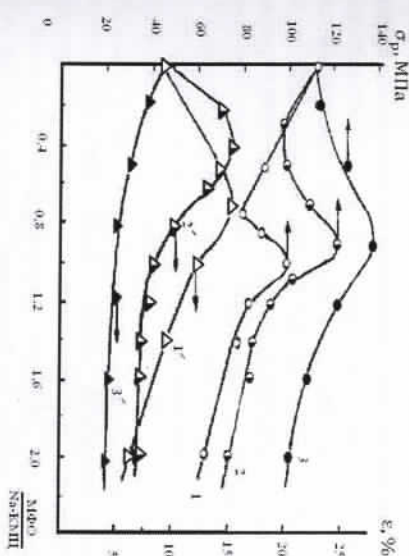


Рис.3.15. Зависимости разрушающего напряжения σ_r (1,2,3) и относительное удлинение при разрыве ϵ (1', 2', 3') от соотношения Na-KMPC с MFO (1 1'), MFO (2, 2') и KFMTR-30 (3, 3'), при температуре 25°C.

Дальнейшее увеличение доли MFO приводит к образованию гетерогенной структуры, состоящей из ПКК и избытка MFO. Как было сказано выше (см. стр.64), MFO в присутствии Na-KMPC в течение двух лет не протекает поликонденсация. Матрица Na-KMPC контролирует поликонденсацию MFO, поэтому избыток последней не образует самостоятельного продукта – конденсата, что отражается в некотором повышении вязкости (рис.3.16, кр.1). Образуются две области, первая из них, как было выше сказано, насыщена частицами ПК, а вторая – синтетическими макромолекулами MFO. Поэтому механическое напряжение распределяется неоднородно, что приводит к уменьшению разрушающегося напряжения.

Результаты исследования зависимости σ_r от строения MFO показали, что изменение структуры MFO в ПКК, т.е. увеличение содержания триазиновых циклов в цепи ПКК (рис.3.17, кр.2,3), которое находится в прямопропорциональной зависимости от концентрации циклов в цепи MFO (рис. 3.16, кр.1). Такая зависимость наблюдается и при сравнении значений вязкости ПКК Na-KMPC-MFO (0,16 Па с) и Na-KMPC-MFO (0,20 Па с) (рис. 3.16, кр.1,2), что, по-видимому, обусловлено усилением межмолекулярных взаимодействий [182,183] за счет триазиновых циклов в цепи MFO, вступающих в комплексобразование. Относительное удлинение при разрыве в зависимости от содержания MFO для пленок Na-KMPC-MFO и Na-KMPC-MFO выражается максимумом (рис.3.15, кр.1,2). Пленкам поликомплексных композитов Na-KMPC-ПК и MFO-ПК соответствуют

сравнительно меньшие значения относительной деформации при разрыве. Однозначно эти результаты в настоящее время объяснить невозможно, но можно предположить, что деформационные свойства полимеров определяются макромолекулярными связями (между частями ПКК). Известно [177], что пленка ПКК в исследуемой температурной области находится в стеклообразном состоянии, поэтому повышение деформационных свойств ПКК связано

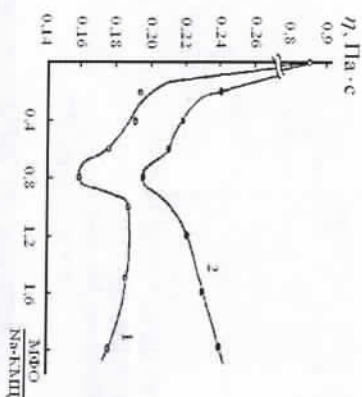


Рис.3.16. Зависимость изменения вязкости растворов ПК-МФО (1) и ПК-МФО (2) от соотношения взаимодействующих компонентов концентрацией $C_0 = 0,1$ осн.моль/л, при 25°C .

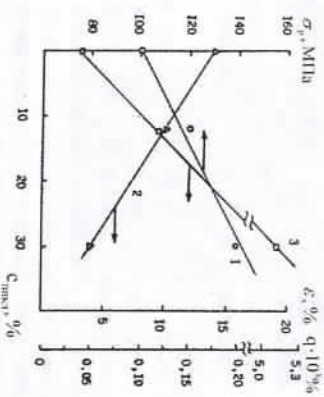


Рис.3.17. Изменение разрушающего напряжения σ_r (1), относительное удлинение ε (2) и степени набухания q (3) пленки ПК от содержания «С» триазиновых циклов.

с проявлением максимальных межмолекулярных взаимодействий (рис.3.15, кр.1,2). В образцах ПК-МФО уменьшение деформационных

свойств связано с образованием шитых областей, содержащих избыток МФО. При количестве триазиновых циклов 35% относительное удлинение при разрыве с увеличением частот шивков за счет интерполимерных ионных связей (рис.3.15, кр.3).

Таким образом, на основании вышеизложенных данных можно предположить, что деформационно-прочностные свойства интерполимерного комплекса зависят от природы и частоты межмолекулярных связей и от гетерогенности надмолекулярных структур.

Как известно [162, 163], с изменением pH-среды при комплекссообразовании меняется количество диссоциированных функциональных групп и природа связей между взаимодействующими компонентами. Поэтому нами было проведено исследование деформационно-прочностных свойств пленок, полученных при различных pH-средах. Исследования показали, что деформационно-прочностные свойства пленок эквивалентны составу, полученных при различных значениях pH среды согласно с вышеизложенными экспериментальными данными. Из рис.3.18 видно, что наиболее высокие деформационно-прочностные значения наблюдаются при pH=2,5. Известно [159], что при pH=2,5 образуется ПКК с максимальным количеством ионных и водородных связей. При дальнейшем повышении pH-среды при получении пленок ПКК деформационно-прочностные характеристики падают, что говорит об уменьшении сил межмолекулярных взаимодействий. Так как при высоких значениях pH происходит ионизация Na-KMЦ [162], вследствие чего разрываются водородные, а затем ионные связи, стабилизирующие ИТК. На это указывают и изменения значений вязкости растворов Na-KMЦ от pH-среды (рис.3.19), где вязкость раствора Na-KMЦ имеет максимум при pH от 6 до 9. При дальнейшем увеличении pH наблюдается эффект сворачивания клубка макромолекул Na-KMЦ за счет ослабления электростатических сил между одноименными зарядами.

Падение вязкости при подкислении раствора Na-KMЦ объясняется превращением солевой формы $-\text{COO}^--\text{Na}^+$ в малодиссоциированные карбоксильные группы $-\text{COOH}$, которые приводят к ассоциации за счет межцепных водородных связей и последующему осаждению полимера из раствора [162].

Изменение значения вязкости смесей растворов Na-KMЦ с МФО эквивалентного состава показывает на образование ПКК в пределе pH = 2-3, при дальнейшем повышении pH Na-KMЦ находится в диссоциированном состоянии (рис.3.19, кр.2).

Таким образом, выявлена взаимосвязь между строением МФО и структурой образующихся при их взаимодействии с Na-KMЦ ПКК, показана закономерность изменения природы связей, которая обусловлена появлением новых электростатических или водородных

связей между макромолекулами, обеспечивающих дополнительную устойчивость сетки мембран. При этом можно предположить, что ионные связи в большей мере определяют механическую прочность исследуемых систем, подобно работе [181].

3.5. Физико-химические свойства поликомплексных композитов Na-КМЦ и МФО в водных средах

Пленки ПКК являются хорошими материалами для приготовления полупроницаемых мембран с требуемой проницаемостью и селективностью. С изменением состава поликомплексных композитов или условий их получения в мембранах на их основе обнаруживается определенная корреляция в изменении набухаемости, диализных, ультрафильтрационных и механических свойств [1]. Способность набухать в водных средах — одно из основных свойств ПКК, которое зависит от природы исходных компонентов, степени завершенности реакции между ними и от структуры конечного продукта.

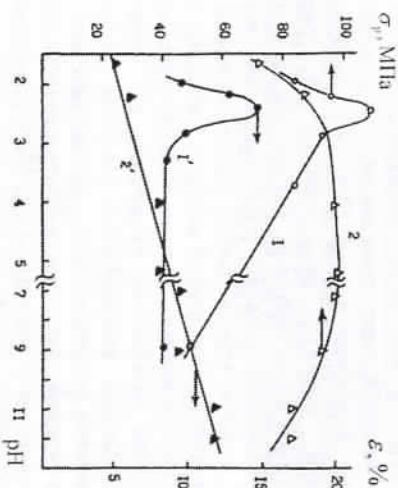


Рис. 3.18. Зависимость разрушающего напряжения при растяжении σ_p (1, 2) и относительного удлинения при разрыве ϵ (1', 2') пленок КМЦ (1, 1') и ПКК КМЦ-МФО (2, 2') от pH-среды получения пленок, при 25°C.

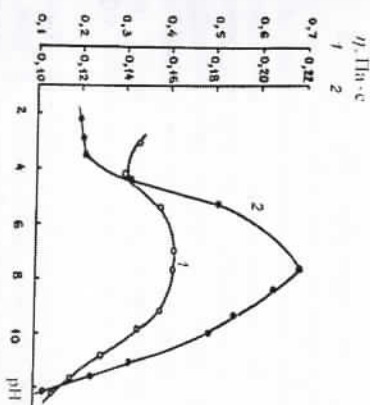


Рис. 3.19. Изменение вязкости водных растворов Na-КМЦ(1) и интерполимерного комплекса Na-КМЦ-МФО (2), от pH среды, при 25°C, концентрации растворов 0,015 основ. моль /л.

В настоящем параграфе изучены ультрафильтрационные и механические свойства, и набухаемость ПКК в водных средах. Эти исследования необходимы потому, что они непосредственно связаны со структурой ПКК и определяют их практическое применение в различных отраслях народного хозяйства и в медицине.

Известно [184], что водонабухающие свойства ПКК зависят от природы, типа связей и геометрического строения взаимодействующих компонентов. В связи с этим нами изучено одно из основных свойств ПКК — способность набухать в водных средах, которая существенно зависит от pH среды и соотношения компонентов. Эти исследования представляют большой интерес для ПКК Na-КМЦ-МФО различной структуры в связи с возможностью регулирования их геометрического строения и природой связей, не меняя химическую природу исходных компонентов. На рис. 3.20 представлена зависимость степени набухания ПКК в водных средах от соотношения компонентов. При эквимолярном соотношении взаимодействующих компонентов Na-КМЦ с МФО и МФО образцы имеют наименьшую степень набухания, а в избытке одного из компонентов (Na-КМЦ либо МФО) набухаемость повышается. Изменение степени набухания поликомплексных композитов на основе Na-КМЦ и МФО можно объяснить следующим образом. При эквимолярном соотношении, как было сказано выше, взаимодействие между макромолекулами наибольшее, т.е. между компонентами ПКК проникает полное связывание Na-КМЦ с МФО, стабилизированное как водородными, так и ионными связями, которые приводят к образованию максимальной густоты сетки. В этом случае наблюдается наименьшая степень набухания пленок Na-КМЦ и МФО (рис. 3.19). Присутствие свободных функциональных групп того или другого компонента при его

избытке приводит к повышению набухаемости плёнок. В случае избыточного содержания Na-КМЦ в плёнке ПКК увеличение значения степени набухания связано с наличием свободных карбоксильных групп (модель А) [184]. Интересен тот факт, что мочеино-формальдегидные смолы сами по себе не набухают, т.е. гидрофобны, но присутствие их в избыточном количестве в составе ПКК приводит к повышению набухаемости. По-видимому, это связано с избыточным содержанием гидрофильных функциональных групп МФО и с повышением осмотического давления в капиллярно-пористой структуре ПКК (см. рис.3.8).

Из рис. 3.20 (кр.2,3) видно, что чем больше триазиновых циклов в цепи МФО, тем больше набухаемость плёнок ПКК для всех соотношений Na-КМЦ и МФО (см. рис. 3.17). Это говорит о том, что набухающая способность этих образцов в большей мере определяется ионными связями. Как известно, полиэлектролитные комплексы, стабилизированные ионными связями, имеют большую степень набухаемости [184] с поликомплексами, стабилизированными водородными связями [185, 186], на основе поликарбоновых кислот. Подобные эффекты изменения степени набухаемости наблюдали для ПКК Na-КМЦ – МФО и Na-КМЦ-КФМТР-30, где с повышением количества ионных межцепных связей с 15 до 65% их набухаемость увеличивается в 100 раз (см. рис.3.17). Как было отмечено в предыдущем параграфе, с увеличением циклических фрагментов в цепи МФО идёт разупорядочение структур ПКК, что было подтверждено рентгенографическим методом. Таким образом, чем больше разупорядоченность структуры, тем больше набухаемость, чем больше густота сшивки, тем меньше степень набухаемости и больше механическая прочность и модуль упругости.

Для подтверждения этих предположений нами была изучена степень набухания ПКК при различных pH среды. Набухаемость плёнок ПК и ПКК определяли весовым методом. Для изучения набухания использовали плёнки прямоугольной формы, имеющие площадь 9 см² и толщиной 70-80 мкм. Образцы помещали в закрытые бюксы и заливали водными растворами с различными заданными значениями pH. Через определённые промежутки времени образец вынимали из раствора, промокали фильтровальной бумагой, помещали в заранее взвешенный бюкс и взвешивали. Степень набухания рассчитывали по формуле:

$$q = \frac{m - m_0}{m_0} \cdot 100\% \quad (3.9)$$

где, m_0 – масса сухого образца;
 m – масса набухшего образца.

Равновесную степень набухания рассчитывали после прекращения увеличения массы образца. Средние значения степени набухания определяли по результатам трёх-пяти опытов. Ошибка в определении не превышала 5-7%.

Из кривой зависимости степени набухания q от pH среды можно выделить 3 участка (рис.3.21), разделённых характерными переломками. На первом участке в интервале pH 1-4 ПКК, в

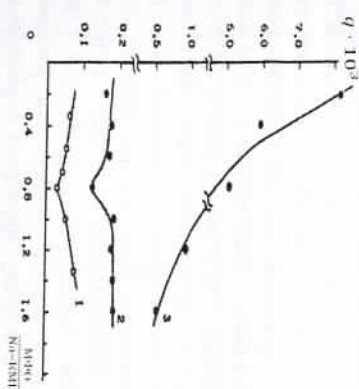


Рис.3.20. Кривые зависимости степени набухания q плёнок ПКК, полученных при pH=2,5 от соотношения Na-КМЦ и МФО(1), МФО(2) и КФМТР 30 (3), при 25°C.

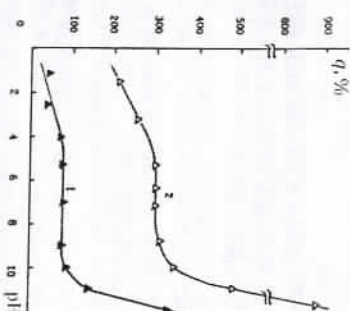


Рис.3.21. Зависимость степени набухания q от pH среды плёнок ПК, полученных при pH=2,5 Na-КМЦ-МФО(1) и Na-КМЦ-МФО(2).

полюсеном, стабилизирован водородными связями, где наблюдается минимальная набухаемость. По мере увеличения pH до 5 происходит разрушение межмолекулярных водородных связей, что приводит к повышению набухаемости плёнок поликомплексного композита. На

втором участке в области $pH=5-9$ количество ионных связей меняется сравнительно мало, вследствие чего набухаемость практически не меняется. На третьем участке при $pH>10$ происходит ионизация значительной части карбоксильных групп, включенных в систему межмолекулярных ионных связей, что приводит к резкому повышению набухаемости ИПТК.

Для полной характеристики водно-физических свойств ПЭК и определения масштаба практического применения исследовали ультрафильтрационные свойства их пленок. Проницаемость по воде изучали по скорости протекания воды через мембрану. Мембрану зажимали между шпифованными торцами двух камер, снабженных резиновыми прокладками, заполненных бистигматипированной водой. К одной из камер прислаивали постоянное давление воды, равное 2 кг/см^2 , созданное сильфоном. К другой камере вертикально прикрепляли калиброванную трубку для измерения объема воды, прошедшего через мембрану. Мембрану выдерживали под давлением в течение 1 часа для достижения равномерного тока воды. Коэффициент водопроницаемости рассчитывали по формуле:

где,
 V — объем протекающей воды см^3 ,
 S — площадь образца мембраны, см^2 ,
 t — время, с,
 p — приложенное давление, $\text{кг}/\text{см}^2$

где, d – толщина мембраны, см.

На рис.3.22. представлена зависимость коэффициента проницаемости «К» мембран ПК и их композитов на основе Na-KМД и МФО различной структуры при постоянном давлении $P=0,2\text{кг/см}^2$ от соотношения компонентов ф. Проницаемость по воде изучали по скорости протекания воды через мембрану, по методу, описанному в работе [1]. Как видно, «К» мембран с увеличением содержания МФО до эквивалентного состава уменьшается, дальнейший рост МФО приводит к возрастанию коэффициента проницаемости. Как известно [188]

водопроницаемость полимерных плёнок зависит от гидрофильности, плотности упаковки макромолекул и от числа межмакромолекулярных связей. Минимальное значение «К» при эквимольном составе Na-KМЦ и МФО связано с образованием наибольшего числа межмолекулярных водородных и ионных связей между реагирующими компонентами, которые приводят к повышению частоты сшивок в ПКК. Повышение коэффициента проницаемости мембран с изъёмом одного или другого компонента обусловлено разрыхлением и образованием гетерогенной пористой структуры.

Рис. 3.22. Изменения коэффициента водонепроницаемости К поликомплексных мембран в зависимости от соотношений МФО: Na-KМЦ мембраны с олигомерами МФОг (1) и МФОг (2).

Значительный вклад на значение коэффициента водопроницаемости оказывают избыточные гидрофильные функциональные группы Na-KMCl ($-\text{COO}^-$) и МФО ($\text{NH}_4^+, \text{NH}_2^+$). Значение коэффициента водопроницаемости «К» для плёнок ПКК Na-KMCl -МФО – линейно-разветвленной структурой выше по сравнению с плёнками ПКК с 15% триазиноновых инклов в цепи МФО. Причём, во всех вариантах ПКК эквивалентного состава имеет минимальное значение коэффициента проницаемости, что связано с повышением густоты сшивки. Используя данные ультрафильтрации, вычислены значения размеров пор мембран по уравнению Ферри [188]. Данные вычисления размеров пор мембран ПК и их компонентов представлены в табл.3.7. Из табл.3.7 видно, что действительно мембраны ПК Na-KMCl -МФО имеют меньшие размеры пор по сравнению с Na-KMCl -МФО и в эквивалентном соотношении однодействующих компонентов имеют минимальное значение, что

отражается в изменении коэффициента проницаемости в зависимости от содержания циклических фрагментов в цепи МФО и от состава ПКК.

Таблица 3.7
Значение размеров пор мембран ПК и ПКК

Ф	Радиус пор мембран, Г. А. °	
	Na-КМЦ-МФОл	Na-КМЦ-МФОт
0,2	233	63
0,4	190	38
0,8	145	36
1,0	182	39
1,4	185	57

Однако вычисленные значения размеров пор мембран ИПК не являются истинными потому, что мембраны находятся в воде в равновесно-набухшем состоянии. Поэтому пористую структуру мембран ПК и ПКК оценивали по величине суммарного объема пор W_0 и среднего радиуса пор R_0 , которые определили методом сорбции паров «инертной» жидкости «гептан» с использованием спиральных весов Мак-Бена. Сорбционные измерения ПК и ПКК на основе Na-КМЦ-МФО и составляющих компонентов проводили на высоковакуумной установке с ртутными затворами и кварцевыми весами Мак-Бена при остаточном давлении 10^{-4} - 10^{-5} тор при 25°C. Удлинение пружины контролировали с помощью катетометра КМ-6. Вычислялись удельная поверхность $S_{уд}$, суммарный объем пор W_0 и средний радиус пор R_0 плёнок поликомплексных композиций по методике, описанной в работе [150]. Значение объема пор W_0 рассчитывали, зная максимальное количество молей сорбированного вещества Q_{max} и молярный объем сорбата V . По методу БЭТ [189] определены значения удельной поверхности $S_{уд}$. Средний радиус пор (R_0) рассчитывали по уравнению:

$$R_0 = \frac{2W_0}{S_{уд}} \quad (3.12)$$

На рис. 3.23 и 3.24 приведены изотермы сорбции плёнок поликомплексных композиций в различных соотношениях Na-КМЦ-МФО. Видно, что все изотермы имеют S образную форму, т.е. изученные мембраны являются пористыми сорбентами. Рассчитанные значения удельной поверхности $S_{уд}$, суммарного объема пор W_0 и среднего радиуса пор R_0 приведены в табл.3.8. Образцы исходных компонентов МФО (МФОл и МФОт) заметно различаются по степени развитости капиллярно пористой системы (табл.3.8.). Если значения удельной поверхности для МФОт в два раза выше, чем МФОл, то суммарный объем пор ниже во столько же раз.

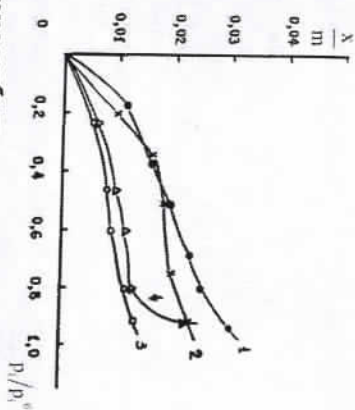


Рис.3.23. Изотермы сорбции паров гептана пленками Na-КМЦ (1), МФОл(2, в виде порошка) и их композиций при молярном соотношении МФОл: Na-КМЦ: 3 - Ф-0,4; 4 - Ф-0,8; при температуре 25°C.

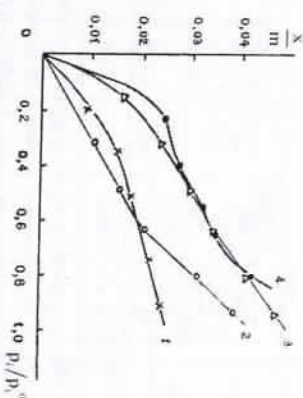


Рис.3.24. Изотермы сорбции паров гептана олигомером МФОт (1, в виде порошка) и пленками ПКК при молярном соотношении МФОт: Na-КМЦ: 2 - Ф-0,4; 3 - Ф-0,8; 4 - Ф-1,2; при температуре 25°C.

Уменьшение среднего значения радиуса пор в 3,5 раза для МФОт подтверждает предполагаемую в предыдущих параграфах структуру. Присутствие триазиноновых фрагментов в цепи МФОт приводит к увеличению концентрации межцепных связей и сшивки получаемого продукта, что и способствует понижению среднего радиуса пор (R_0). Такое отличие в поведении взаимодействующих компонентов, как было сказано выше, приводит к получению различных плёнок ПКК по основным показателям, таким, как структура, вязкость, механические, ультрафильтранционные свойства и по данным пористости.

Из полученных результатов можно сделать вывод, что с повышением гетерогенности в мембранах увеличивается средний радиус пор и коэффициент проницаемости.

Как известно [178], на значение механических характеристик большое влияние оказывает влага. Результаты деформационно-прочностных свойств воздушно-сухих пленок показали хорошую корреляцию механических свойств со структурой взаимодействующих компонентов и с природой межцепных связей, стабилизирующих ПКК. Поэтому необходимо было изучить, деформационно-прочностные свойства пленок ПКК в водных средах, так как эти исследования должны подтвердить вышесказанные зависимости свойств от их структуры. Кроме того, эти исследования необходимы для определения пределов практического применения в различных отраслях народного хозяйства.

Таблица 3.8
Удельная поверхность $S_{уд}$, суммарный объем пор W_0 и средний радиус пор R_0 мембран поликомплексных композиций

№	Состав	МФОл			МФОт		
		$S_{уд}$ 10^3 m^2/kg	W_0 10^3 m^3/kg	R_0 A^0	$S_{уд}$ 10^3 m^2/kg	W_0 10^3 m^3/kg	R_0 A^0
1	Na-КМЦ	35,33	0,0106	6,0	-	-	-
2	МФО	22,78	0,0163	14,3	43,52	0,00864	3,95
3	МФО: Na-КМЦ =0,4:1	16,16	0,0223	26,3	35,6	0,0105	5,89
4	МФО: Na-КМЦ =0,8:1	23,04	0,0162	14,06	55,5	0,0068	2,45
5	МФО: Na-КМЦ =1,2:1	-	-	-	51,7	0,00725	2,804

Результаты исследования деформационно-прочностных свойств и модуля упругости пленок ПК и ПКК в водных средах в зависимости от соотношения взаимодействующих компонентов (рис.3.25 и 3.26), аналогично результатам определения деформационно-прочностных свойств этих же образцов в воздушно-сухом состоянии (рис.3.15). Значение модуля упругости и разрушающее напряжение понижаются в порядке ~65 и ~20 раз соответственно, а относительное удлинение при разрыве пленок ПКК в водных средах повышается в два раза. Уменьшение модуля упругости и прочности пленок ПКК в водных средах, по-видимому, связано с экранированием функциональных групп взаимодействующих компонентов, приводящим к ослаблению межмолекулярных взаимодействий, что наблюдалось ранее в работах

[178, 182, 190]. Повышение относительной деформации при разрыве пленок ПКК в водных средах можно объяснить пластифицирующим действием воды [190, 191], приводящим к повышению подвижности макромолекул ПКК. Надо особо отметить, что поликомплекс эквимольного состава, как в сухом состоянии, так и в водных средах имеют сравнительно максимальное значение разрушающего напряжения и модуля упругости. Это говорит о том, что, как было отмечено в разделе 3.2.1 (стр.86), при эквимольном соотношении взаимодействующих компонентов образуется максимальное число ионных и водородных связей. В водной среде интенсивность межцепных ионных и водородных связей, как было отмечено в работе [178], ослабевает за счет экранирования функциональных групп взаимодействующих компонентов и за счет пластифицирующего действия воды.

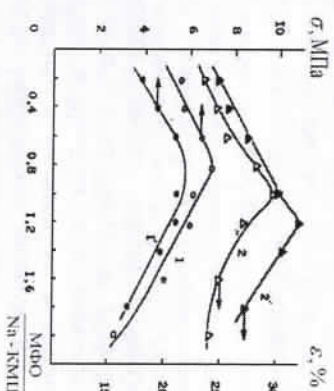


Рис.3.25. Зависимость разрушающего напряжения σ_r (1, 1') и относительного удлинения при разрыве ϵ (2, 2') пленок ПКК в равновесно-набухшем состоянии от соотношений Na-КМЦ: МФОл (1, 2) и Na-КМЦ: МФОт (1', 2'), при 25°C.

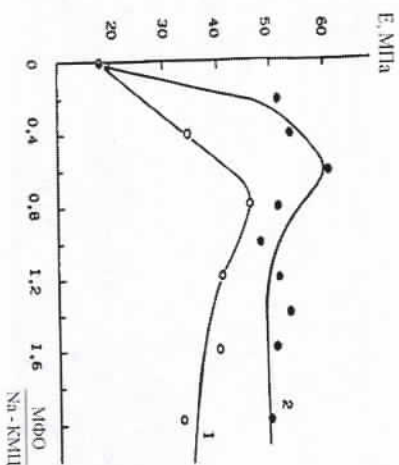


Рис. 3.26. Зависимость максимального модуля упругости E пленок ПКК в равновесно-набухом состоянии в воде от соотношения исходных компонентов Na-КМЦ-МФО (1) и Na-КМЦ-МФО (2), при 24°C .

* *

Из вышеказанного можно сделать заключение, что поликомплексные композиции на основе Na-КМЦ и МФО с повышенными прочностными свойствами можно получить из растворов компонентов, взятых при эквимолярном соотношении и при $\text{pH}=2,0-3,0$, а изменяя структуру взаимодействующих компонентов и условия проведения комплексобразования, можно существенно изменять строение и свойства образующихся продуктов. Это может служить одним из средств управления структурой и свойствами поликомплексных композиций Na-КМЦ и МФО. Варьируя строение МФО и соотношение взаимодействующих компонентов (количество ионных и водородных связей), можно управлять такими свойствами, как механическая прочность, модуль упругости, набухаемость, водопроницаемость и пористость полученных поликомплексных пленок ПКК дает право получения перспективных мембран на основе Na-КМЦ-МФО с заданными физико-механическими и технологическими характеристиками.

ГЛАВА IV. СТРУКТУРА И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПОЛИКОМПЛЕКСНЫХ КОМПОЗИТОВ

4.1. Физико-химические и технологические свойства поликомплексных композитов на базе Na-КМЦ и МФО

В настоящее время в качестве основ для масел и кремов применяют большое количество различных компонентов, которые являются носителями лекарственных препаратов. Носители лекарственных препаратов используемые в качестве основы отличаются друг от друга по источникам получения, химическому составу, физико-химическим свойствам и др. Кроме этих, большое внимание уделяется получению и разработке маселых основ с использованием крупнотоннажных, дешёвых, доступных, местных видов сырья.

При создании маселых композиций, обладающих заданными свойствами, мы остановились на применении разнообразных физических, коллоидно-химических, биологических экспериментов.

Для стандартизации и контроля качества основ и масел были использованы методы анализа, утверждённые в действующих нормативно-технических документах (Государственная фармакопия, приказы, инструктивные материалы и другие) [154, 155].

На основе поликомплексных композитов приготовлена основа для масел и других мягких лекарственных форм в трех составах:

1. Na-КМЦ (исходный).
2. Na-КМЦ-МФО
3. Na-КМЦ-МФО-глицерин.

Приготовленные образцы трёх составов после суточного хранения для структурирования упаковывались в стеклянные баночки ёмкостью 200-250 мл с навинчивающимися пластмассовыми крышками. Образцы хранили в прохладном, защищенном от света месте при температуре не выше $20-22^\circ\text{C}$.

При смешении растворов Na-КМЦ и МФО образуются поликомплексные стабилизированные за счёт электростатического взаимодействия, которые подтверждены ИК-спектроскопическими данными (рис. 4.1).

Анализ ИК-спектров Na-КМЦ и МФО показывает, что составляющие компоненты ПКК для мягких лекарственных форм являются полифункциональными. Присутствие в их макромолекулах ионов NH^+ (1290cm^{-1}), NH_2^+ ($1580-1600\text{cm}^{-1}$), (МФО); COO^- ($1590-1620\text{cm}^{-1}$, 1410cm^{-1}), (Na-КМЦ) функциональных групп придает этим полимерам характерные свойства полиэлектролитов. При смешении водных растворов Na-КМЦ и МФО образуются поликомплексные композиты

стабилизированные ионными связями между карбоксилатанионами Na-КМЦ и аминокгруппами МФО (рис.4.1, кр.1) [192].

Также определили физико-химические и технологические свойства поликомплексных композиций, которые приведены в таблице 4.1.

Таблица 4.1

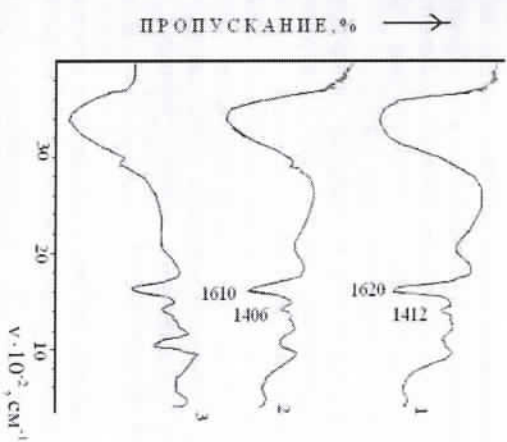
Физико-химические свойства ПКК Na-КМЦ и МФО

№	Состав	Внешний вид	Показатель pH (Норма 6,5-7,6)	Стабильность		Пленкообразование (мин.)	Срок хранения (в годах)
				При нагревании (40° ± 0,2°С)	При замораживании (-10° ± 0,2°С)		
1	Na-КМЦ	Желтоватая масса, имеющая своеобразный запах	7,2	Не стабилен	Не стабилен	8-10	0,5
2	Na-КМЦ-МФО	Беловатая масса, имеющая своеобразный запах	6,8	стабилен	стабилен	5-8	2,25
3	Na-КМЦ-МФО-глицерин	Беловатая масса, имеющая своеобразный запах	7,6	стабилен	стабилен	6-8	2,5

Экспериментальные данные показали (табл.4.1), что исходный компонент поликомплексного композиата Na-КМЦ не стабильный и срок годности составляет 0,5 года (объяснение будет в дальнейшем в тексте) который не соответствует требованию нормативно-технических документов. А поликомплексные композиции, полученные с помощью Na-КМЦ-МФО и Na-КМЦ-МФО-глицерин по своим качественным показателям и по агрегативной стабильности при высоких и низких температурах отвечают требованиям ГФ XI издания [154, 155].

Таким образом, наиболее устойчивой оказалась система Na-КМЦ-МФО-глицерин. Полученная основа бело-желтоватого цвета, своеобразным запахом, имеющая мазеобразную консистенцию, была подвергнута, в основном дальнейшему изучению.

Рис.4.1. ИК-спектры Na-КМЦ (1), Na-КМЦ-МФО (2) и Na-КМЦ-МФО-глицерин (3).



Изучены следующие физико-химические показатели: растворимость, термостабильность, pH среды, потери в массе при нагревании, микробиологическая чистота.

Поликомплексные основы были исследованы по физико-химическим показателям сразу после приготовления образцов.

В соответствии с указаниями фармакопей упаковки основ должна обеспечивать стабильность их в течение указанного срока годности.

Сроки и условия хранения основ и мазей должны строго соблюдаться. Перепады температуры, свет, влага оказывают неблагоприятные воздействия на качество основы. Банки для упаковки основы следует подбирать соответственно объему, чтобы при заполнении не оставалось пустого пространства.

Аналогом поликомплексной основы является Na-КМЦ (исходный компонент поликомплексного композиата) и гидрофобный вязелин (контроль). Однако недостатком известной основы является то, что вязелин привозится в основном из-за границы и в настоящее время промышленность испытывает дефицит в данной основе. Кроме этого из литературных данных известно [81], что жироподобные основы (вязелин, ланолин, масло растительное и другие) обладают рядом недостатков:

во-первых, при нанесении на кожу вазелин забивает поры, уменьшает испарение через потовые железы и в итоге нарушает газообмен, теплообмен, воздухообмен и влагообмен кожи;

во-вторых, вазелин не всасывается и не смыывается с кожи и белья; в-третьих, многократное использование вазелина вызывает аллергическое и сенсibilизирующее действие.

Из-за этих недостатков и, учитывая отрицательные стороны, даже некоторые зарубежные авторы [112] рекомендуют прекратить применение вазелина в медицине.

Сравнение данных рекомендуемой поликомплексной основы с вазелином показали, что поликомплексная основа по числовым показателям и физико-химическим свойствам близка к сравниваемой официальной гидрофобной основе, поэтому они могут быть взаимозаменяемы друг другом.

Таблица 4.2
Результаты анализа физико-химических и технологических свойств поликомплексных гелей На-КМЦ и МФО-глицерин

Номер серии	Дата анализа	Термостабильность при воздействии температуры и замораживания	pH водной вытяжки	Потери в массе (%)
011006	15.12.06	Стабильный	7,22	8,5
021006	18.12.06	Стабильный	7,15	8,2
031006	20.12.06	Стабильный	7,17	8,4
041006	22.12.06	Стабильный	7,25	8,3
051006	23.12.06	Стабильный	7,20	8,2

Характеристика предлагаемой поликомплексной основы На-КМЦ и МФО-глицерин и результаты исследований свойств основы в процессе хранения приведены в таблицах 4.2 и 4.3. Результаты анализа поликомплексной основы, полученные с помощью На-КМЦ и МФО приведенные в таблицах 4.2 и 4.3 показывают, что основа соответствует по показателям качества в установленный срок годности, составляющий 2 года.

Таблица 4.3
Результаты анализа физико-химических и технологических свойств поликомплексных гелей На-КМЦ и МФО-глицерин при хранении

Номер серии	Дата анализа	Термостабильность при воздействии температуры и замораживания	pH водной вытяжки	Потери в массе (%)	Срок хранения (годы)
010903	10.09.03	Стабильный	7,21	10,42	-
	12.03.04	Стабильный	7,25	9,45	0,5
	15.09.04	Стабильный	7,18	9,15	1,0
	11.03.05	Стабильный	7,15	9,11	1,5
	12.09.05	Стабильный	7,11	8,56	2,0
020903	10.12.05	Стабильный	7,20	9,05	2,5
	15.09.03	Стабильный	7,32	10,05	-
	17.03.04	Стабильный	7,35	10,24	0,5
	20.09.04	Стабильный	7,33	9,87	1,0
	16.03.05	Стабильный	7,30	9,64	1,5
030903	15.09.05	Стабильный	7,31	7,32	2,0
	12.12.05	Стабильный	7,31	7,87	2,5
	18.09.03	Стабильный	7,22	9,5	-
	19.03.04	Стабильный	7,25	9,2	0,5
	21.09.04	Стабильный	7,27	9,4	1,0
040903	18.03.05	Стабильный	7,25	9,3	1,5
	20.09.05	Стабильный	7,20	9,2	2,0
	15.12.05	Стабильный	7,21	9,6	2,5
	20.09.03	Стабильный	7,32	10,5	-
	20.03.04	Стабильный	7,35	11,07	0,5
050903	22.09.04	Стабильный	7,37	10,56	1,0
	19.03.05	Стабильный	7,35	10,68	1,5
	24.09.05	Стабильный	7,30	9,16	2,0
	18.12.05	Стабильный	7,33	10,08	2,5
	23.09.03	Стабильный	7,38	10,85	-
	25.03.04	Стабильный	7,40	10,31	0,5
	23.09.04	Стабильный	7,35	9,86	1,0
	25.03.05	Стабильный	7,30	9,64	1,5
	26.09.05	Стабильный	7,31	9,11	2,0
	20.12.05	Стабильный	7,34	9,05	2,5

Значения потери в массе при нагревании у поликомплексной основы На-КМЦ и МФО небольшие и составляют не более 12% по отношению к первоначальной.

Устойчивость гидрофильных основ лекарственных препаратов на её основе, в основном, определяется скоростью испарения растворителя, находящегося в составе мазевой основы. Скорость испарения растворителя показывает прочность связи между жидкой фазой и системой [74].

Потери воды при хранении основ и мазей зависят от физико-химической природы основы, ее структуры и т.д. Можно отметить, что высокая потеря воды гидрофильных основ может привести к нарушению концентрации лекарственного вещества. По нормативно-техническим данным потеря воды в массе при хранении основ и мазей должна быть не более 14% [74].

Определение потери в массе при влиянии температуры проводили по методике, описанной в работе [74]. При изучении всех потерь в массе при хранении основ и мазей, определяют путем периодического ее взвешивания. 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 течение определенного времени. Затем помещали в эксикатор для охлаждения на 50 минут и взвешивали.

На рис. 4.2 представлена кинетика зависимости потери массы под влиянием температуры поликомплексных основ, полученных с помощью натрийкарбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами. Из рис. 4.2 видно, что потеря массы для Na-KМЦ (кривая 1) и для поликомплексных основ Na-KМЦ-МФО (кривая 2), Na-KМЦ-МФО-глицерин (кривая 3) сначала увеличивается линейно. После 40 минутного нагрева потеря в массе не меняется. Максимальное значение потери в массе при нагревании для исходного Na-KМЦ составляет $\Delta m = 7,4\%$, а для поликомплекса Na-KМЦ-МФО и Na-KМЦ-МФО-глицерин составляет $\Delta m = 6,0\%$ и $\Delta m = 5,5\%$, соответственно.

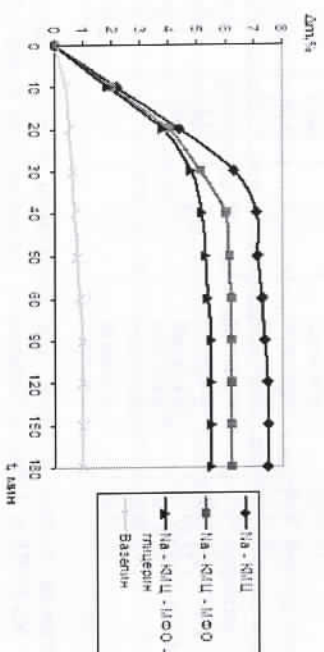


Рис. 4.2. Кинетика потери массы (Δm) в зависимости от времени (t) при влиянии температуры ($T=100^\circ\text{C}$):

Также были проведены опыты по изучению потери массы поликомплексных основ Na-KМЦ и МФО при хранении при периодическом взвешивании (рис. 4.3). Из рис. 4.3 видно, что кинетика потери массы увеличивается для поликомплексных основ (кривая 2, 3) и

его составляющего компонента (кривая 1) однообразно, максимальные потери в массе составляют для Na-KМЦ-МФО и Na-KМЦ-МФО-глицерин составляет $\Delta m = 11,0\%$ и $\Delta m = 9,0\%$ соответственно, а для исходного Na-KМЦ $\Delta m = 13,0\%$. Для сравнения полученных данных были проведены опыты по изучению потери в массе для вазелина при влиянии температуры и хранения, которые составляли одинаковые значения в пределах $\Delta m = 1,0\%$. Вышеизложенные экспериментальные данные находятся в хорошем согласии с результатами полученными методом термобариметрии (рис. 4.4).

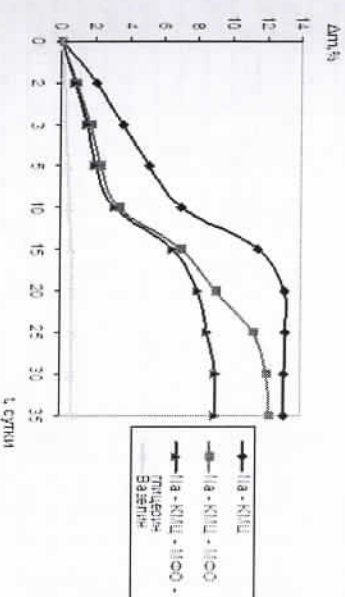


Рис. 4.3. Кинетика потери массы (Δm) в зависимости от времени (t) при хранении.

Исследования процесса термической деструкции поликомплексных компонентов Na-KМЦ-МФО проводили на приборе «Дериватограф» (Вентри) в интервале температур 20-600°C по стандартной методике [153], со скоростью линейного нагрева 10 град/мин. Измерения проводили в атмосфере воздуха. Вес образцов 80-100 мг [153]. Термический анализ поликомплексных основ регистрировали на дериватографе системы Паулик-Паулик-Эрдей, при чувствительности пьезоэлемента 7-300°C, ДТА-1/10, ДТТ-1/10 и ТТ-200 [153]. Запись проводили при атмосферных условиях с постоянным удалением газовой среды с помощью водоструйного насоса. Держателем служил корундовый тигель с диаметром 10 мм без крышки. В качестве эталона использовали Al_2O_3 .

На рис. 4.4 представлены дериватограммы Na-KМЦ (1), Na-KМЦ-МФО (2), Na-KМЦ-МФО-глицерин (3) и вазелин (4). На кривой наращения поликомплексных основ и его составляющих компонентов Na-KМЦ (1), Na-KМЦ-МФО (2), Na-KМЦ-МФО-глицерин (3) наблюдается эндотермического эффекта в области температур 88°C и

107°C, 88°C и 107°C, а также 83°C и 111°C, соответственно. А эндо-термический эффект для вазелина наблюдается в области температур 183°C и 280°C. На термограммах обнаруживаются эндоеффекты в области температур 30-110°C, связанные с удалением сорбированной воды (табл.4.4). Из таблицы 4.4 видно, что удаление сорбированной воды растет с увеличением температуры. При 88°C выделение сорбированной воды для поликомплексного компонента Na-КМЦ – МФО-глицерин составляет 19%. В тоже время для Na-КМЦ и ПКК Na-КМЦ-МФО при температуре 87 и 88°C составляет 27 и 22%, соответственно.

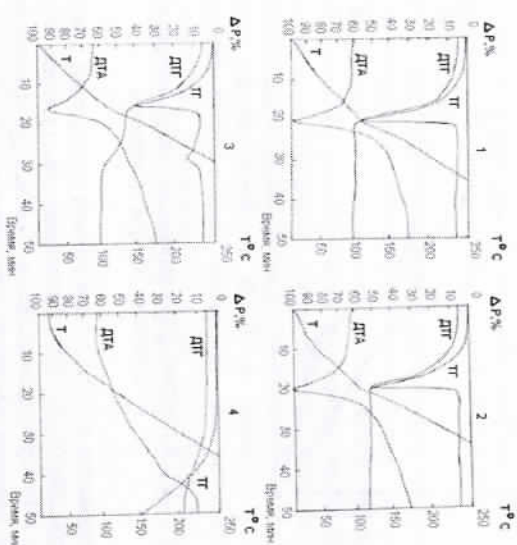


Рис.4.4. Дериватогаммы поликомплексных телей и исходных компонентов: 1 – исходный компонент Na-КМЦ; 2 – Na-КМЦ – МФО; 3 – Na-КМЦ – МФО – глицерин; 4 – вазелин.

Таблица 4.4
Кинетика потери масс в зависимости от температуры

Состав	ΔP, %			
	Na – КМЦ	Na – КМЦ – МФО	Na-КМЦ-МФО глицерин	Вазелин
30	2,7	1,2	0,9	0,37
35	3,6	3,0	1,5	0,41
40	4,5	4,0	2,2	0,46
45	5,9	6,0	3,7	0,50
50	7,8	7,5	4,5	0,55
55	9,1	9,5	6,8	0,60
60	10,9	11,0	8,2	0,65
65	12,5	14,2	11,0	8,25
70	15,5	15,5	14,8	0,74
75	18,3	17,1	16,2	0,78
80	25,2	19,7	17,1	0,83
85	26,0	21,5	18,1	0,88
90	37,0	35,7	24,4	0,92
95	48,1	50,0	29,2	0,97
100	55,6	51,0	34,3	1,05

Следует отметить, что потери в массе и удаление сорбированной воды в поликомплексных композициях проявляют одинаковый характер изменения.

Таким образом, поликомплексные композиции Na-КМЦ и МФО по свойствам устойчивости при хранении и при влиянии температуры отвечают требованию нормативно-технической документации.

4.2. Ингибирование деструкции Na-КМЦ и исследование срока годности поликомплексных композиций Na-КМЦ и МФО

Одной из задач современной фармации является изыскание нетоксичных веществ с заданными физико-химическими и фармакологическими свойствами [8, 51]. При выборе основ для мягких лекарственных препаратов учитываются ниже приведенные требования: но-терил, основа должна быть нейтральной, стабильной, совместимой с меликаментами, должна не оказывать раздражающего, дегидратирующего и обезжиривающего действия, легко удаляться водой. Во вторых, основа должна оказывать мягчительный эффект на кожу, чтобы резорбция лекарственных веществ через кожу проходила с нужной для каждого отдельного случая, скоростью. В-третьих, при выборе основы надо учитывать дешевизну, доступность, легкость

приготовления лекарственной формы и др. Всё это необходимо принимать во внимание при создании и внедрении в фармацевтическую практику новых основ [59, 60].

В отличие от традиционно использующихся основ для мазей и мягких лекарственных форм (от вазелина) основа, полученная с помощью Na-КМЦ и МФО, имеет большие преимущества: нейтральный pH, лекарственные вещества хорошо и равномерно распределяются в коллоидных растворах поликомплексных композиций (сера, фурацилин, борная кислота, гентамицин и др.), легко и безболезненно простым смытием водой удаляется с кожи и т.д. [162]. Хочется отметить, что главное отличие поликомплексных композиций Na-КМЦ и МФО, как основа для лекарственных препаратов, связано с их дешевой и доступностью, а также крупными объемами местного промышленного производства.

Одним из основных свойств основ, полученных с помощью Na-КМЦ и МФО, является стабильность при хранении. Под стабильностью подразумеваются не протокрасность при хранении, не изменчивость от воздействия бактерий, кислорода, влаги, температуры, не расслаиваемость, а также основы для мягких лекарственных форм должны обладать химической и физико-химической стабильностью [60]. Для этой цели изучали стабильность физико-химических свойств поликомплексных композиций, полученных с помощью Na-КМЦ и МФО методом капиллярной вискозиметрии. Для определения стабильности поликомплексных основ при температурах, отражающих региональные температурные колебания, изучали вискозиметрические свойства поликомплексов в температурном интервале 293 – 323 К. Приготовленные образцы для вискозиметрических исследований трех различных составов Na-КМЦ (исходный), Na-КМЦ-МФО, Na-КМЦ-МФО-глицерин после точного хранения для структурирования упаковывались в стеклинные баночки емкостью 200-250 мл с плотно навинчивающимися пластмассовыми крышками. Образцы для проведения вискозиметрических исследований хранили в термостатированных условиях при различной температуре ($T=293-323\text{ К}$). Вискозиметрические измерения при комнатной температуре ($T=293-295\text{ К}$) проводили методом измерения времени истечения растворов стандартного объема ($V=\text{const}$) через капилляр в зависимости от времени хранения в определенных термостатированных условиях. Экспериментальные данные показали, что с увеличением температуры хранения, срок стабильности, т.е. начало изменения вязкости Na-КМЦ и для поликомплексных композиций Na-КМЦ-МФО, Na-КМЦ-МФО-глицерин уменьшается, что связано с изменением плотности упаковки макромолекул ПКК при влиянии температуры [162]. Действительно, срок стабильности Na-КМЦ с увеличением температуры от 293 К до 323 К уменьшается (рис.4.5).

При хранении раствора Na-КМЦ при температуре $T=293\text{ К}$ начало изменений вискозиметрических свойств наблюдается через 0,5 года, в тоже время при температуре $T=323\text{ К}$ составляет 10 суток (рис.4.5) Аналогичные изменения наблюдаются для поликомплексных основ Na-КМЦ-МФО (рис.4.6), Na-КМЦ-МФО-глицерин (рис.4.7), но с другим характером изменений. Из рис.4.6 видно, для поликомплексных растворов Na-КМЦ-МФО при температуре $T=293\text{ К}$ стабильность продлится 2,25 года, а потом показывает постепенное уменьшение вязкости, что говорит о структурных изменениях в поликомплексе. С увеличением температуры хранения можно наблюдать уменьшение срока стабильности, что показывает начало вискозиметрических изменений при температуре $T=323\text{ К}$ который соответствует 0,1 года. Такой характер изменений вискозиметрических свойств наблюдается и для ПКК в составе Na-КМЦ-МФО-глицерин. Следует отметить, что в поликомплексах Na-КМЦ-МФО, Na-КМЦ-МФО-глицерин с увеличением температуры хранения наблюдается ускорение взаимодействия между составляющими компонентами поликомплексного композита, что даёт пик в определенных точках графика (рис.4.6 и 4.7, кр.3,4)

Из вискозиметрических данных поликомплексных основ и составленных компонентов, можно вывести срок годности, используемых основ для мазей и других мягких лекарственных форм, которые приведены в гистограмме (рис.4.8). Из гистограммы видно, что с увеличением температуры хранения, уменьшается срок годности поликомплексных основ для трех составов. При температуре $T=293\text{ К}$ срок стабильности Na-КМЦ составляет 0,5 года, а с добавлением – МФО, т.е. в поликомплексных композитах Na-КМЦ-МФО и Na-КМЦ-МФО-глицерин срок стабильности увеличивается почти в 4-6 раз.

Значение и роль основ в мягких лекарственных формах весьма важна и разнообразна, что подтверждено многочисленными исследованиями [60]. Основы обеспечивают необходимую массу мази, необходимую концентрацию лекарственных веществ, мягкую консистенцию и оказывают существенное влияние на стабильность мазей. Для определения срока стабильности ПК основ изучали кинетику вязкости Na-КМЦ и ПКК в составе Na-КМЦ-МФО и Na-КМЦ-МФО-глицерин полученные данные, которых представлены на рис.4.9. Из рис.4.9 видно, что вязкость Na-КМЦ до 0,5 года не меняется, далее можно наблюдать уменьшение вязкости, а потом остаётся постоянной.

Из литературных данных известно [162, 193], что основными факторами, влияющими на вязкость раствора Na-КМЦ являются степень полимеризации, концентрация раствора, температура а также деструкция при хранении. Уменьшение вязкости раствора Na-КМЦ при хранении, по-видимому, связано с деструкцией макромолекул Na-КМЦ. Изучение вязкости поликомплексных композиций состава Na-КМЦ-

МФО и Na-КМЦ-МФО-глицерин показывает, что стабильность сохраняется в течение 2,2 и 2,5 года, соответственно.

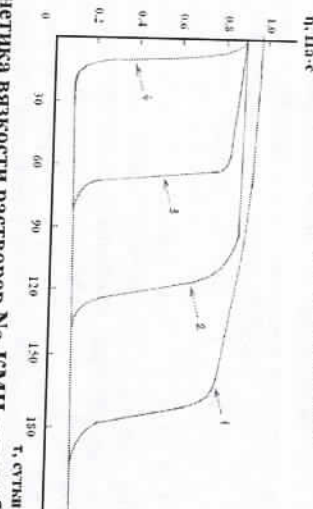


Рис.4.5. Кинетика вязкости растворов Na-КМЦ термообработанных при различной температуре: 1 – 293 К; 2 – 303 К; 3 – 313 К; 4 – 323 К

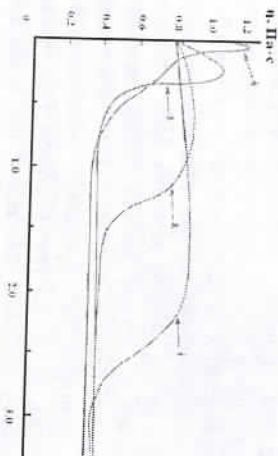


Рис.4.6. Кинетика вязкости растворов Na-КМЦ-МФО термообработанных при различной температуре: 1 – 293 К; 2 – 303 К; 3 – 313 К; 4 – 323 К

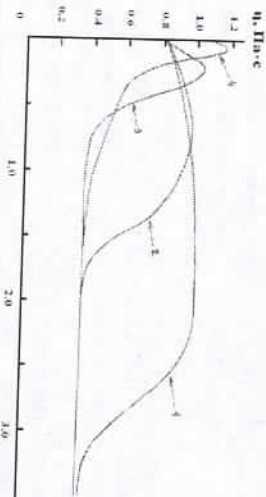


Рис.4.7. Кинетика вязкости растворов Na-КМЦ-МФО-глицерин термообработанных при различной температуре: 1 – 293 К; 2 – 303 К; 3 – 313 К; 4 – 323 К.

Срок стабильности, Т, в годах

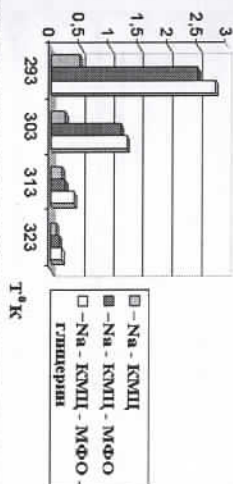


Рис.4.8. Гистограмма срока стабильности поликомплексных композиций, полученных с помощью Na-КМЦ-МФО

Из рис.4.9 видно, что значение вязкости раствора Na-КМЦ уменьшается на 8-10 раз по сравнению с растворами поликомплексных композиций Na-КМЦ-МФО и Na-КМЦ-МФО-глицерин. Вышеизложенные данные подтверждаются ИК-спектроскопическими данными свежеприготовленного Na-КМЦ и подвергнутый к деградации (рис.4.10). Из рис.4.10 видно, что интенсивность полосы поглощения 1150 см⁻¹ который относится к кислородному мостику уменьшается (рис.4.10, кр.2), по сравнению с интенсивностью свежеприготовленного Na-КМЦ (рис.4.10, кр.1). По-видимому, это связано с разрывом связи кислородного мостика, что приводит к уменьшению молекулярной массы Na-КМЦ. Литературные данные показывают [83, 194], что для стабильного хранения в раствор Na-КМЦ добавляют высокоэффективные консерванты как нипагин, нипазол, хлоррезол и др. Для изучения стабильности растворов Na-КМЦ с различными консервантами нами проведены вискозиметрические исследования с добавлением нипагина, нипазола и мочевино-формальдегидного олигомера (рис.4.11). Изучение кинетики вязкости растворов Na-КМЦ с различными консервантами показывают, что вязкость раствора Na-КМЦ с мочевиноформальдегидными олигомерами (рис.4.11, кр.1, С=10%) по стабильности не уступает вязкости растворов Na-КМЦ с нипагином (рис.4.11, кр.2) и нипазолом (рис.4.11, кр.3). Следовательно, предлагаемый МФО может быть использован для стабилизации физико-химических параметров растворов Na-КМЦ при хранении.

Следовательно, можно утверждать, что при хранении растворов Na-КМЦ падает вязкость за счет разрыва кислородного мостика, что приводит к уменьшению молекулярной массы Na-КМЦ. Для стабильного хранения растворов Na-КМЦ в качестве высокоэффективного консерванта наряду с нипагином, нипазолом можно использовать растворы мочевино-формальдегидного олигомера, которые ингибируют деградацию раствора Na-КМЦ. Показано, что срок стабильности поликомплекс-

ных композиций карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами как основы для мягких лекарственных форм увеличивается в 5 раз.

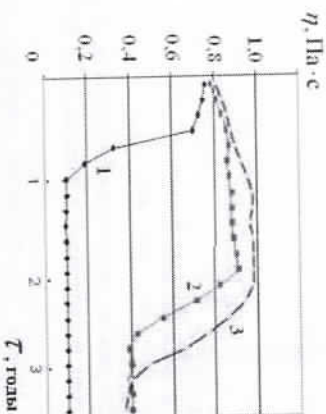


Рис.4.9. Изменение вязкости поликомплексов карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами в зависимости от времени: 1 – Na-КМЦ; 2 – Na-КМЦ-МФО; 3 – Na-КМЦ-МФО-глицерин

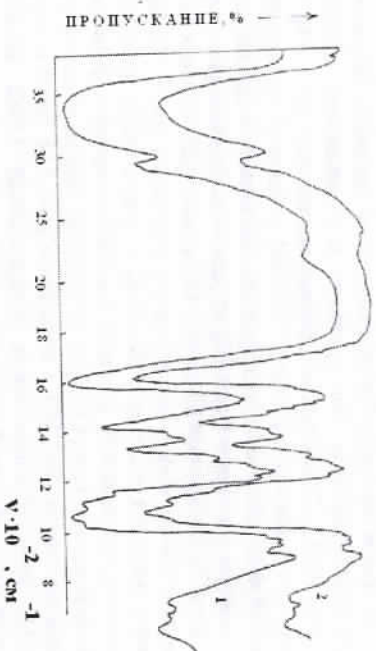


Рис.4.10. ИК-спектры свежеприготовленного (1) и подвергнутого к деградации Na-КМЦ (2).

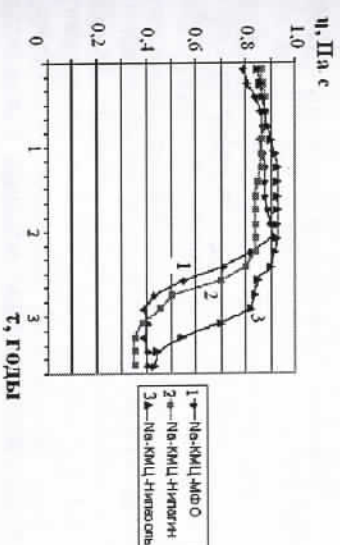


Рис.4.11. Изменение вязкости растворов натрий-карбоксиметилцеллюлозы с различными консервантами в зависимости от времени

Таким образом, срок годности предлагаемых основ Na-КМЦ-МФО и Na-КМЦ-МФО-глицерин при температуре 293 К составляет 2,5 и 2,8 года соответственно, что отвечает нормативно-технической документации.

4.3. Структурно-механические свойства поликомплексных композиций Na-КМЦ и МФО

Большую группу составляют продукты взаимодействий полимеров с олигомерами, называемые также поликомплексами (ПК) или поликомплексными композициями (ПКК). Они часто имеют все признаки индивидуальных веществ и характеризуются рядом уникальных свойств, отличных от свойств составляющих компонентов [195].

Изучение молекулярных комплексов позволяет установить роль межмолекулярных взаимодействий в возникновении особых свойств и организации особой структуры комплексов и связанных с ними физико-химических явлений. Большой интерес с этой точки зрения вызывают полимерные и олигомерные системы, где в результате самоорганизации макромолекул в процессе формирования поликомплексов образуются наноструктуры, а с другой стороны, полимеры представляют интерес как готовые матрицы носители нанообъектов для протекания синтеза макромолекул на их поверхностях [8, 196].

Изучение механизма такой матричной полимеризации открывает большие возможности для получения полимеров заданного строения. В некоем исследовании специфических особенностей кооперативного взаимодействия химически и структурно-комплементарных макромолекул различной природы интересными и перспективными являются межмолекулярные комплексы на основе Na-карбоксиметилцеллюлозы

(Na-KMЦ) и мочевино-формальдегидных олигомеров (МФО). Строение производного природного полисахарида целлюлозы — Na-KMЦ, наличие в его макромолекулах полирно-функциональных групп, обуславливающих интенсивные межмолекулярные взаимодействия, высокая степень ориентации этого жесткоцепного полимера определяют его способность проявлять свойства матричного носителя и комплексообразователя с мочевиноформальдегидными олигомерами.

Такие ПК и ПКК находят широкое применение в качестве основ для масел и мягких лекарственных форм в фармации [60, 74, 197].

В связи с этим представляет интерес изучение целого комплекса свойств ПК и ПКК, который обусловлен специфическими взаимодействиями в высокомолекулярных матрицах. В этом аспекте наиболее интересным явилось исследование структурно-механических свойств концентрированных растворов поликомплексов и поликомплексных композиций «Na-KMЦ и МФО», исследование поведения ПК и ПКК в условиях высоких напряжений сдвига, изучение влияния состава ПК и ПКК на процесс вязкого течения. Консистенция и нормальность ПКК на процесс вязкого течения. Консистенция и нормальность структурно-механических параметров основ обеспечивает оптимальную биологическую доступность лекарственных веществ, легкое, безболезненное нанесение мази на кожу, слизистые и др. [60]. Хотелось отметить, что составляющие компоненты ПК и ПКК являются крупнотоннажными, доступными и дешевыми полимерами местного происхождения.

Целью настоящего исследования являлась изучение реологических свойств концентрированных водных растворов ПК и ПКК на основе «Na-KMЦ-МФО» при варьировании соотношения компонентов, изучение изменения размеров структурных нано-образований ПК и ПКК при изменении состава и в процессе деструктурирования концентрированных растворов как основа для масел и мягких лекарственных форм.

Исследование реологических свойств концентрированных растворов ПК и ПКК проводили на ротационном вискозиметре «Реотест-2» в системе коаксиальных цилиндров в интервале напряжений 2-380 Па и скорости сдвига от 1,5 до 13·10³ с⁻¹ при различных температурах. По результатам реологических исследований определялся «вязкоэластичный объем» V* или среднестатистический размер кинетических единиц. Величина V* является качественной характеристикой, позволяющей оценить подвижность структурных элементов и их размеры. Вязкоэластичный объем V рассчитывали по формуле:

$$V = \{2K[E_w/R(1 - \eta - \eta_A) T]\} / \eta \quad (4.1)$$

где, K — константа Больцмана, R — универсальная газовая постоянная, T — абсолютная температура, A_г — предэкспонен-

циальный множитель, E_к — кажушаяся энергия активации определяемая из тангенса угла наклона зависимости $\lg \eta = f(T)$. Величиной A_г пренебрегают из-за очень маленького значения.

Поликомплексы и поликомплексные композиции являются, по существу, новыми полимерными материалами, хотя и получены в большинстве случаев из известных полимеров при простом смешении растворов взаимодействующих компонентов в общем растворителе. Это открывает новые пути рационального использования и можно рассматривать как способ модификации традиционных полимеров [192, 198, 199]. Несомненно, что процесс комплексообразования между полимерами приводит к изменению реологических свойств растворов исследуемых систем, поскольку именно реологические показатели иногда оказываются наиболее чувствительными к изменению параметров структуры полимеров.

Понимание механизма формирования сложных структурно-молекулярных образований поликомплексов и причин определяющих проявление ими специфического комплекса свойств требуют детального изучения реологического поведения концентрированных систем. Как известно Na-KMЦ является производным природного полисахарида целлюлозы. Свойства Na-KMЦ определяются сложным строением макромолекул целлюлозы, представляющих собой жесткие высокополимерные цепи, обладающие большой лиофильностью. Основными факторами, влияющими на вязкостные свойства Na-KMЦ, являются степень полимеризации, концентрация раствора, температура, природа растворителя и значения pH среды.

Хочется отметить, что Na-KMЦ является анонным производным целлюлозы, и при смешении растворов Na-KMЦ и МФО в определенных технологических условиях образуются поликомплексные гели, стабилизированные, в основном, за счет электростатического взаимодействия, которые подтверждены ИК-спектроскопическими данными, подробно приведенным в главе 2 (см. стр. 56) [200].

В работе изучены реологические свойства, функциональные зависимости $\lg \eta = f(\lg \tau)$, где η — динамическая вязкость системы, τ — напряжение сдвига. Графически указанная функция выражается кривой течения при различных температурах (298-343° K) и напряжениях сдвига до 380 Па. Также изучены кривые течения водных растворов Na-KMЦ и ее поликомплексных композиций с мочевиноформальдегидными олигомерами в соотношении компонентов (4:1) и (1:1).

Для исследования структурно-механических свойств растворов Na-KMЦ с помощью ротационного вискозиметра (сначала при увеличении, затем при уменьшении ротации) были получены реограммы, приведенные на рис. 4.12 и 4.13. Как видно из рис. 4.12 и 4.13 растворы Na-KMЦ проявляют тиксотропные свойства явно выраженную ано-

малого неньтоновского вязкого течения. С позиций современных представлений о растворах производных целлюлозы в различных растворителях, эти вещества образуют истинные растворы, в которых макромолекулы являются кинетически свободными. Однако, в случае неоднородности эфиров целлюлозы по степени этерификации Na-KМЦ, отдельные их фракции будут плохо растворимы. Это объясняется тем, что целлюлоза, из которой приготовлена Na-KМЦ, содержит как аморфные, так и кристаллические участки. Во время приготовления алкилцеллюлозы и ее последующей этерификации распределение заместителей вдоль целлюлозных цепей не всегда может быть однородным, поскольку внутреннее высоко кристаллические области реагируют медленнее, чем остальные [162]. Поэтому в растворе находится некоторое количество не молекулярно — диспергированной Na-KМЦ, т.е. агрегатов макромолекул ассоциированных друг с другом так же, как в ориентированных кристаллических участках исходной целлюлозы. Как известно [162], такие кристаллиты действуют как тепловые центры, захватывая относительно большое количество молекулярно растворенной Na-KМЦ и образуя с помощью электро-статических или Ван-дер-Ваальсовых сил трехмерную решетку. Из литературных данных известно [201], что тиксотропия растворов Na-KМЦ обуславливается влиянием тепловых центров. Когда система подвергается сдвигу, часть тепловых центров и их агрегаты с отделенными макромолекулами подвергаются разрушению. Эффективная вязкость уменьшается со временем, если скорость сдвига постоянна. Структурное разрушение тиксотропных растворов совершается в этих условиях в измеримое время. При снятии напряжения сдвига вновь возникает структура тиксотропного материала. При хранении растворов тепловые центры могут вновь агрегироваться (что и происходит на практике), при этом кажущаяся вязкость системы увеличивается. Как известно [162], в зависимости от структуры имеющейся системы время такой реверсии может изменяться от нескольких секунд до нескольких дней. Необходимо отметить, что такой тиксотропный эффект в этих условиях является функцией времени, поэтому для получения сравнимых результатов все условия опыта были стандартизованы. Как видно из рисунков (рис.4.12 и 4.13) на реограммах проявляется четкий «гистерезисный эффект», что также свидетельствует о тиксотропии. Концентрированные растворы исследуемой Na-KМЦ, как и растворы многих других высокополимерных соединений, являются неньтоновскими жидкостями, т.е. в таких растворах скорость сдвига не находится в прямой пропорциональной зависимости от напряжения сдвига. Процесс комплекссообразования макромолекул Na-KМЦ с мочевино-формальдегидными олигомерами приводит к существенным изменениям структуры полимерной матрицы полисахаридов, что приводит

соответственно, к изменению реологических свойств системы водных растворов (рис.4.14 и 4.15). Для эквивалентированных растворов ПКК вязкостные параметры и величины критических напряжений сдвига существенно уменьшаются. Причем для систем ПК Na-KМЦ с МФО с соотношением компонентов 1:1 эти параметры уменьшаются в большей степени, чем для систем с соотношением 4:1. Эти системы ведут себя в большей степени как обычные псевдопластики. Исследуемые полимерные комплексы получены путем смешения готовых взаимодействующих компонентов в общем растворителе (вода). И в результате образуются так называемые комплексы смешения. При этом, поскольку вторым компонентом системы является олигомер (значительно менее низкомолекулярный компонент комплекса). При смешении Na-KМЦ — жестко-цепного высокоориентированного полимера с олигомером образуются высокоориентированные полимерные комплексы, в которых высокомолекулярная матрица «контролирует» организацию полимерных ассоциирующихся систем и их комплиментарность. Важной чертой систем «матрица-олигомер» является способность к самоорганизации [202], которая выражается в нестатистическом распределении цепочек олигомера между матрицами, стремлении коротких цепей по возможности более плотно упаковываться вдоль длинной макромолекулы матрицы. Это ведет к тому, что в предельном случае матрица будет полностью занята.

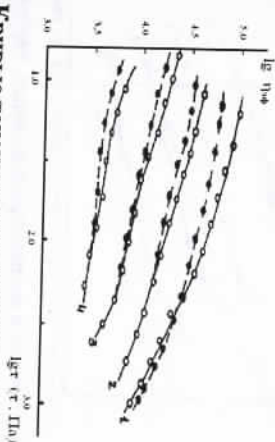


Рис.4.12. Кривые течения водных растворов Na-KМЦ при различных температурах: 1 — 298; 2 — 313; 3 — 328; 4 — 343 К (пунктирные линии — гистерезисные отклонения вязкости)

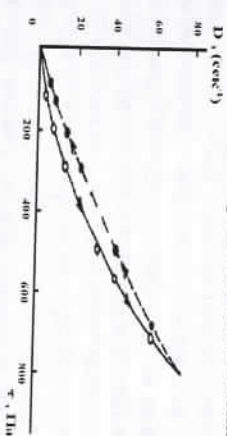


Рис.4.13. Реограмма концентрированного раствора Na-KМЦ

Этот эффект по всей видимости определяет различие в реологическом поведении систем ПКК с соотношением компонентов (1:1) и (4:1). Как показывают результаты, поликомплексные компоненты обладают новыми свойствами, отличные от свойств составляющих компонентов (рис 4.14 и 4.15). Так для ПКК, исследованные в работе, тиксотропные свойства практически вырождаются при одновременном заметном снижении вязкостных характеристик (рис 4.16).

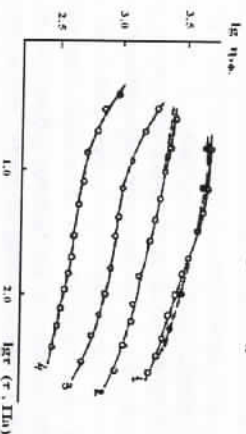


Рис.4.14. Кривые течения концентрированных систем ПКК Na-KMPC с МФО (1:1) при различных температурах: 1 – 298; 2 – 313; 3 – 328; 4 – 343 К (пунктирные линии – гистерезисные отклонения вязкости)

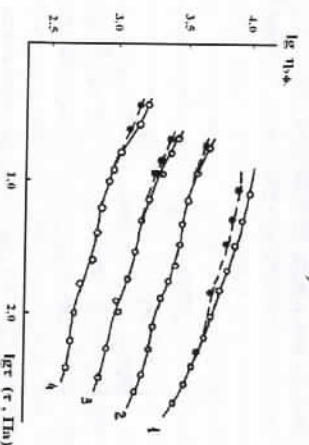


Рис.4.15. Кривые течения концентрированных систем ПКК Na-KMPC с МФО (4:1) при различных температурах: 1 – 298; 2 – 313; 3 – 328; 4 – 343 К (пунктирные линии – гистерезисные отклонения вязкости)

Na-KMPC более структурированы, имеют более высокие вязкостные характеристики, величины критических напряжений сдвига, величины энергии активации вязкого течения $\Delta E_a = 55,7$ кДж/моль. Температурная зависимость вязкости для систем ПКК в диапазоне температур (298-343 К) для исследованных соотношений компонентов описывается также уравнением Аррениуса-Френкеля: $\eta = A \cdot e^{\frac{\Delta E_a}{RT}}$, где ΔE_a – кажущаяся энергия активации вязкого течения (рис.4.16). Значение величин кажущейся энергии активации вязкого течения для ПКК, являющийся

мерой интенсивности межмолекулярного взаимодействия макромолекул в растворах, иначе говоря, косвенной характеристикой прочности структуры в растворах, составляет для ПКК Na-KMPC с мочевино-формальдегидными олигомерами с соотношением компонентов (1:1) $\Delta E_a = 43,13$ кДж/моль, а для комплекса (4:1) $\Delta E_a = 45,96$ кДж/моль. Комплексобразование Na-KMPC, содержащего функциональные группы – карбоксилат-анионы, гидроксильные и др. с мочевино-формальдегидными олигомерами приводит к созданию полимерных ассоциирующих систем, в которых интенсивность межмолекулярного взаимодействия существенно ниже, чем в растворах Na-KMPC, вследствие чего прочность структур заметно снижается, а также уменьшается вязкостные характеристики. Структура поликомплекса непосредственно связана с химической природой полимерных компонентов, определяет вырождение тиксотропных свойств у ПКК, вследствие поверхностного экранирования макромолекул и молекулярных ассоциатов Na-KMPC олигомерными организованными упаковками и последовательностями на полимерных матрицах.

Взаимодействие химически и структурно-комплементарных макромолекул носит кооперативный характер. При этом образуются линейная (одномерная) последовательность однотипных межцепных связей, характерная для кооперативных систем простейшего типа.

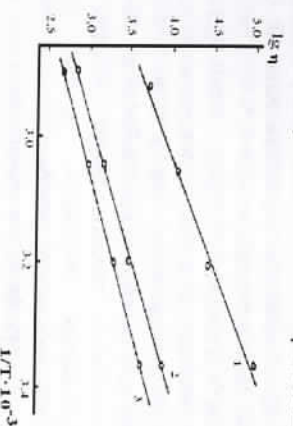


Рис.4.16. Зависимость $\lg \eta$ от $1/T$ концентрированных растворов Na-KMPC (1) и поликомплексных гелей Na-KMPC-МФО с соотношением компонентов 4:1 (2) и 1:1 (3).

По-видимому, возможно образование общей кооперативной системы одновременно двух или более типов связей, например ионных и водородных. Из-за кооперативного характера связей между различными полимерными цепями в комплексе процессы их образования и разрушения происходят в определенных интервалах внешних условий (например, в деформационных). Это связано с тем, что для разрушения (образования) межполимерного комплекса необходим одновременный разрыв (возникновение) большого числа связей, каждая из которых

может быть слабой (с малой энергией) для взаимодействия полимер-полимер (олигомер), характерно наличие двух типов равновесия как на макромолекулярном уровне, так и внутри частиц комплекса, что обуславливает временную зависимость образования поликомплекса и медленную перестройку внутримолекулярной и надмолекулярной структуры [202]. Большие напряжения сдвига приводят к коренным изменениям в исходной структуре ПКК. Каждому напряжению отвечает определенная начальная структура материала, и элементарный акт течения состоит в перескоке сегментов цепи из нового исходного состояния в активированное. Как видно из кривых течения (рис.4.12-4.15), высокие напряжения приводят к существенным изменениям вязкостных свойств, и соответственно, структуры поликомплексных систем.

4.4. Оценка структурных элементов по результатам реологических исследований

По результатам реологических исследований были оценены структурные параметры величины «вязкостных объемов» V и средне-статистических размеров кинетических единиц [202]. Величины V , являющиеся качественной характеристикой, позволяющие оценить подвижность структурных элементов и их размеры, для водных систем ПКК Na-KMЦ с мочевино-формальдегидными олигомерами и для растворов Na-KMЦ приведены в таблице 4.5.

Величины V , являющиеся мерой оценки размеров и подвижности структурных элементов, а также потерянные размеры структурных элементов (D) для растворов Na-KMЦ имеют несколько меньшие значения, чем для растворов комплексных систем. Такое увеличение размеров ассоциатов свидетельствует о действительности факта комплекссообразования анионного производного целлюлозы с поликатионными мочевино-формальдегидными олигомерами. Как показывают результаты (табл.4.5), с увеличением температуры происходит увеличение V для растворов Na-KMЦ и ПКК, что объясняется разворачиванием макромолекул и облегчением межмолекулярных взаимодействий, в результате которых размеры ассоциатов ПКК возрастают. При возрастании напряжений сдвига до высоких величин происходит постепенное разрушение структурных ассоциатов надмолекулярного порядка и соответственно, ассоциатов ПКК. При малых напряжениях сдвига (до 10 Па) размеры структурных ассоциатов ПКК превосходят размеры структурных ассоциатов Na-KMЦ, при больших же напряжениях сдвига (до 158,8 Па) величины разрушенных ассоциатов Na-KMЦ несколько превосходят по размерам разрушенные ассоциаты ПКК. Из чего можно предположить, что под действием

высоких сдвиговых напряжений разрушаются не только макромолекулярные ассоциаты ПКК, но и сами поликомплексы.

Таблица 4.5
Изменение V от температуры и напряжения сдвига (τ)
для растворов Na-KMЦ и ПКК

τ , Па	T , °К	Na-KMЦ		ПКК(1:1)		ПКК(4:1)	
		$V \cdot 10^{23} \text{ м}^3$	$D \cdot 10^{-9} \text{ м}$	$V \cdot 10^{23} \text{ м}^3$	$D \cdot 10^{-9} \text{ м}$	$V \cdot 10^{23} \text{ м}^3$	$D \cdot 10^{-9} \text{ м}$
10	298	927.2	210	1271	233.4	1340.6	237.5
	313	971.1	213	1328	237.0	1418.9	242
	328	1013.0	216.4	1399	240.9	1474.3	245
	343	1066.6	220.1	1464	245.0	1548.1	249
158.5	298	98.3	99.4	84.1	94.4	89.1	96.3
	313	102.4	100.8	87.4	95.6	93.4	97.8
	328	106.2	102.0	90.9	96.9	96.6	99.2
	343	110.5	103.4	95.2	98.4	98.5	99.5

Таким образом, комплексобразование производного природного полисахарида Na-KMЦ с синтетическими олигомерами позволяет регулировать размеры полимерных ассоциатов и их свойства. Это открывает новые пути рационального использования Na-KMЦ, и сам процесс комплексобразования можно рассматривать, как способ модификации традиционного полимера и регулирования его молекулярных размеров. Изучение молекулярных комплексов природного полимера позволяет установить роль межмолекулярных взаимодействий и возникновения особых свойств и структуры комплексов и связанных с ними физико-химических явлений.

4.5. Исследование обменных свойств мембран поликомплексных композитов

В последние годы все более широкое применение получили гидрофильные основы. Расширение области применения гидрофильных основ в качестве мазевых основ взамен пищевых жиров и других дефицитных вспомогательных веществ объясняется способностью их растворяться в воде или практически неограниченно смешиваться с ней. Это дает возможность введения в гидрофильные основы значительных количеств водных растворов лекарственных веществ, обеспечивая их высокую резорбцию из мазей [74]. Кроме этих большое внимание уделяется получению и разработке мазевых основ с использованием крупнотоннажных, дешевых и доступных местных видов сырья.

Поликомплекс и поликомплексные композиты являются продуктами взаимодействия двух полиэлектролитов, которые находят

всё широкое применение в качестве флокулянтов и реагентов при решении экологических задач [203], для создания разделительных мембран [1], биосовместимых полимерных материалов медицинского назначения [8, 204] и эффективных структурообразователей дисперсных систем, в частности почв и грунтов [196].

Поликомплексные композиты представляют собой новый тип полимерных соединений. Исследование структуры и физико-химических свойств ПКК важно для понимания механизма реакций между противоположно заряженными полиэлектролитами и создания конкретных структурных моделей продуктов таких реакций.

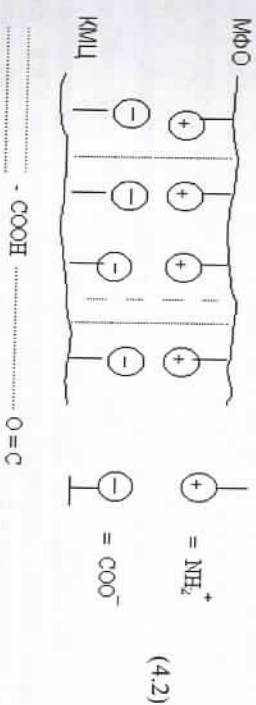
Одним из основных свойств поликомплексных композитов, полученной, с помощью Na-КМЦ и МФО является образование тонкой мембраны при нанесении на кожу.

Поэтому представляет интерес выяснение как влияет на обменные свойства при нанесении на кожу основ, полученных с помощью Na-КМЦ и МФО. Надо отметить, что полученная нами основа, при нанесении на кожу, через 7-10 минут образует тонкую мембрану. Влияние мембраны на обменные свойства кожи можно определить изучением размеров в ней. Для этого экспериментально определили водонабухаемость и водонепроницаемость пленок поликомплексных композитов, полученных с помощью Na-КМЦ и МФО. Водонабухаемость пленок ПКК определяли весовым методом. Для изучения набухания использовали мембраны прямоугольной формы, имеющие площадью 9 см^2 и толщину 70-80 мкм. Образцы помещали в закрытые бюксы и заливали водой и через определенные промежутки времени вынимали из раствора, промокали фильтровальной бумагой, помещали в заранее взвешенный бюкс и взвешивали. Равновесную степень набухания рассчитывали после прекращения увеличения массы образца. Средние значения степени набухания определяли по результатам трех-пяти опытов. Ошибка в определении не превышала 3-5%.

Известно [1], что водонабухающие свойства ПК и ПКК зависят от природы, типа связей и геометрического строения взаимодействующих компонентов. В связи с этим, нами изучено одно из основных свойств ПКК – способность набухать в водных средах, которая существенно зависит от pH-среды и соотношения компонентов. Эти исследования представляли большой интерес для ПКК Na-КМЦ-МФО различной структуры в связи с возможностью регулирования их геометрического строения и природы связей, не меняя химическую природу исходных компонентов.

Зависимость степени набухания ПКК в водных средах от соотношения компонентов представлена в таблице 4.6. При эквивалентном соотношении взаимодействующих компонентов Na-КМЦ с МФО (линейно-разветвленного строения) и МФО (с триазиноновыми

циклами) образцы имеют наименьшую степень набухания, а в избытке одного из компонентов (Na-КМЦ либо МФО) набухаемость повышается. Изменения степени набухания ПКК Na-КМЦ-МФО можно объяснить следующим образом.

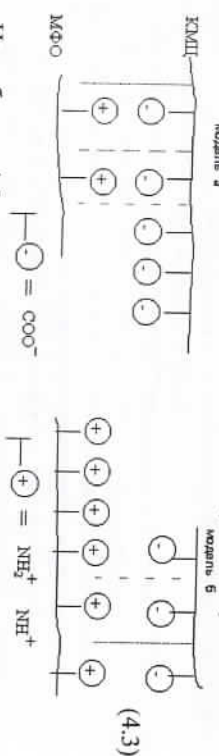


При эквивалентном соотношении компонентов взаимодействие между макромолекулами наибольшее, т.е. между компонентами поликомплекса происходит полное связывание Na-КМЦ с МФО, стабилизированное как водородными, так и ионными связями, которые приводят к образованию максимальной густоты сетки /см. модель 4.2/. В этом случае наблюдается наименьшая степень набухания мембран Na-КМЦ и МФО (табл. 4.6). Присутствие свободных функциональных групп того или другого компонента при его избытке приводит к повышению набухаемости мембран. В случае избыточного содержания Na-КМЦ в мембране ПКК увеличение значения степени набухания связано с наличием свободных карбоксильных групп (модель а) [184]. Интересен тот факт, что МФО сами по себе не набухают, т.е. гидрофобны, но присутствие их в избыточном количестве в составе ПКК приводит к повышению набухаемости.

Таблица 4.6
Набухаемость поликомплексных мембран от соотношения компонентов Na-КМЦ и МФО

МФО: Na-КМЦ	Набухаемость мембран в водных средах, %	
	Na-КМЦ – МФОл	Na-КМЦ – МФОт
0,2	100	210
0,4	80	170
0,6	70	160
0,8	30	120
1,0	50	155
1,2	72	190
1,4	90	200

Повидимому, это связано с избыточным содержанием гидрофильных функциональных групп МФО и с повышением осмотического давления в капиллярно-пористой структуре ПКК (модель 6):



Из таблицы 4.6 видно, что чем больше триазиноновых циклов в цепи МФО, тем больше набухаемость мембран ПКК для всех соотношений Na-KMЦ и МФО. Это говорит о том, что набухающая способность этих образцов в большей мере определяются ионными связями.

Как известно, полиэлектролитные комплексы, стабилизированные ионными связями, имеют большую степень набухаемости [1] по сравнению с поликомплексными, стабилизированными водородными связями на основе поликарбоновых кислот [185, 186]. Подобные эффекты изменения степени набухаемости наблюдали для поликомплексов Na-KMЦ-МФО и Na-KMЦ-МФО, где с повышением количества межцепных ионных связей увеличивается набухаемость в 2-4 раза. Как было отмечено, с увеличением циклических фрагментов в цепи МФО идет разупорядочивание структур ПКК, что было подтверждено рентгенографическим методом [205].

Таким образом, с увеличением густоты шивки уменьшается степень набухаемости и больше механическая прочность и модуль упругости поликомплексных основ, полученных с помощью Na-KMЦ и МФО [165, 206]. Аналогичные результаты наблюдались ранее в работах [1].

Водопроницаемость поликомплексных мембран по воде изучали по скорости протекания воды через мембрану. Мембрану зажимали между шифрованными торцами двух камер, снабженных резиновыми прокладками, заполненных бидистиллированной водой, к одной из камер прислаивали постоянное давление воды, равное $p=0,2 \text{ кг/см}^2$, созданное силфоном. К другой камере вертикально прикрепляли капиллярную трубку для измерения объема воды прошедшего через мембрану. Мембраны выдерживали под давлением в течение 1 часа для достижения равномерного тока воды. Величину удельной водопроницаемости (учитывающую толщину мембраны) определяли по формуле [1]:

$$K=Dd,$$

где D – коэффициент водопроницаемости; d – толщина мембраны.

Экспериментальные данные зависимости коэффициента водопроницаемости K от соотношения компонентов мембран ПК и их компонентов, полученных с помощью Na-KMЦ и МФО различной структуры представлены в таблице 4.7. Из таблицы 4.7 видно, что коэффициент водопроницаемости с увеличением содержания МФО до эквивалентного состава уменьшается, а дальнейший рост МФО приводит к возрастанию коэффициента водопроницаемости.

Таблица 4.7
Водопроницаемость поликомплексных мембран
от соотношения Na-KMЦ-МФО

МФО: Na-KMЦ	Водопроницаемость мембран ПК, $K \cdot 10^{-13} \text{ см}^3/\text{с} \cdot \text{г}$	
	Na-KMЦ – МФО л	Na-KMЦ – МФО т
0,2	2,00	0,80
0,4	1,40	0,40
0,6	1,00	0,35
0,8	0,90	0,25
1,0	0,95	0,30
1,2	1,10	0,44
1,4	1,35	0,90

Как известно [1, 188], водопроницаемость поликомплексных мембран зависит от гидрофильности, плотности упаковки макромолекул и от числа межмолекулярных связей. Минимальное значение «K» при эквивалентном составе Na-KMЦ и МФО связано с образованием минимального числа межмолекулярных водородных и ионных связей между реагирующими компонентами, которые приводят к повышению частоты шивок в ПК. Повышение коэффициента проницаемости мембран с избытком одного или другого компонента обусловлено разрыхлением и образованием гетерогенной пористой структуры. Значительный вклад на значение коэффициента водопроницаемости оказывают гидрофильные функциональные группы Na-KMЦ ($-\text{COO}^-$) и МФО ($-\text{NH}_2$, NH_2^+). Значение коэффициента водопроницаемости K для мембран ПК Na-KMЦ-МФО с линейно-разветвленной структурой выше по сравнению с мембранами ПК с 15% триазиноновых циклов в цепи МФО. Прием во всех вариантах ПК эквивалентного состава имеет минимальное значение коэффициента проницаемости, что связано с повышением густоты шивки.

4.6. Оценка размеров пор в поликомплексных мембранах Na-КМЦ и МФО

Используя данные ультрафильтрации, вычислены значения размеров пор мембран по уравнению Ферри [188]:

$$D = 2 \sqrt{\frac{8K}{Q}} \quad (4.4)$$

Где, K – водоприницаемость мембран; Q – водопроницаемость мембран.

Данные по вычислению размеров пор мембран поликомплексов и их композитов представлены в таблице 4.8.

Таблица 4.8
Размеры пор мембран ПК и ПКК в зависимости от соотношения Na-КМЦ и МФО

МФО:КМЦ	Размеры пор в мембранах $D^*, \text{Å}^0$	
	КМЦ – МФО л	КМЦ – МФО г
0,2	400	130
0,4	350	80
0,6	330	76
0,8	300	70
1,0	330	75
1,2	338	92
1,4	345	110

* – диаметр пор мембран поликомплексов.

Результаты экспериментальных данных показывают, что размеры пор мембран ($D=350-400 \text{ Å}$) по сравнению с размерами молекул воды ($D=3 \text{ Å}$) и молекул воздуха ($O_2, CO_2; D=5 \text{ Å}$) отличаются в 90-100 раз (рис.4.17).

Наблюдаемые экспериментальные изменения структуры поликомплексных мембран по мере увеличения в них содержания МФО можно особенно наглядно проследить методом электронной микроскопии (рис.4.18). Фибриллярная структура Na-КМЦ (рис.4.18 а) с введенным МФО (рис.4.18 б) претерпевает изменения, сопровождающиеся образованием протяженных клубкообразных – пористых структур, соответствующих продукту взаимодействия из нескольких десятков макромолекул (рис.4.18 в). Клубкообразную-пористую структуру ПК можно объяснить сильной гидрофобизацией продукта, взаимодействия Na-КМЦ с МФО и из-за экранирования гидрофильных групп. Эти клубкообразные сферические частицы имеют достаточно узкое распределение по размерам, и их диаметр колеблется в пределах от 200 до 500 Å (рис.4.18 в, модель). Дальнейшее увеличение содержания МФО в ПК приводит к образованию гетерогенной структуры, свидетельствующей об образовании двух фаз – поликомплекс и МФО (рис.4.18 г).

Таким образом, при применении поликомплексных композитов, как основа для мягких лекарственных препаратов, при нанесении их на кожу образуют тонкую мембрану. С изменением соотношения взаимодействующих компонентов можно регулировать свойства и размеры пор поликомплексных мембран. Образованная мембрана на поверхности кожи, при нанесении на кожу, никаких отрицательных влияний не оказывает, т.е. полностью сохраняет газообмен, воздухообмен, влагообмен и теплообмен кожи.

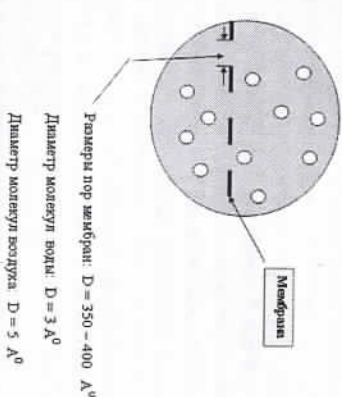


Рис. 4.17. Сравнение размеров пор мембран с молекулами воды и воздуха

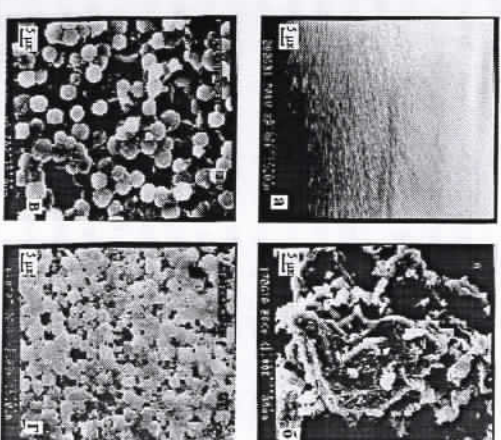


Рис. 4.18. Электронно-микроскопические снимки поверхности Na-КМЦ (а), МФО (б) и поликомплексных основ при мольном соотношении Na-КМЦ:МФО=2:1 (в), 1:2 (г).

В заключение можно сказать, что при смешении растворов Na-КМЦ и МФО образуются поликомплексные композиции, стабилизированные за счет электростатических взаимодействий, которые по качественным, физико-химическим и технологическим свойствам отвечают требованиям нормативно-технической документации. Установлено, что при хранении растворов Na-КМЦ падает вязкость за счет разрыва кислородного мостика, что приводит к уменьшению молекулярной массы Na-КМЦ. Для стабильного хранения растворов Na-КМЦ в качестве высокоэффективного консерванта наряду с нипагином, низолоном можно использовать растворы мочевино-формальдегидного олигомера, который ингибирует деградацию раствора Na-КМЦ. А при применении поликомплексных композиций на базе Na-КМЦ и МФО как основа для мягких лекарственных форм образует тонкую мембрану. С изменением соотношения взаимодействующих компонентов можно регулировать свойства и размеры пор поликомплексных мембран.

Глава V. ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИКОМПЛЕКСНЫХ КОМПОЗИТОВ В ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ УСЛОВИЯХ И ТЕХНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

5.1. Общая характеристика производства поликомплексных композитов на базе Na-КМЦ и МФО

Технология производства поликомплексных (ПК) и поликомплексных композитов (ПКК) на основе Na-КМЦ и МФО разработана в соответствии с планом НИР Ташкентского фармацевтического института по теме «Синтез и исследование новых высокоактивных веществ для регулирования коллоидно-химических и технологических параметров лекарственных дисперсных систем» и отраслевой программой «Получение природных и синтетических материалов для приготовления трансдермальных препаратов направленного действия, разработка технологии и внедрение их в практику здравоохранения».

Разработанный метод получения ПКК заключается в проведении процесса формирования ПКК на основе промышленной Na-КМЦ и промышленного МФО в водных средах с заданными pH, заданными оптимальными концентрациями компонентов при оптимальных температурных температурах 20-25°C.

Для приготовления поликомплексных гелей как основы для мягких лекарственных форм подбор оптимальных соотношений компонентов производили с учетом экспериментальных физико-химических и технологических параметров.

Рассмотренные выше особенности строения и свойств поликомплексных и поликомплексных композитов были учтены нами для обоснования состава и технологии разрабатываемой основы и основ с лекарственными препаратами.

В настоящее время к фармацевтическому применению разрешен один из представителей класса интерполимерных комплексов, получивший название композиционного полимерного носителя (КПН), который выбран в качестве основы при разработке состава и технологии различных мягких лекарственных форм пролонгированного действия.

Возможности практического использования поликомплексных и композиционных материалов в фармации в значительной степени определяется комплексом физико-химических, физико-механических и технологических свойств. На рис.5.1 представлены изменения технологических параметров поликомплексных композитов в зависимости от соотношения составляющих компонентов Na-КМЦ и МФО. Из рис.5.1 видно, что параметры растворимости и вязкости уменьшаются, а показатель pH и потери в массе увеличиваются в зависимости от соотношения компонентов исследуемых веществ. Следует отметить, что показатель pH, должен быть в области нейтрального значения вещества (pH=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 соотношения компонентов основ. Аналогичные данные были обнаружены на рисунке 6.4, в частности, кривая изменения размеров пор в зависимости от соотношения компонентов снижается (рис.5.2, кр.3), а кривая срока стабильности возрастает (рис.5.2, кр.1). Следует отметить, что кривая времени пленкообразования имеет минимум в области пересечения двух вышеуказанных параметров, т.е. срока стабильности и совместности.

Таким образом, выбор оптимального соотношения компонентов исследуемых объектов соответствует области, заключенной штрих-пунктиром (рис.5.1, 5.2).

Одним из основных свойств поликомплексов и композиционных материалов при применении как основы для мягких лекарственных форм является стабильность при хранении. Под стабильностью понимают не прогоркаемость при хранении, не изменяемость от действия бактерий, кислорода, влаги, температуры, и не расслаиваемость. Поэтому для выбора оптимальной температуры получения поликомплексов и композиционных материалов как основы для лекарственных препаратов учитывали срок стабильности в зависимости от температуры (рис.5.3). Из рис.5.3 видно, что ход кривых зависимости исследуемых объектов от температуры 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 однородность 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. Вышеизложенные параметры поликомплексного тела полученного с помощью Na-КМЦ и МФО как основы для лекарственных препаратов при хранении приведены в таблице 4.3 (стр.127).

На основе результатов физико-химических и технологических исследований выбран следующий оптимальный состав:

Na-КМЦ (ТУ 6-55-39-90)	-7,0 г
МФО (ГОСТ 1431-78)	-2,0 г
Глицерин (ФС 42 У-3-0035-2002)	-20 г
Вода очищенная (ФС 42-У-3-0511-2002)	- до 100 г

На основе результатов исследований составлены материальный поток и принципиальная технологическая схема для производства

поликомплексного компонента как основы для лекарственных препаратов (рис.5.4).

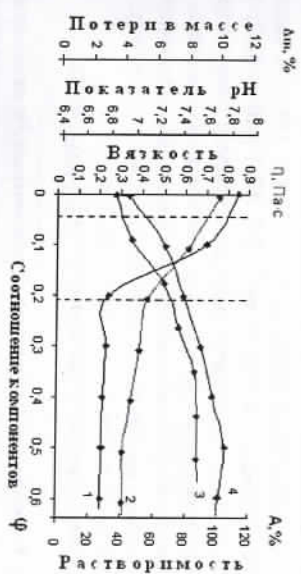


Рис.5.1. Зависимость вязкости (1- η , Па·с), растворимости (2- A , %), показателя pH (3-pH) и потери в массе (4- Δm , %) от соотношения компонентов поликомплексных основ Na-КМЦ:МФО.

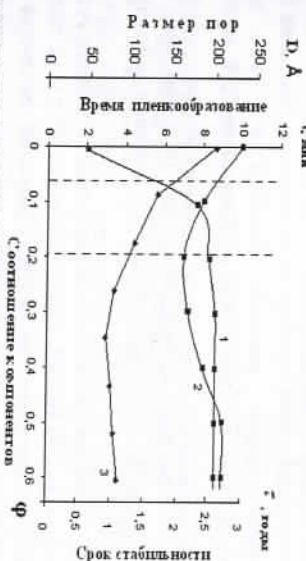


Рис.5.2. Зависимость срока стабильности (1- t , год), времени пленкообразования (2- t , мин) и размера пор (3- D , Å) поликомплексных мембран от соотношения Na-КМЦ:МФО.

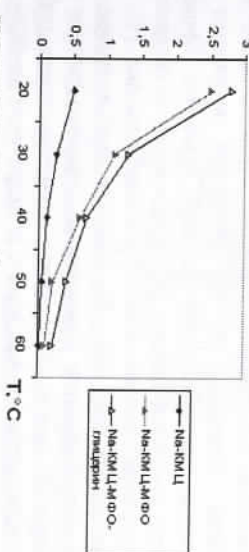


Рис.5.3. Изменение срока стабильности поликомплексных основ в зависимости от температуры: 1. Na-КМЦ; 2. Na-КМЦ:МФО; 3. Na-КМЦ:МФО-глицерин

Исходным продуктом 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. Технологии получения поликомплексного композита включает следующие стадии:

1. Подготовка раствора натрийкарбоксиметилцеллюлозы.
2. Подготовка раствора мочевино-формальдегидного олигомера.
3. Дозировка компонентов поликомплексного композита.
4. Получение поликомплексного композита.
5. Фасовка товарного поликомплексного композита.

5.2. Технологии получения поликомплексных композитов на базе Na-КМЦ и МФО в производственных условиях

Технологическая схема получения ПКК состоит из одной линии (рис.5.4). 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.

На современных фармацевтических предприятиях, выпускающих мази, в качестве основного вида оборудования применяется реактор (рис.5.5) [60].

На рис.5.5 изображена схема реактора, смешивающего густые продукты с вязкостью до 200 Нс/см². Реактор имеет корпус (1) с полусферическим дном. Корпус реактора закрывается выпуклой крыш-кой (2), в которой смонтированы загрузочная воронка, смотровое окно, клапаны, патрубки и штуцера для введения компонентов. Крышка корпуса реактора поднимается и опускается с помощью траверсы (9) и гидравлических опор (10). Внутри корпуса реактора помещена мешалка якорного типа (3) с лопастями по профилю корпуса, охватывающими всю полезную поверхность. Мешалка (4) с лопастями вращается в сторону, противоположную вращению якорной мешалки. Мешалки 3 и 4 вращаются соосными валами (6) с помощью гидродвигателей (7). В корпус реактора смонтирована турбинная мешалка (5), вращаемая с помощью электродвигателя (8). Наличие трех мешалок обеспечивает хорошее перемешивание компонентов основы. Аппарат разгружается через шаровой клапан (11), корпус реактора имеет рубашку (12), к которой подводится горячая вода с температурой до 95°C или холодная вода температурой 12°C. Реактор управляется со специального пульта.

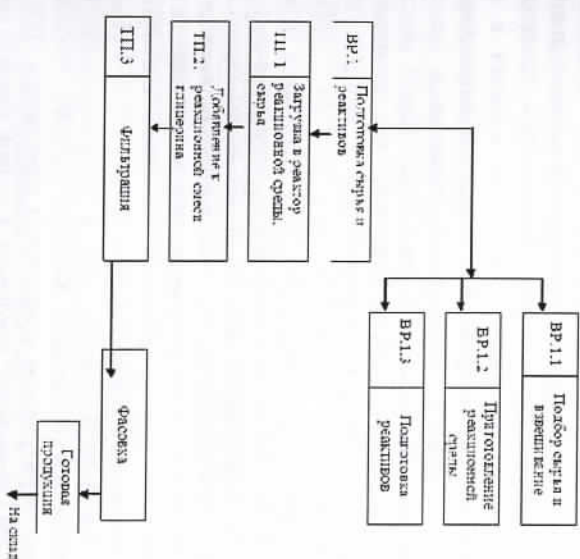


Рис.5.4. Технологическая схема производства поликомплексных композитов на основе Na-КМЦ и МФО:
ВР.1.1, ВР.1.2, ВР.1.3 – вспомогательные работы;
ТП.1, ТП.2, ТП.3 – технологические процессы.

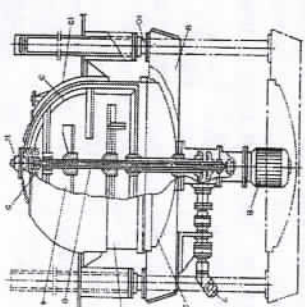


Рис.5.5. Реактор для приготовления поликомплексного композита Na-КМЦ и МФО (объяснение в тексте): 1 – корпус реактора; 2 – крышка реактора; 3 – мешалка якорного типа; 4 – мешалка с лопастями; 5 – турбинная мешалка; 6 – вал; 7 – гидродвигатели; 8 – электродвигатель; 9 – траверсы; 10 – гидравлическая опора; 11 – шаровой клапан; 12 – рубашка реактора

Растворы поликомплексного компонента приготавливаются следующим образом (рис.5.6): в емкость реактора (3) заливается 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 приравнения всего количества Na-КМЦ смесь перемешивают в течение 4-5 часов до получения однородной массы, которую с помощью вакуумного насоса (5) подают в реактор (6). При перемешивании в реактор (6) заливают раствор МФО (7) в количестве 10% от общей массы Na-КМЦ. Потом при постоянном перемешивании добавляют глицерин (8) в количестве 20% от общей массы поликомплексного компонента. Готовый раствор поликомплексного компонента перемешивают в течение 60 минут до образования однородной массы. После анализа готового поликомплексного компонента его пропускают с помощью вакуумного насоса (5) через фильтр (9) и расфасовывают с помощью фасовочной машины (10) в полиэтиленовые флаконы с завинчивающимися крышками по 500±10г, 1000±20 г, 2000±30г.

Реакция формирования комплекса и образования ПКК на основе Na-КМЦ-МФО происходит одновременно 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 телевых форм Na-КМЦ-МФО ПКК в водной среде, 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.

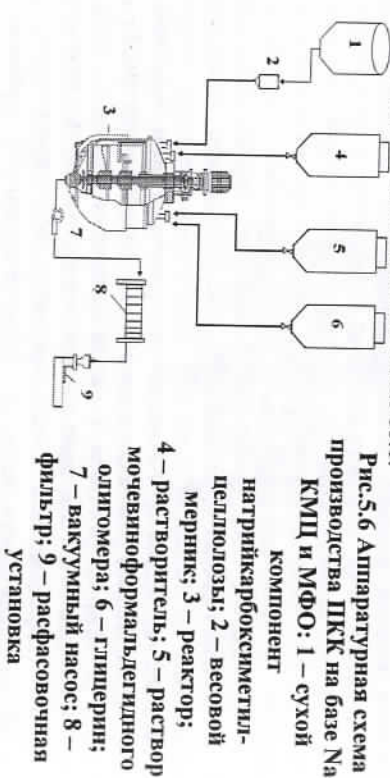


Рис.5.6 Аппаратурная схема производства ПКК на базе Na-КМЦ и МФО: 1 – сухой

компонент
натрийкарбоксиметил-
целлюлозы; 2 – весовой
мерник; 3 – реактор;
4 – растворитель; 5 – насос
мочевиноформальдегидного
олигомера; 6 – глицерин;
7 – раствор мочевино-
формальдегидного олиго-
мера; 8 – глицерин;
9 – вакуумный насос; 10 –
фасовочная установка

На основании опытно-производственных испытаний определены технологические параметры получения поликомплексного компонента на основе Na-КМЦ и МФО, которые представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1
Предлагаемые технологические параметры получения поликомплексного компонента «ПКК-1»

№	Наименование и единицы измерения	Значения
1	Продолжительность получения растворов натрийкарбоксиметилцеллюлозы, час	4-5
2	Температура получения растворов натрийкарбоксиметилцеллюлозы, °С	25
3	Продолжительность загрузки раствора мочевино-формальдегидного олигомера, мин.	30
4	Продолжительность загрузки раствора глицерина, мин.	30
5	Продолжительность перемешивания смеси растворов натрийкарбоксиметилцеллюлозы с мочевино-формальдегидными олигомерами, мин.	60-120
6	Температура перемешивания растворов смеси, °С	25
7	Соотношение компонентов Na-КМЦ-МФО, масс. %	90-10
8	Соотношение компонентов ПКК-глицерин, масс. %	80-20

5.3. Технологический режим и характеристика готового продукта

Поликомплексный компонент на основе Na-КМЦ и МФО применяется в фармацевтической промышленности в качестве композиционного полимерного носителя, как основа для мягких лекарственных форм, сырья для комплексных лекарственных соединений, полимерной матрицы для формирования комплексных лекарственных соединений, обеспечивающих контролируемый доставку лекарства непосредственно в орган – мишень.

Образование геля в аппарате с мешалкой возможно при соответствующих осевых скоростях жидкости в аппарате ниже которой сольватированные ассоциаты Na-КМЦ будут опускаться на дно аппарата, образуя неравномерное концентрационное распределение сольватированных частиц и телевых агрегатов Na-КМЦ. Оптимальная скорость вращения мешалки определяется опытами, и она зависит в основном от модуля и дисперсности исходного продукта Na-КМЦ. Для выбранных условий реакции обороты мешалки должны быть в пределах 500-1000 об/мин при модуле 1:10.

Процесс формирования ПКК на основе Na-КМЦ и МФО протекает при определенной температуре 20-25°С, которая достигается путем подвода и отвода тепловой энергии. При взаимодействии Na-КМЦ и МФО в течении определенных времен (60-120 мин) реакция формирования ПКК останавливается. Наиболее оптимальные условия формирования ПКК наблюдаются при температурах 20-25°С, pH=7,0 реакционной смеси. Следующей стадией технологического процесса является

равномерное перемешивание гомогенной системы на основе ПКК и не прореагировавших макромолекул Na-КМЦ и МФО. Время перемешивания 60-120 мин при скорости перемешивания 200-500 об/мин. Далее водные системы ПКК направляются на фильтрацию для очищения от механических примесей.

Следовательно, рекомендуемая технология получения ПКК на основе Na-КМЦ и МФО включает участки подготовки сырья и материалов, формирования ПКК, фильтрации материалов реакции, также фасовки и упаковки. Опытным путем установлены следующие технологические параметры технологии производства ПКК на основе Na-КМЦ и МФО:

Температура, °С	20-25
Давление	атмосферное
Соотношение Na-КМЦ:МФО	10:1
Время получения «ПКГ-1», час	4-6
Выход «ПКГ-1», %	95-97

В таблице 5.2 приводятся физико-химические и микробиологические показатели синтезированного поликомплексного композита на основе Na-КМЦ и МФО.

Таблица 5.2

№	Наименование показателей	Характеристики и норма
1	Внешний вид	Бело-желтоватая масса
2	Запах и вкус	Имеет своеобразный запах, со слега соленватым вкусом
3	Плотность, кг/м³	1,08-1,18 * 10³
4	Вязкость, Па*с	Не менее 0,5
7	Массовая доля воды, %, не более	85-90
8	Соотношение компонентов Na-КМЦ:МФО	90:10
9	pH	6,0-7,6
10	Потеря в массе, %	Не более 14
11	Массовая доля примесей, %, не более	1,0
12	Микробиологическая чистота, общее число микроорганизмов в 1 г продукта, не более	Соответствуют

Таким образом, разработана технология получения поликомплексных композитов на основе Na-КМЦ и МФО с оптимальным соотношением компонентов и технологическими параметрами в производственных условиях. А также опытным путем установлены материальный баланс (таблица 5.3) и нормы технологического режима (таблица 5.4) получения ПКК на базе Na-КМЦ и МФО.

Таблица 5.3

№	Компоненты	Na-КМЦ, кг	МФО, кг	Глицерин, кг	Дистиллированная вода, л	Продукт реакции*
1	Na-КМЦ	7				7
2	МФО		2,0			2
3	Глицерин			20		20
5	Дистиллированная вода				71	71
Итого:		7,0	2,0	20	71	95-97

*-из-за расхода в емкостях реактора общий объем готового продукта уменьшается на 3-5%.

Таким образом, разработана технология получения поликомплексных композитов на базе Na-КМЦ и МФО для использования как основы для мягких лекарственных форм в производственных условиях. На основании экспериментальных физико-химических, физико-механических и технологических свойств выбран оптимальный состав поликомплексного композита Na-КМЦ и МФО и на основании опытно-производственных испытаний определены технологические параметры.

5.4. Экономическая эффективность использования поликомплексных композитов как основы для мягких лекарственных форм

В настоящее время в медицинской практике республлки используется 160 т медицинского вазелина в год. Анализ потребления показывает, что 120 т вазелина используется на изготовление мягких лекарственных препаратов как: мазь, крем и различных видов паст.

Таблица 5.4
Нормы технологического режима получения ПКК
на базе Na-КМЦ и МФО

№	Наименование стадии	Продолжительность, минут	Температура	Давление	Соотношение компонентов	Скорость подачи реагентов	Концентрация
1	Получение гомогенной водной системы Na-КМЦ	240-300	20-25	атм	Na-КМЦ, вода 1:8	Одно-временная загрузка	-
2	Синтез ПКК на основе Na-КМЦ и МФО в реакторе	60	20-25	атм	Na-КМЦ, МФО 10:1	Одно-временная загрузка	95-97
3	Загрузки раствора глицирина на поликом-плексный компонент	30	20-25	атм	ПК : глицерин 8 : 2	Одно-временная загрузка	95-97

Остальное количество используют в чистом виде (для смазывания рук и т.п.) Но, однако, из литературных данных известно, что жироподобные основы (вазелин, ланолин, масло растительное и другие) обладают рядом недостатков: при нанесении на кожу покрывает всю поверхность кожи и нарушает газообмен, теплообмен, воздухообмен и влагообмен кожи, при постоянном применении вызывает аллергическое и сенсбилизирующее действия. Вазелин и другие жироподобные основы не всасываются и не смываются с кожи и белья. Поликомплексные композиционные основы, полученные с помощью Na-КМЦ и МФО лишены этих недостатков. При нанесении на кожу через 7-10 минут образуют тонкую пористую мембрану, которые имеют размеры пор 350-400 Å. Сравнимая размеры пор мембран и молекул воды воздуха можно полагать, что поликомплексная композиционная основа полученная с помощью Na-КМЦ и МФО при использовании как основа для мягких лекарственных форм никаких отрицательных влияний не оказывает на обменные свойства кожи.

Учитывая растущие потребности в вазелине как основе (110 т на 2007 году), отсутствие других крупнотоннажных основ, полученных с помощью местных видов сырья, увеличение стоимости, а также необходимость экономической независимости от поставок из других

стран, предлагается частичная, а в некоторых случаях и полная замена вазелина на поликомплексную гидрофильную основу во многих мягких лекарственных формах.

Для приготовления поликомплексных композиций как основа для мягких лекарственных форм подбор оптимальных соотношений производили с учетом легкой смазываемости на кожу, по стабильности, не расслаиваемости и их совместимости с лекарственными препаратами.

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, как: цвет, запах, внешний вид, pH, температура, а также срок хранения основы отвечают всем требованиям нормативно-технических документации. Также были изучены физико-химические и технологические свойства поликомплексных композиций на основе Na-КМЦ и МФО с различными лекарственными препаратами (фурацилин, дерматол, борная кислота и др), которые показывают улучшенные свойства по сравнению с лекарственными препаратами полученных на основе вазелина.

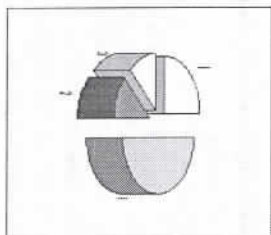
Внедрение поликомплексной гидрофильной основы полученной с помощью Na-КМЦ и МФО как основа для лекарственных препаратов в производстве мягких лекарственных форм будет иметь следующие предварительные технико-экономические показатели, которые изображены на рис.5.7.

5.5. Подбор оптимального состава с применением метода математического моделирования

Поиск оптимального состава поликомплексного компонента производился методом активного эксперимента. В качестве варьируемых факторов выбраны – расход отвердителя (X_1) в % по массе моли, количество модификатора (X_2) (ПКТ) и отношение наполнителя + пластификатора к полимеру (МФО) $N+3/P$ (X_3). Интервалы варьирования представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5
Интервал варьирования компонентов поликомплексного компонента «ПКТ-1»

Факторы	Кодированный вид	Ед.изм	Интервалы варьирования			Планируемые значения
			Нижний уровень	Средний уровень	Верхний уровень	
Расход полимера	X_1	%	10,0	15,0	20,0	Z_1
Количество поликомпонента	X_2	%	1,0	2,5	4,0	Z_2
Количество наполнителя	X_3	%	1,0	2,0	3,0	Z_3



Общее количество использованной вазелина как основы для мазей и других мягких декоративных форм составляет 160 тонн в год. Из них:

1. Мазь - 80 т
2. Паста - 20 т
3. Крема - 20 т
4. В качестве

чистого вазелина - 40 т.

Оценочная экономическая эффективность при использовании "ПЭТ-1" как основы для мягких декоративных форм:

1. Мазь - 370,7 млн. сум в год
2. Паста - 92,68 млн. сум в год
3. Крема - 92,68 млн. сум в год
- Итого: 556,06 млн. сум в год

Рис.5.7. Сравнительная оценка экономической эффективности при применении основ для мягких декоративных форм

Изучалось влияние варьируемых факторов на приготовление поликомплексного композиата. Матрица планирования, результаты испытаний и проверка воспроизводимости приведены в табл. 5.6 и 5.7. Величина дисперсии воспроизводимости единичного результата измерения в каждом опыте определялась по формуле:

$$S_1^2 = \frac{\sum_{k=1}^m (Y_k - Y_1)^2}{m-1} \quad (5.1)$$

где m – количество повторений опыта; $\sum_{k=1}^m (Y_k - Y_1)^2$ – квадратичных отклонений каждого значения опыта от среднееарифметического. Y_1^2 – среднееарифметическое значение опыта

Для проверки однородности дисперсии использовали критерий Кохрена [207, 208]:

$$\sigma = \frac{|S_1^2|_{\max}}{\sum_{i=1}^N S_i^2} = \frac{1.17}{3.44} = 0.34 \quad (5.2)$$

где, σ – критерий Кохрена.

При уровне значимости $\alpha = 0.05$, степени свободы $f = m-1=3$ и $N=8$ – критическое значение критерия Кохрена $\sigma_{кр} = 0.44$. Так как $\sigma_{кр} > \sigma$, то дисперсия опытов однородна.

Уравнение регрессии для описания математической модели эксперимента имеет вид:

$$Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + b_{12} X_1 X_2 + b_{13} X_1 X_3 + b_{23} X_2 X_3 + b_{123} X_1 X_2 X_3 \quad (5.3)$$

Среднюю оценку дисперсии для всего эксперимента воспроизводимости единичного результата рассчитывали по формуле:

$$S_{(y^k)}^2 = \frac{\sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^m (Y_k - Y_i)^2}{N(m-1)} = \frac{10.2}{24} = 0.425 \quad (5.4)$$

Среднеквадратичное отклонение:

$$S_{(y^k)} = \sqrt{S_{(y^k)}^2} = \sqrt{0.425} = 0.652. \quad (5.5)$$

Среднеквадратичная ошибка опыта:

$$S_{(b_0)} = S_{(b_1)} = S_{(b_2)} = \frac{S_{(y^k)}}{\sqrt{N}} = \frac{0.652}{\sqrt{8}} = 0.223 \quad (5.6)$$

Результаты испытаний и проверка их воспроизводимости Таблица 5.6

№ точки	Результаты экспериментов				Средне-арифметическая $Y_{\text{ср}}$	Проверка воспроизводимости	
	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4		$\sum_{k=1}^m (Y_k - Y_1)^2$	S^2
1.	45.4	44.9	44.8	44.5	44.9	0.42	0.14
2.	87.5	27.6	88.3	88.3	87.9	0.50	0.17
3.	89.5	89.7	90.2	90.5	90.0	0.63	0.21
4.	98.6	99.8	98.7	98.5	98.9	1.10	0.37
5.	89.8	89.4	91.4	91.5	90.5	3.51	1.17
6.	86.3	86.3	87.6	88.0	87.1	2.34	0.78
7.	41.8	41.7	40.5	41.6	41.4	1.10	0.37
8.	70.5	70.8	69.8	69.9	70.3	0.70	0.23
	Σ				611.0	10.20	3.44

Вычисление оценок коэффициентов регрессии проводится по следующим формулам:

$$b_0 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N Y_i \quad (5.7)$$

$$b_k = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N Y_i \cdot X_k \quad k=1,2,3 \quad (5.8)$$

$$b_{kj} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \bar{Y}_i \cdot x_i \cdot k_j \quad k=1,2,3 \quad (5.9)$$

$$b_{123} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \bar{Y}_i \cdot x_1 \cdot x_2 \cdot x_3 \quad (5.10)$$

Оценка значимости коэффициента уравнения производилась по критерию Стьюдента t_0 , который определяется следующим образом:

$$t_{расч.} = \frac{b_i}{S_{(b)}} \quad (5.11)$$

При $q=0.05b$ $f_y = N(m-1)=24$, $t_{табл.}=2.06$, $t_{табл.} \cdot S_{(b)} = 2.06 \cdot 0.23 = 0.47$, $[b_i] \leq t_{табл.} \cdot S_{(b)}$

Условия не выполняются не на одного коэффициента, следовательно, все коэффициенты значимы.

Доверительные интервалы коэффициентов регрессии:

$$b_i - t_{табл.} \cdot S_{(b)} \leq b_i \leq b_i + t_{табл.} \cdot S_{(b)} \quad (5.12)$$

Тогда $75,91) \leq b_0 \leq 76,85$; $9,73 \leq b_1 \leq 10,67$; $-12,97 \leq b_2 \leq 12,97$; $3,53 \leq b_3 \leq 4,47$; $10,01 \leq b_{12} \leq 10,95$; $3,31 \leq b_{13} \leq 4,25$; $3,51 \leq b_{23} \leq 4,45$; $1,93 \leq b_{123} \leq 2,87$.

Полученные все результаты в дальнейшем были обработаны на кампютерах IBM, PC Pentium по специальной программе регрессионного анализа. Обработку данные проводили по уравнению:

$$Y_{рас} = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + b_{12} X_1 X_2 + b_{13} X_1 X_3 + b_{23} X_2 X_3 + b_{123} X_1 X_2 X_3 \quad (5.13)$$

Проверка адекватности этих моделей по критерию Фишера показала, что модель насыщенная, т.е. число коэффициентов модели (β) равно числу опытов (N). Следовательно, невозможно оценить модель на адекватность.

Таблица 5.7

№ Точек	Факторы			Выходной параметр $Y_{эк}$	Расчетные параметры для определения коэффициентов уравнения								$(Y_{рас.} - Y_{эк})^2$
	X_1	X_2	X_3		$Y_{эк} X_1$	$Y_{эк} X_2$	$Y_{эк} X_3$	$Y_{эк} X_1 X_2$	$Y_{эк} X_1 X_3$	$Y_{эк} X_2 X_3$	$Y_{эк} X_1 X_2 X_3$	$Y_{расч.}$	
1.	-1	1	1	44,9	-44,9	44,9	44,9	-44,9	-44,9	44,9	-44,9	45,0	0,01
2.	-1	-1	1	87,9	-87,9	87,9	-87,9	87,9	-87,9	-87,9	87,9	87,8	0,01
3.	1	-1	1	90,0	90,0	90,0	90,0	-90,0	90,0	-90,0	-90,0	90,0	0
4.	1	1	1	98,9	98,9	98,9	98,9	98,9	98,9	98,9	98,9	98,72	0,03
5.	-1	-1	-1	90,5	-90,5	-90,5	-90,5	90,5	90,5	90,5	-90,5	90,44	0,004
6.	1	-1	-1	87,1	87,1	87,1	-87,1	-87,1	-87,1	87,1	87,1	87,2	0,01
7.	-1	1	-1	41,4	-41,4	-41,4	-41,4	41,4	41,4	-41,4	41,4	41,4	0
8.	1	1	-1	70,3	70,3	70,3	-70,3	70,3	-70,3	-70,3	-70,7	-70,72	0,18
Σ				611	81,6	-100	32	83,8	30,2	31,8	19,2		
В				76,38	10,2	-12,5	4	10,48	3,78	3,98	2,4		

Таким образом, из полученного выражения математической модели видно, что выход оптимального поликомплексного композита существенно зависит от первых двух факторов X_1 и X_2 , чем третьего фактора X_3 . Кроме того, не проводя многочисленных и дорогих экспериментов применяя методы компьютерной технологии, в частности, градиентный метод оптимизации можно определить оптимальные параметры X_1, X_2 и X_3 .

* * *

И так, можно заключить, что разработана технология производства поликомплексных композитов на основе натрий-карбосиметилцеллюлозы с мочевино-формальдегидными олигомерами с оптимальным соотношением компонентов. На основе опытно-производственных испытаний установлены оптимальные технологические параметры. Результаты как лабораторных, так и опытно-производственных испытаний полученных нами поликомплексов и поликомплексных композитов полностью подтверждают правомочности научных результатов и эффективности разработанных нами технологий производства поликомплексных композитов, также на их основе можно получить в широком масштабе различные лекарственные препараты с пролонгированными действиями. Следующая задача широко внедрение на практике достигнутых нами как научных, так и технико-технологических результатов.

ГЛАВА VI. ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИКОМПЛЕКСНЫХ КОМПОЗИТОВ

Для достижения терапевтической активности в мягких лекарственных формах оптимизируется выбор основообразующих и других вспомогательных веществ, а также условия приготовления, обеспечивающие максимальное высвобождение лекарственных веществ из мазей и их резорбцию [209-216].

Одной из задач технологии заключается в том, чтобы лекарственные вещества были максимально диспергированы и равномерно распределены по всей массе основы, консистенция мази обеспечила бы легкость нанесения и равномерного распределения по коже, стабильность мази гарантировала бы неизменность её состава при применении и хранении.

В зависимости от дисперсных систем различают мази гомогенные, суспензионные, эмульсионные и комбинированные. Установлен механизм физико-химических взаимодействий между лекарственными вспомогательными компонентами мазей, возникающих в зонах контактирования и определяющих степень биологической доступности лекарственных веществ. В соответствии с указанием Государственной фармакологии XI издания [154, 155]:

а) жирорастворимые лекарственные вещества предварительно растворяют в масле или липофильной основе;

б) водорастворимые лекарственные вещества растворяют в воде, являющейся составной частью мази, а затем смешивают с основой.

в) нерастворимые в основе лекарственные вещества предварительно измельчают в наимельчайший порошок, растирая с частью расплавленной основы или с жидкостью, близкой по составу к основе.

На предлагаемых поликомплексных основах полученного с помощью дешевого, доступного и местного сырья были разработаны технологии следующих мазей: фурацилиновой – 0,2%, дерматоловой – 10% и изучены физико-химические свойства полученных продуктов. Способы приготовления технологии мазей разрабатывали, учитывая физико-химические свойства основ и лекарственных препаратов. Для оценки качества мазей в процессе хранения при 12-16°C проводили периодический контроль количественного содержания препарата в мазах. Однородность мазей оценивали согласно требованию ГФ XI, вып.2, с.145. Термостабильность мазей установили по ГОСТ 7142-84. Величину pH водных вытяжек из мазей определяли потенциометрическим методом, предложенным В.М.Грецким [60]. Водную вытяжку

мазей получали путём смешивания 5 г мазей с 50 мл воды очищенной, нагретой до температуры 50-60°C и последующего фильтрованием через фильтровальную бумагу, а также изучены срок годности, устойчивость плёнокообразования на полученных образцах.

6.1. Поликомплексные гели с фурацилином

Состав: Фурацилин - 0,2 г
Поликомплексный композит - 99,8 г

Краткая технология мазей фурацилиновой на поликомплексной основе. На 90 г 8%-ного раствора Na-КМЦ добавляли 10 г МФО, потом добавляли глицерин в количестве 2 г, 0,2 г фурацилин тщательно растирали с частью притоввленной поликомплексной основы, после чего добавляли остальное количество основы и перемешивали до образования однородной массы.

Изучены физико-химические и технологические свойства фурацилиновой мази полученной на основе поликомплексного композита, которые представлены в таблице 6.1.

Экспериментальные данные показали, что фурацилиновая мазь полученная с помощью Na-КМЦ и МФО легко наносится на кожу и свою гомогенность и стабильность сохраняет при длительном хранении (табл.6.1).

Определение гомогенности фурацилиновой мази проводили в соответствии с требованиями ТУ 42-243-84, по которому не должно наблюдаться расслоения на фазы. Гомогенность фурацилиновой мази определяли следующим образом: мазь в упаковке и в закрытом бюксе подвергали испытанию воздействием низких (-5°C) и высоких (+40°C) температур в течение 24 ч. Ни в одном случае оценки состояния мази не наблюдалось расслоения или разделения мази на фазы. Фурацилиновая мазь, полученная с помощью поликомплексного композита Na-КМЦ и МФО термостабильна. Величина pH фурацилиновой мази находится в диапазоне значений от 6,5 до 7,6.

Таблица 6.1
Физико-химические и технологические свойства фурацилиновой мази полученной на основе ПКК Na-КМЦ и МФО

№	Состав основы	Внешний вид	pH	Стабильность		Размер частиц (не более 160 мкм)	Время плёнокообразования (мин)	Срок хранения (годы)
				При нагревании	При замораживании			
1	Na-КМЦ+ фурацилин	Желтая масса, со своеобразным запахом	7,2	не стабильный	не стабильный	152,5	10-12	0,5
2	Na-КМЦ+ МФО+ фурацилин	Масса, со своеобразным запахом	7,3	стабильный	стабильный	149,6	5-8	2
3	Na-КМЦ+ МФО +глицерин+фурацилин		7,4	стабильный	стабильный	150,3	5-8	2,2

Устойчивость гидрофильных основ и лекарственных препаратов на её основе в основном определяется скоростью испарения растворителя, находящегося в составе мазевой основы. Определение потери в массе при нагревании методом периодического взвешивания. 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 течение 1 часа. Затем помещали в эксикатор для охлаждения на 50 мин и взвешивали. По полученным данным считали потери в массе Δm .

Потеря растворителя при хранении основ и мазей зависит от физико-химической природы основы, её структуры и т.п. Можно отметить, что высокая потеря воды гидрофильных основ может привести к нарушению концентрации лекарственного вещества. По нормативно-техническим данным потеря воды в массе при хранении и влиянии температуры основ и мазей должна быть не более 14% [74].

На рис.6.1. представлены потери масс при влиянии температуры фурацилиновой мази полученной на основе Na-КМЦ и МФО. Из рис.6.1. видно, что потери массы при влиянии температуры полностью отвечает на требование нормативно-технических документов, т.е. потери масс составляет: для Na-КМЦ-фурацилин $\Delta m=7,4\%$, Na-КМЦ-МФО-фурацилин $\Delta m=7,5\%$, а для Na-КМЦ-МФО-глицерин-фурацилин составляет $\Delta m=5,5\%$. Следует отметить, что по требованию НТД потеря в массе должно быть не более 14%.

Одним из основных свойств в лекарствах является кинетика высвобождения лекарственного препарата из основы по требуемой терапевтической программе. Определение Кинетика высвобождения лекарственных веществ из мазей определяли методом Крувичинского. Прибор для определения кинетики высвобождения лекарственных веществ состоит из наружного стеклянного сосуда – химического стакана вместимостью 500 мл и внутреннего сосуда без дна – диализной трубки. В качестве диализной полупроницаемой мембраны используют нелакированную целлофановую пленку общей площадью контакта 20 см² [156].

2,0 г мази (точная навеска) с помощью шпателя наносят равномерным слоем на целлофановую пленку, которую неподвижно укреплняют на конце диализной трубки резиновой обхваткой. Диализную трубку вносят в химический стакан с диализной средой (объем 25 мл) и погружают в глубину не более 2 мм. Диффузия лекарственных веществ через целлофановую мембрану протекает при температуре 37±0,5°C в термостате (перед проведением испытаний термостат включают в электросеть и устанавливают на заданную температуру) в течение 5-6 часов. Отбор проб диализата проводят через 30, 60, 90, 120, 150, 180 минут и так далее по 5 мл пипеткой с обязательным восстановлением диализной среды. Опыт проводят в 3-кратном повторении на трех навесках мази одного образца.

Для количественного определения лекарственных препаратов в диализате используют метод ультрафиолетовой спектrophотометрии. Определение содержания лекарственного вещества в диализате проводится после проведения соответствующих разведений.

Параллельно проводят слепой опыт по измерению оптической плотности мазевых основ в УФ-области спектра, где наблюдается максимальное поглощение препаратами. 0,5 г (точная навеска) мазевой основы в бюксе, осторожно растворяют и извлекают соответствующим растворителем в мерную колбу вместимостью 100 мл (раствор А). 2 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и вновь разводят соответствующим растворителем (раствор Б). 5 мл раствора Б переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и измеряют оптическую плотность полученного раствора (D₀) при длинах волн от 180 до 250 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, применяя в качестве стандартного нулевого раствора соответствующий растворитель.

Количество высвободившегося лекарственного препарата и обнаруженного в диализате в процентах (C) рассчитывают по формуле:

$$C = \frac{DAV}{E_{gr}qr}, \% \quad (6.1)$$

где D – оптическая плотность пробы диализата;

A – разведение отобранной пробы;

V – общий объем диализной среды, мл

E_{gr} – удельный показатель поглощения;

q – объем диализата, взятый для анализа, мл;

r – количество лекарственного препарата в навеске мази, мг.

На рис.6.2 представлен теоретический расчет кинетики высвобождения лекарственного препарата из низкомолекулярной и высокомолекулярной основы. Из рисунка видно, что кинетика высвобождения лекарственного препарата из низкомолекулярной основы выделяется сразу после приема – т.е. при малых значениях времени, а из основы полученной с помощью высокомолекулярного соединения с медленными дозами, в продолжительной времени [59].

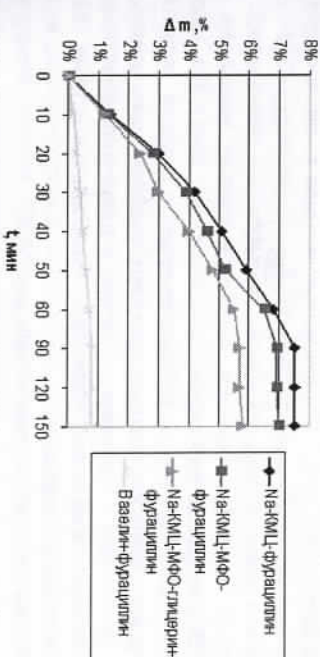


Рис.6.1. Кинетика потери масс (Δm, %) фурацилиновой мази, полученной на основе Na-KМЦ и МФО в зависимости от времени (t, мин) при влиянии температуры

Выделенные лекарства из поликомплексного композита при малых значениях времени:

$$\frac{M_t}{M_0} = 4 \sqrt{\frac{D_t}{\pi t^2}} \quad (6.2)$$

где M_t – количество лекарства, выделившегося за время t, M₀ – общее начальное количество лекарства в поликомплексном композите, D – коэффициент диффузии лекарства в поликомплексном композите, l – расстояние преодолеваемое лекарством в поликомплексном композите.

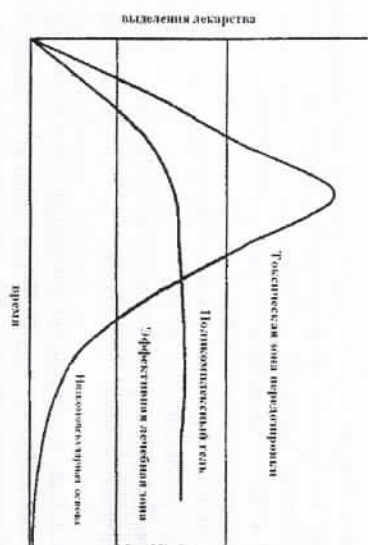


Рис.6.2. Ключевое отличие выделения лекарства из низкомолекулярной и высокомолекулярной основы

При больших значениях времени:

$$\frac{M_t}{M_0} = 1 - \left(\frac{8}{\pi^2} \right) \exp \left(-\frac{\pi^2 D t}{l^2} \right) \quad (6.3)$$

В любой простейшей системе:

ПКК + лекарство

в которой не происходит дополнительных явлений, таких как эрозия или деструкция полимера, любое взаимодействие между компонентами абсолютно корректно описывается этими двумя кинетическими уравнениями:

первый этап выделения лекарства 60 масс %

$$\left(m.c. 0 \leq \frac{M_t}{M_0} \leq 0,6 \right) \quad (6.4)$$

согласно уравнению (6.2)

Второй этап выделения лекарства: 40 масс. %

$$\left(m.c. 0,6 \leq \frac{M_t}{M_0} \leq 1,0 \right) \quad (6.5)$$

согласно уравнению (6.3)

А с практической точки зрения, т.е. экспериментальные данные по изучению поликомплексного компонента полученные на основе Na-КМЦ и МФО доказывают вышеизложенные теоретические данные.

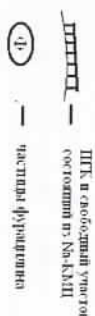
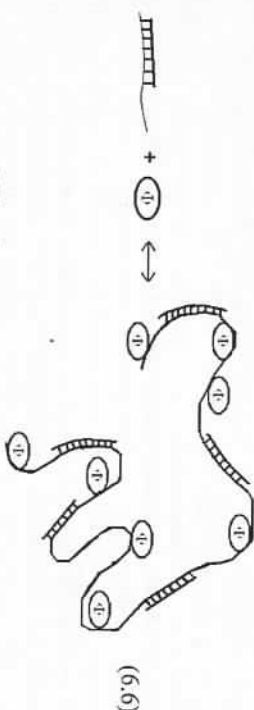
Важным показателем качества мази является способность обеспечивать оптимальную биологическую доступность лекарственного вещества. Для этого должны быть оценены способность лекарственного вещества к высвобождению из мази и его резорбцию через кожу [217-219].

О способности лекарственного вещества к высвобождению из мази можно судить по результатам исследования его диффузии. Для этого могут быть проведены модельные опыты, проводимые «in vitro», которые проводили по изучению кинетики высвобождения лекарственного препарата из фурацилиновой мази на основе поликомплексного компонента по методу Кривачинского [156].

На рис.6.3 представлена кинетика высвобождения фурацилина из мази для различных составов. Анализ данных, представленных на рис.6.3 свидетельствует о том, что в процессе высвобождения фурацилина из ПКК Na-КМЦ и МФО независимо от состава наблюдаются определенные закономерности. Максимальная концентрация фурацилина содержится в диализате через 8 часов для составов Na-КМЦ-фурацилин и вазелин-фурацилин, 24 часов для составов Na-КМЦ-МФО-фурацилин и Na-КМЦ-МФО-глицерин-фурацилин.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что мазь на основе поликомплексного компонента обладает пролонгирующим действием по сравнению с исходным раствором ПКК, а наибольшая полнота высвобождения фурацилина из поликомплексного компонента Na-КМЦ-МФО-глицерин является аргументом для рекомендации его в качестве мазевой основы.

Из вышеизложенных физико-химических и технологических свойств поликомплексных компонентов с фурацилином образованной структурной модели ПКК с лекарственными препаратами можно представить схематически в таком виде:



6.2. 10%-ная дерматологовая мазь на поликомплексной основе «ПКГ-1»

Состав: Дерматол — 10 г.
Поликомплексный композит «ПКГ-1» — 90 г.

Краткая технология мази дерматологовой 10% на поликомплексной основе Na-КМЦ и МФО. На 90 г 8%-ного раствора Na-КМЦ добавляли 10 г раствор МФО, потом добавляли глицерин в количестве 2 г. 10 г дерматол тщательно растирали с частью приготовленной поликомплексной основы, после чего добавляли остальное количество основы и перемешивали до образования однородной массы.

При изготовлении дерматологовой мази учитывали нерастворимость дерматолола в водных средах и основах. Поэтому сначала на определенной части основы размешали дерматол, а потом добавляли остальную часть основы.

Изучены физико-химические и технологические свойства дерматологовой мази полученной на основе поликомплексного композита, которые представлены в таблице 6.2.

Таблица 6.2
Физико-химические и технологические свойства дерматологовой мази на основе ПКК Na-КМЦ и МФО

№	Состав основы	Внешний вид	рН	Стабильность		Размер частиц (мкм)	Время пленкообразования (мин)	Срок хранения (годы)
				При нагревании	При замораживании			
1.	Na-КМЦ-дерматол		7,01	Не стабильный	Не стабильный	155	8-12	0,5
2.	Na-КМЦ-МФО-дерматол	Желтая масса, со своим образным запахом	7,2	Стабильный	Стабильный	158	5-7	2,2
3.	Na-КМЦ-МФО-глицерин дерматол		7,6	Стабильный	Стабильный	156	6-8	2,25

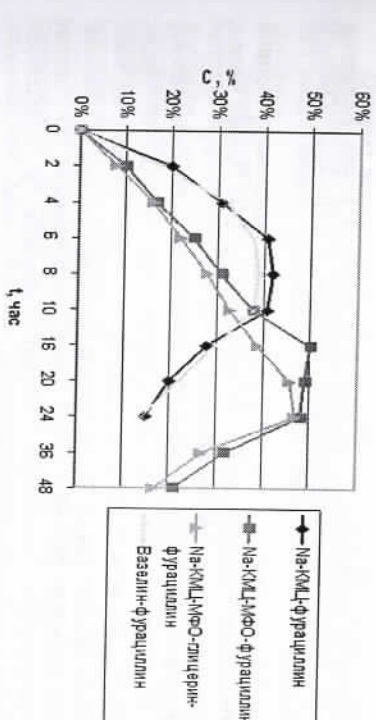


Рис. 6.3. Кинетика высвобождения фруциллина из мазей

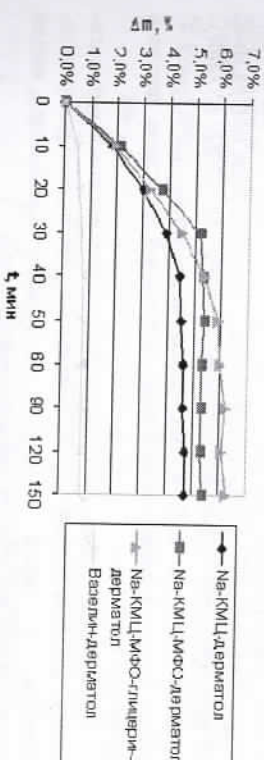


Рис. 6.4. Кинетика потери масс (Δm , %) дерматологовой мази, полученной на основе Na-КМЦ и МФО в зависимости от времени (t, мин).

Экспериментальные данные показали, что дерматологовая мазь полученная с помощью Na-КМЦ и МФО имеет светло-зеленого цвета, однородная, лекарственные вещества, т.е. частицы дерматолола хорошо и равномерно распределяются в коллоидных растворах поликомплексных композитов. Определение гомогенности дерматологовой мази проводили в соответствии с требованиями ТУ 42-243-84, по которому не должно наблюдаться расслоение на фазы, который проводили на низких (-5°C) и высоких ($+40^{\circ}\text{C}$) температурах. Из таблицы 6.2 видно, что мазь, полученная на основе Na-КМЦ не стабильная, так как появляется расслоение и срок годности не соответствует требованиям нормативно-технических документов. А состав мази Na-КМЦ-МФО-дерматол и Na-КМЦ и МФО-глицерин-дерматол стабильная и

срок годности составляет 2,2 и 2,25 года, соответственно. Величина pH полученных мазей дерматоловой находится в диапазоне значений от 6,8 до 7,6.

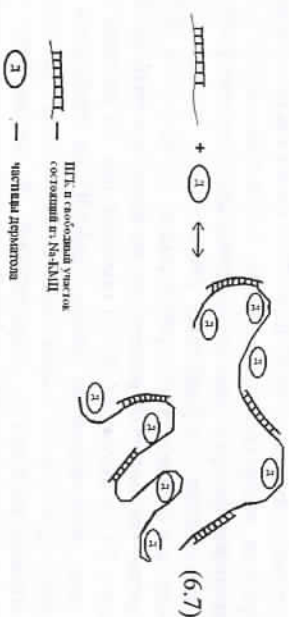
Определение размера частиц лекарственного вещества проводили в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2., с. 146. Размер частиц должен быть не более 160 мкм (табл. 6.2).

Показателем, определяющим стабильность поликомплексных основ при хранении, является испаряемость их жидкой фазы. Скорость высыхания поликомплексного композита зависит от того, насколько прочно связан растворитель основы, т.е. вода. Следовательно, высокая потеря воды мазей полученных на основе поликомплексного композита, может привести к нарушению концентрации лекарственного вещества.

На рис. 6.4 приведена кинетика потери масс (Δm , %) при нагревании от времени. Потери в массе определяли путем периодического взвешивания. Из рис. 6.4 видно, что характер изменения потери масс для всех составов одинаковый, максимальная потеря масс соответствует для Na-KМЦ-дерматол — 5,0%, Na-KМЦ и МФО-дерматол — 5,5%, Na-KМЦ и МФО-глицерин-дерматол — 6,0% (рис. 6.4, кр. 1, 2, 3); а для дерматоловой мази полученной на основе вазелина составляет 1,0%.

Мазь дерматоловая, приготовленная с использованием вспомогательных веществ местного происхождения является легко доступным, дешевым, а также способна усиливать всасывание кожей лекарственных веществ, входящих в состав мазей.

Из вышеизложенных физико-химических и технологических свойств образованной структурной модели поликомплексного композита с лекарственными препаратами можно представить схематически в таком виде:



Основы поликомплексных композитов Na-KМЦ-МФО-глицерин по эффективности не уступают широко используемому вазелину, что подтверждено биофармацевтическими исследованиями в опытах «in vitro».

Биодоступность в опытах «in vitro» проводили диализом по методу Кручинского через полупроницаемую мембрану целлофановую пленку в 50 мл воды в условиях термостатирования (37°C). Площадь диализной поверхности $S=9,62 \text{ см}^2$, масса мази наносимой на пленку 2,0 г. Количество продифундировавшегося вещества определяли взятием проб диализата в объеме 5 мл через каждый час в течение одних суток. Результаты кинетики высвобождения дерматол из мазей представлен на рис. 6.5. Полученные результаты показывают, что дерматоловая мазь 10%-ная приготовленная на поликомплексной основе Na-KМЦ и МФО отвечает требованиям, предъявляемым ГФ XI, издание 2, а рекомендуемая основа обеспечивает лучшую действенность из мазей в сравнении с аналогичной гидрофильной основе Na-KМЦ (рис. 6.5, кр. 1) и на гидрофобной основе вазелина (рис. 6.5, кр. 4).

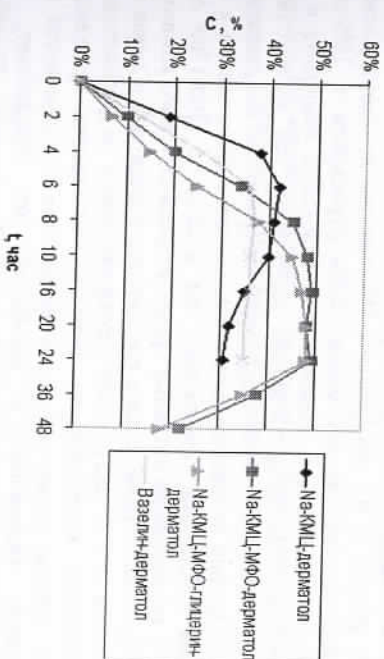


Рис. 6.5. Кинетика высвобождения дерматол из мазей

6.3. Изучение пролонгирующего эффекта за счет взаимодействия поликомплексного композита с лекарственными веществами

Фармакокинетическими методами лекарственных форм на основе поликомплексного композита Na-KМЦ и МФО в экспериментах «in

«in vitro» обнаружен их значительный пролонгирующий эффект по сравнению с исходными полимерами (Na-КМЦ) и гидрофобного вазелина (контроль), что можно объяснить взаимодействием лекарственных веществ с поликомплексными за счет наличия в структуре последнего большого количества активных гидроксильных, карбоксильных и аминогрупп [220-222].

Для выяснения взаимодействия лекарственных веществ используется метод инфракрасной спектроскопии. Данный метод находит широкое применение при исследовании взаимодействия лекарственных веществ с полимерными материалами [223-226].

Для выявления характера взаимодействия лекарственных веществ с поликомплексными композициями сняты инфракрасные спектры пленок поликомплексного композиита и его смесей с лекарственными веществами. Пленки получали методом свободного испарения с поверхности из растворов поликомплексного композиита. Инфракрасные спектры порошкообразного (измельченного) поликомплексного композиита и его смесей с лекарственными веществами снимали также в таблетках с бромидом калия. ИК-спектры образцов регистрировали на спектрофотометрах НИКОЛЕТ Магпа-560 ИК и сравнивали с инфракрасными спектрами лекарственных веществ.

На рис.6.6 и 6.7 изображены ИК-спектры поликомплексного композиита и мазей на его основе 0,2% фурацилина и 10%-ным дерматолом. ИК-спектры пленок поликомплексных композиита и их смесей с другими лекарственными веществами, как фурацилин и дерматол имеют аналогичный характер. При сравнении инфракрасных спектров пленок поликомплексных композиитов с добавлением и без введения субстанции установлено, что в области 1300-1700 cm^{-1} , наряду с поглощением активных групп поликомплексного композиита Na-КМЦ и МФО видны полосы поглощения фурацилина и дерматолола (см. рис.6.6 и 6.7, кр.2), точно соответствующие по положению и относительной интенсивности полосам поглощения субстанции. Спектр, пленок поликомплексных композиитов не изменяется при добавлении фурацилина и дерматолола, что показывают, нет взаимодействия между основной и субстанциями. Подобные результаты получены и другими авторами [59, 227].

Таким образом, при сравнении инфракрасных спектров пленок поликомплексных композиитов и мазей на его основе установлено, что спектры мазей по сравнению с ИК-спектрами ПКК практически не изменяются при добавлении лекарственных веществ.

Анализ кинетики высвобождения лекарственных препаратов фурацилиновых и дерматоловых мазей показывает, что кинетика

высвобождения лекарственных веществ в диализатах более интенсивно происходит в начале диализа в образцах Na-КМЦ-фурацилин и вазелин-фурацилин (табл.6.3), а также в образцах Na-КМЦ-дерматол и вазелин-дерматол (табл.6.4). А в образцах Na-КМЦ-МФО-фурацилин, Na-КМЦ-МФО-глицерин-фурацилин и Na-КМЦ-МФО-дерматол, Na-КМЦ-МФО-глицерин-дерматол происходит медленное высвобождение лекарственных частиц в диализат (табл.6.3 и 6.4). Медленное высвобождение лекарственных веществ из слоев основы обеспечивает пролонгирующее действие [228-238].

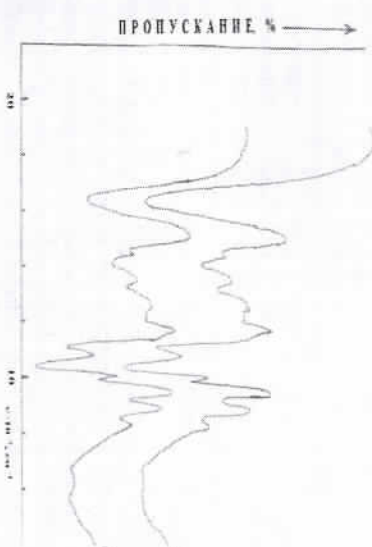


Рис.6.6. ИК-спектры пленок поликомплексного композиита (1) и пленки с содержанием 0,2% фурацилина (2)

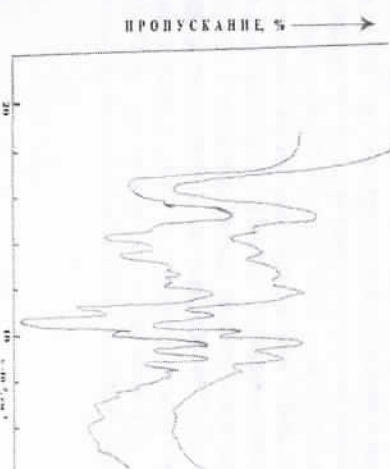


Рис.6.7. ИК-спектры пленок поликомплексного композиита (1) и пленки с содержанием 10% дерматолола (2)

Таблица 6.3
Кинетика высвобождения фурацилина в миллиграммах в
дизайнатах мазей на основе поликомплексного композита
Na-КМЦ и МФО

Состав основы	Время дизайна, час						
	2	4	6	10	16	20	24
Na-КМЦ-фурацилин	0,62 0,65 0,66	1,52 1,55 1,50	1,85 1,88 1,90	1,90 1,91 1,88	1,70 1,74 1,76	1,60 1,62 1,65	1,50 1,55 1,56
Na-КМЦ-МФО- фурацилин	0,45 0,47 0,48	0,80 0,82 0,84	1,22 1,25 1,23	1,55 1,52 1,53	2,40 2,46 2,43	2,60 2,65 2,64	2,62 2,65 2,66
Na-КМЦ-МФО- глицерин-фурацилин	0,35 0,34 0,32	0,68 0,72 0,71	0,95 0,98 0,97	1,65 1,66 1,68	1,95 1,98 1,96	2,42 2,45 2,46	2,55 2,54 2,53
Вазелин-фурацилин	1,20 1,24 1,22	1,65 1,62 1,64	1,82 1,85 1,84	1,76 1,78 1,77	1,52 1,54 1,53	1,40 1,42 1,38	1,25 1,27 1,28

Вышеизложенные ИК-спектроскопические данные подтверж-
даются данными потенциометрического титрования поликомплекс-
ного композита Na-КМЦ-МФО-глицерин и поликомплексного
композита с субстанциями фурацилина (рис.6.8) и дерматолола (рис.6.9).
Из рисунков видно, что при потенциометрическом титровании
значительные различия в поведении поликомплексных композитов и
поликомплексных композитов с субстанциями не проявляются.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что
мазь на основе «ПКГ-1» обладает пролонгированным действием по
сравнению с исходными растворами ПКК, а наибольшая полнота
высвобождения фурацилина и дерматолола из «ПКГ-1» является
аргументом для рекомендации его в качестве мазевой основы.

Таблица 6.4
Кинетика высвобождения дерматолола в миллиграммах в
дизайнатах мазей на основе поликомплексного композита
Na-КМЦ и МФО

Состав основы	Время дизайна, час						
	2	4	6	10	16	20	24
Na-КМЦ-дерматол	0,95 0,93 0,90	1,94 1,95 1,96	2,10 2,15 2,14	2,00 1,95 1,96	1,85 1,86 1,88	1,70 1,65 1,68	1,65 1,68 1,66
Na-КМЦ-МФО- дерматол	0,50 0,49 0,48	0,92 0,90 0,94	1,22 1,25 1,28	2,40 2,43 2,45	2,44 2,45 2,46	2,45 2,47 2,48	2,44 2,45 2,43
Na-КМЦ-МФО- глицерин-дерматол	0,40 0,42 0,41	0,75 0,72 0,76	1,30 1,26 1,28	2,10 2,08 2,14	2,30 2,35 2,36	2,20 2,28 2,22	2,22 2,25 2,28
Вазелин-дерматол	0,72 0,70 0,71	1,90 1,92 1,95	2,10 2,14 2,16	1,95 1,98 1,90	1,80 1,82 1,78	1,55 1,50 1,52	1,50 1,55 1,52

В заключение можно сказать, что впервые предлагается новая
гельвая композиция на основе Na-КМЦ-МФО, в которой благодаря
оптимальному сочетанию компонентов, регулирующему молекуляр-
ному строению полимерного комплекса в результате самоорганизации
макромолекул в процессе его формирования, образуются структуры с
регулируемыми размерами. Показана возможность использования
гелей ПКК на основе Na-КМЦ-МФО в качестве основы для мазей с
направленными транспортными свойствами и контролируемым
выделением лекарственных препаратов. Специфичность молекуляр-
ного строения изученных гелевых структур обеспечивает высокое
пролонгирующее действие лекарственных препаратов благодаря их
медленному высвобождению из слоев основы ПКК, а также показана
возможность использования ПКК в качестве основы для других
маточных лекарственных форм: пасты, кремов и линиментов, которые
соответствуют требованиям нормативно-технической документации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Получены поликомплексные композиции на базе натрий-карбоксиметилцеллюлозы и мочевино-формальдегидных олигомеров линейного и циклопепного строения с оценкой природы связей интермолекулярного взаимодействия. Установлены кинетические закономерности процесса образования поликомплексного компонента на различных стадиях при варьировании условий, строения и состава реагентов. Показано, что межмолекулярные комплексы стабилизируются как ионными, так и водородными связями. Выявлено, что увеличение количества триазиноновых циклов в цепи мочевино-формальдегидного олигомера способствует повышению количества ионных связей, что создаст возможность управления строением и свойствами полученных поликомплексов и поликомплексных композиций.

2. Разработана технология получения поликомплексных композиций на базе натрийкарбоксиметилцеллюлозы с мочевино-формальдегидными олигомерами как основы для матких лекарственных препаратов пролонгированного действия с оптимальными физико-химическими, физико-механическими и эксплуатационными характеристиками. Составлена технологическая схема производства поликомплексных композиций и установлены основные технологические параметры в производственных условиях.

3. Установлена взаимосвязь между природой и количеством межцепных связей со строением и свойствами продуктов интерполимерных взаимодействий. Регулируя содержание триазиноновых фрагментов в цепи мочевино-формальдегидных олигомеров можно контролировать межцепные ионные связи, что даёт возможность управления механическими, ультрафильтратционными, водообухающими и сорбционными свойствами и размерами пор поликомплексных мембран. Выявлено, что вследствие взаимодействия натрийкарбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидным олигомером наблюдаются конформационные изменения в состоянии образующихся макромолекул, что объясняется сильной гидрофобизацией продукта, при этом средний размер частиц глобул макромолекулы и размер пор мембран зависят от соотношения компонентов. Показано, что управление комплексом свойств мембран и полной высвобождения лекарственных частиц с пролонгированным действием при применении полученного продукта как основы для матких лекарственных препаратов является аргументом использования поликомплексных композиций в фармации.

4. Показана возможность применения поликомплексных композиций на базе натрийкарбоксиметилцеллюлозы с мочевино-формальдегидными олигомерами в качестве гелевой основы для матких лекарственных препаратов, которые являются экономически выгодными, доступными и крупнотоннажными местными продуктами. Выявлено, что предлагаемая основа по своим физико-механическим, физико-химическим и эксплуатационным характеристикам, а также нормативно-техническим требованиям фармацевтики превосходит используемые в настоящее время жироподобные (вазелин, ланолин, растительные масла) и гидрофильные (карбомер, коллаген) основы.

5. Формирование организованных структур в поликомплексе на основе высокомолекулярных матричных образований натрийкарбоксиметилцеллюлозы и мочевино-формальдегидного олигомера определяет повышение времени стабильности водных гелей поликомплексных композиций в 4-5 раз по сравнению с системами водных гелей натрийкарбоксиметилцеллюлозы. Установлена возможность использования поликомплексных композиций на основе натрийкарбоксиметилцеллюлозы и мочевино-формальдегидного олигомера в качестве основы для лекарственных систем с направленными транспортными свойствами и контролируемым пролонгированным выделением лекарственных препаратов.

6. Впервые показана возможность регулирования деструкции макромолекулы натрийкарбоксиметилцеллюлозы мочевино-формальдегидным олигомером в растворе. Отмечено, что при хранении растворов натрийкарбоксиметилцеллюлозы падает их вязкость за счет разрыва кислородного мостика, что приводит к уменьшению молекулярной массы натрийкарбоксиметилцеллюлозы. Установлено, что для стабильного хранения растворов натрийкарбоксиметилцеллюлозы в качестве высокоэффективного консерванта, наряду с нипагином, нипазолом можно использовать мочевино-формальдегидный олигомер, который ингибирует деструкцию макромолекулы натрийкарбоксиметилцеллюлозы в растворе.

7. Выявлены количественные соотношения между строением комплекса, его комплексообразующей способностью, размерами ассоциатов и структурой раствора. Показано, что в результате самоорганизации систем натрийкарбоксиметилцеллюлозы и мочевино-формальдегидного олигомера при комплексообразовании в системах умеренно-концентрированных водных растворов формируются высокоориентированные микроструктуры с регулируемыми размерами.

8. Результаты проведенных научных исследований и технологической разработки реализованы:

получением разрешения Министерства здравоохранения Республики Узбекистан для широкого медицинского применения разработанного препарата (Свидетельство №01-10, Приказ № 25 от 28.01.2009г.);

утверждением Устандартом РУз и Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники стандарта предприятия поликомплексной гелевой основы «ПКТ-1» (TSh 42-019:2009 от 24.11.2009г.);

получением токсиколого-гигиенического паспорта на безопасность применения поликомплексных композиций «ПКТ-1» как основы для мягких лекарственных препаратов, утвержденного научно-исследовательским институтом санитарии, гигиены и профзаболеваний Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (№01/175 от 18.08.2009г.);

проведением испытаний в производственном объединении ООО «Галеника» с выпуском опытных партий основы и мазей дерматолога (C=10%) и борной кислоты (C=5%) (акты внедрения ООО «Галеника» от 28.05.2009 и 15.09.2013г. и справка о внедрении ГАК «Узфарманот» № МД-06/1967-1 от 24.11.2014г.);

проведением оценки технико-экономического обоснования применения поликомплексных композиций «ПКТ-1», как основы для мягких лекарственных препаратов. Ожидаемая экономическая эффективность составляет 500 млн. сум в год (акт от 21.04.2014 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Панова Т.В., Быкова Е.В., Рогачева В.Б., Joosten J., Vrakstman J., Зезин А.Б., Кабанов В.А. Взаимодействие полипропилениминовых дендримеров с полианионными гидрогелями // Высокомолек. соед. – М.: 2004. т.А46. №5. –С.783-798.
2. Сергеев В.Г., Пышкина О.А., Зинченко А.А., Зезин С.Б., Зезин А.Б., Кабанов В.А. Механизм взаимодействия ДНК с катионными поверхностно-активными веществами в водно-спиртовой среде и структура образующихся комплексов // Высокомолек. соед. –М.: 2003. т.А45. №5. –С.814-822.
3. Вихорева Г.А., Чернухина А.И., Строкова Н.Г., Гальбрайх Л.С. Получение и исследование растворов производных хитозана с длинноцепочечными гидрофильными заместителями // Высокомолек. соед. –М.: 2007. т.А49. №5. –С.935-940.
4. Агеев Е.П., Вихорева Г.А., Матушкина Н.Н., Пчелко О.М., Гальбрайх Л.С. Зависимость некоторых структурных и транспортных свойств хитозановых пленок от условий их формирования и характеристик полимера // Высокомолек. соед. –М.: 2000. т.А42. №2. –С.326-333.
5. Агеев Е.П., Вихорева Г.А., Зоткин М.А., Матушкина Н.Н., Герасимов В.И., Зезин С.Б., Оболенкова Е.С. Структура и транспортные свойства хитозановых пленок, модифицированных термообработкой // Высокомолек. соед. –М.: 2004. т.А46. №12. –С.2035-2041.
6. Жубанов Б.А., Батырбеков Е.О., Искаков Р.М. Полимерные материалы с лечебным действием. –Алматы: «Комплекс», 2000. –220 с.
7. Dautzenberg N, Kazibayants N, Polyestopolite complex formation in highly aggregating systems. Effect of salt: response to subsequent addition of Nice // Macromol.chem. and Phys, 1999. V.200. №1. –Р.118-125.
8. Кабанов В.А. От синтетических полиэлектролитов к полимер-субъединичным вакцинам // Высокомолек. соед. –М.: 2004. т.А46. №5. С.759-782.
9. Барановский В.Ю., Шенков С. Конкурентные реакции комплексообразования в системе полиметакриловая кислота-монозамещенный полиэтиленгликоль-поли-N-винилпирролидон (полиэтиленгликоль) // Высокомолек. соед. –М.: 1995. т.А37. № 4. С.595-599.
10. Ануфриева Е.В., Краковяк М.Г., Некрасова Т.Н., Смыслов Р.Ю. Влияние растворителя на образование стереополикомплексов в

- растворах полиметилметакрилата // Высокомолек. соед. –М.: 1996. т.А38. №2. –С.310-314.
11. Панова Т.В., Быкова Е.В., Рогачева В.Б., Joosten J., Враскпан J., Зезин А.Б., Кабанов В.А. Взаимодействие полипропилениминных дендримеров с полианионными гидрогелями // Высокомолек. соед. –М.: 2003. т.А46. №5. –С.783-798.
 12. Карабанова В.Б., Рогачева В.Б., Зезин А.Б., Кабанов В.А. Взаимодействие сетчатого полиакрилата натрия с белками. // Высокомолек. соед. –М.: 1995. т.А37. №11. –С.1861-1867.
 13. Anufiyeva E.V., Kirpach A.B., Kraykovskiy M.G., Lushchik V.B., Soular I., Swanson L. A soil-to-globe transition in methyl methacrylate (co)polymer pastomolecules in solvent-prescribing agent mixtures // Polymer Science. –США, 2000. т.42. №11. –С.1709-1710.
 14. Берлин А.А., Волфсон, Оштин В.Г., Ениколопов Н.С. Принципы создания композиционных полимерных материалов. –М.: «Химия», 1990. –С.270.
 15. Batbisei R., Magnani A., Consumi M. Swelling behavior of carboxymethylcellulose hydrogels in relation to cross-linking pH and charge density // J. Macromolecules, 2000. V.33. №20. –P.7475-7480.
 16. Изумрудов В.А., Волкова И.Ф., Григорян Э.С., Горшкова М.Ю. Водорастворимые нестехиометричные полиэлектролитные комплексы модифицированного хитозана // Высокомолек. соед. –М.: 2011. т.А53. №4. –С.515-524.
 17. Shitova N.N., Fedotov Yu.A., Klish Yu.E. Interpolymer reactions involving sulfonate-containing aromatic poly(amide)s and the properties and application of their products // Polymer Science. –США, 2001. т.А43. №7. –С.679-683.
 18. Бектуров Е.А., Сулейменов И.Э. Полимерные гидрогели. Алматы: «Гилья», 2003. –240 с.
 19. Ануфриева Е.В., Некрасова Т.Н., Краковик М.Г., Лушчик В.Б., Ананьева Т.Д., Шевелева Т.В. Структурная организация и функциональные свойства поли- η -винилкапролактама в интерполимерных комплексах // Высокомолек. соед. –М.: 2003. т.Б45. №10. –С.1774-1778.
 20. Kabanov V.A., Sergeyev V.G., Ryskina O.A., Zinchenko A.A., Zelin A.B., Joosten J.G.H., Vrasckpan J., Yoshikawa K. Interpolyelectrolyte complexes formed by DNA and astatanol poly(propylene imine) dendrimers // J. Macromolecules, 2000. v.33. №26. –P.9587-9593.
 21. Аскадский А.А., Голенева Л.М. Синтез и исследование композиционных материалов с регулируемым модулем упругости на основе сетчатых полиизоциануратных полимеров // Высокомолек. соед. –М.: 2003. т.А45. №11. –С.1846-1855.
 22. Нуркеева З.С., Хуторянский В.В., Мун Г.А., Битекенова А.Б. Комплексообразование полиакриловой кислоты с поливинилметилловым эфиром в присутствии неорганических солей и лидоканина гидрохлорида // Высокомолек. соед. –М.: 2003. т.А45. №12. –С. 2096-2101.
 23. Инь Дин Бо, Хуторянский В.В., Мун Г.А., Нуркеева З.С. Поликомплексы и пленочные композиции на основе гидроксиметилцеллюлозы и полиакриловой кислоты как системы для контролируемого выделения левомицетина // Высокомолек. соед. –М.: 2002. т.А44. №10. –С.1826-1832.
 24. Ким М.Д., Исаков Р.М., Батырбеков Е.О., Жубанов Б.А., Reichauid A. Микрокапсулы на основе сегментированного полиуретана: синтез, свойства, капсулирование и кинетика высвобождения изониазида // Высокомолек. соед. –М.: 2006. т.А48. №12. –С.2122-2128.
 25. Изумрудов В.А. Стабилизация полиэлектролитных комплексов карбоксилосодержащих полианионов в нейтральных и слабых кислых средах и факторы, влияющие на нее // Высокомолек. соед. –М.: 2007. т.А49. №4. –С.691-700.
 26. Лопатин В.В., Аскадский А.А., Васильев В.Г. Набухание полиакриламидных гелей медицинского назначения // Высокомолек. соед. –М.: 2005. т.А47. №7. –С.1187-1195.
 27. Koliukov A.P., Uamrol'skii Yu.P., Vugodskii Ya.S. Transport properties of cardo poly(imides): Homo and copolymers // Polymer Science. –США, 2001. –Т.А43. №6. –С.638-646.
 28. Валуев И.Л., Валуев Л.И., Обиленнова И.В., Сытов Г.А., Ванчугова Л.В. Модифицированные полиуретаны – новый тип тромборезистентных полимеров // Высокомолек. соед. –М.: 2010. т.А52. №8. –С.1432-1435.
 29. Костина Н.Ю., Горшкова М.Ю., Изумрудов В.А. Водорастворимые полипептиды модифицированного хитозана // Высокомолек. соед. –М.: 2011. т.А53. №10. –С.1767-1775.
 30. Иванцова Е.Л., Косенко Р.Ю., Иорданский А.Л., Роговина С.З., Прут Э.В., Филатова А.Г., Гумаралиева К.З., Новикова С.П., Берлин А.А. Структура и пролонгированный транспорт в системе биодegradируемое поли(1-3-тироксидибутират) лекарственное вещество // Высокомолек. соед. –М.: 2012. т.А54. №2. –С.215-223.
 31. Перушов Д.В., Изумрудов В.А., Зезин А.Б., Кабанов В.А. Влияние степени полимеризации полиинона на устойчивость интерполиэлектролитных комплексов в водносолевых растворах. Высокомолек. соед. –М.: 1995. т.А.37. №10. –С.1739-1746.

32. Касикин В.А. Полимер-коллоидные полиэлектролитные комплексы. Получение, строение, свойства // Дис. ... докт.хим.наук. – М.: МГУ, 1988. –С.122.
33. Скорикова Е.Е., Калюжная Р.И., Вихорева Г.А., Гальбрайт Л.С., Котова С.А., Агеева Е.П., Зезин А.Б., Кабанов В.А. Свойства интерполиэлектродных комплексов хитозана и полиакриловой кислоты // Высокомолек.соед. –М.: 1996. т.А.38. №1. –С.61-65.
34. Валуев Л.И., Валуев И.Д., Обищенко И.В. Растущие полимерные гидрогели // Высокомолек.соед. –М.: 2012. –Т.А54. №5. –С.798-801.
35. Изумрудов В.А. Интерполиэлектродные реакции: равновесие, кинетика, механизм. // Дис. ... докт.хим.наук. –М.: МГУ, 1989. –С.150.
36. Жирякова М.В., Изумрудов В.А. Контролируемая стабильность полимер-коллоидного комплекса в водно-солевых средах // Высокомолек.соед. –М.: 2008. т.А50. №10. –С.1793-1801.
37. Сергеев В.Г., Пышкина О.А., Зинченко А.А., Зезин С.Б., Зезин А.Б., Кабанов В.А. Механизм взаимодействия ДНК с катионными поверхностно-активными веществами в водно-спиртовой среде и структура образующихся комплексов // Высокомолек.соед. –М.: 2003. т.А45. №5. –С.814-822.
38. Изумрудов В.А., Жирякова М.В. Конкурентные реакции в растворах комплекса модифицированного хитозана и ДНК // Высокомолек.соед. –М.: 2011. т.А53. №6. –С.835-842.
39. Тарарышкин Д.В., Крамаренко Е.Ю., Хохлов А.Р. Взаимодействие двух полиэлектролитных гелей в растворе противоионного заряженного поверхностно-активного вещества. Высокомолек.соед. –М.: 2007. т.А49. №10. –С.1828-1837.
40. Стародубцева С.Г., Миронов А.В., Хохлов А.Р., Дембо А.Т. и др. Стехиометрические и нестехиометрические комплексы полиэлектролитов с противоионно заряженными ПАВ. Соотношение между структурой и составом // 4-ый Российский симпозиум «Жидкокристаллические полимеры». –М.: 1999. –С.69.
41. Закиров Р.К., Ахмадулина Ф.Ю., Валеев Н.Н., Победимский Д.Г. Интерполимерные комплексы и их флокулирующая способность // Журн.прикл.химии. –Минск: 2001. т.74. №4. –С.652-656.
42. Скородинская В.М., Кеменова В.А. Модель депо противогепатаринового препарата // Хим.фарм.журн. –М.: 1983. №12. С.1463-1467.
43. Будтова Т.Б., Сулейменов И.Э., Френкель С.Д. Применение диффузионного подхода для описания набухания полиэлектролитных гидрогелей // Высокомолек.соед. –М.: 1996. т.Б37. №1. –С.147-153.
44. Budtova T. Absorption release of polyvalent metal ions by a polyelectrolyte gel // J.Control Release, 1998. Vol 54. –P.305-312.
45. Валуев Л.И., Валуев И.Д., Платэ Н.А. Терморегулируемый направленный транспорт физиологически активных соединений // Высокомолек.соед. –М.: 2009. т.А51. №11. –С.1940-1946
46. Изумрудов В.А., Жирякова М.В. Комплексообразование и конкурентные интерполиэлектродные реакции с участием поли-п-оксизип-4-винилпиридиниевого катиона // Высокомолек.соед. –М.: 2009. т.А51. №6. –С.946-953.
47. Мустафаев М.И., Кабанов В.А. О механизме связывания гепарина поликатионами на фоне сывороточных белков. // Фармакология и токсикология. –М.: 1980. №4. –С.395-399.
48. Краснюк И.Н. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. –М.: Академия, 2004. –С.464.
49. Мустафин Р.И., Кабанова Т.В. Получение и исследование интерполиэлектродного комплекса, образованного зудрагитами марок Е 100 и L 100 // Хим.фарм.журнал. –М.: 2004. т.38. №11. –С.39-41.
50. Мустафин Р.И., Захаров И.М. Изучение диффузионно-транспортных свойств поликомплексных матричных систем на основе зудрагита Е и алыгината натрия // Хим.фарм.журнал. –М.: 2004. т.38. №8. –С.46-48.
51. Кеменова В.А., Мустафин Р.И., Алексеев К.В., Скородинская А.М., Зезин А.Б., Тенцова А.И., Кабанов В.А. Применение интерполимерных комплексов в фармации // Фармация. –М.: 1990. №3. –С.80-88.
52. Lopez-Lopez M.L., Resman-Lopez C., Vila-Jato J.L. and Alonso M.J. // J.Control.Release. 1998. V.52. –P.109-118.
53. Адамян А.А. Материалы IV междунар. конф. «Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перивазочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов». –М.: 2001. –С.21-25.
54. Вирник А.Д., Скокова И.Ф., Юданова Г.Н. // Приклад. биохимия и микробиология. –М.: 1996. т.32. №6. –С.615-619.
55. Вирник А.Д., Скокова И.Ф., Юданова Г.Н. // Приклад. биохимия и микробиология. –М.: 1997. т.33. №4. –С.428-432.
56. Юданова Т.Н., Алешина Е.Ю. Свойства протеазы «С» в комплексе с полигексаметиленгуанидином // Хим.фарм.журнал. –М.: 2003. т.37. №12. –С.41-44.

57. Izumitov V.A., Lim S.H. Controlled phase separations in solutions of poly (methacrylate) anion complexes with globular proteins // *Polymer Science, США*, 2002. т.А44. №5. –С.484-490.
58. Lezov A.V., Melnikov A.B., Polushina G.E., Antonov E.A., Ryumstev E.I., Lyusenko E.A., Zezin A.B., Kabanov V.A. The structure and conformation of a poly(L-lysine) cation complex with an anionic surfactant in chloroform and isopropyl alcohol // *Polymer Science, США*, 2002. т.А44. №7. –С.703-708.
59. Сулейманов И.Э., Будгова Т.В., Исаков Р.М., Батирбеков Е.О., Жубанов Б.А., Бектуров Е.А. Полимерные гидрогели в фармацевтике. Алматы-Санкт-Петербург, 2004г. –С.210.
60. Башура Г.С., Оридорога В.А. Вспомогательные вещества и их роль в создании лекарственных форм. –Харьков: Изд. «Рурет», 1996. –С.230.
61. Тенцова А.И., Терёшкина О.И., Рудикова И.П., Самылина И.А., Гуськова Т.А. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ // *Фармация*. –М.: 2012. №6. –С.35-37.
62. Назарова З.А., Иргашева Н.А. Разработка состава и технологии геля с эритромицином // *Фармацевтический журнал*. –Т.: 2008. №2. –С.59-61.
63. Ходжаева И.А., Назарова З.А., Шабилалов А.А., Мавлянов А. Изучение структурно-механических свойств мази для лечения витилиго // *Фармацевтический журнал*. –Т.: 2013. №3. –С.43-47.
64. Назарова З.А. Некоторые направления по совершенствованию мягких лекарственных форм // *Химия в фармации*. –Т.: 1992. №2. –С.26-27.
65. Новикова Л.С., Шорманов В.К., Белиева Г.В., Ахметжанова И.Н., Белиева Т.В. Коллаген в фармации и медицине // *Фармация*. –М.: 2011. №4. –С.52-56.
66. Vayubekov E.O., Uteibaeva Z.T., Umetzakova M.V. Release of drugs from polymeric eye films *Fundamental research // J. Pharmaceutical sciences*. –Almaty, 2011. №7. –С.233-234.
67. Шишкина А.В., Багирова В.Л. Анализ отечественного фармацевтического рынка мягких лекарственных форм // *Фармация*. –М.: 2013. №1. –С.44-47.
68. Мустафин Р.И., Кабанова Т.В. Изучение диффузионно-транспортных свойств поликомплексных матричных систем, образованных эудрагитами Е100 и L100 комплекс // *Хим. фарм. журн.* –М.: 2005. т.39. № 5. –С.36-37.
69. Шишкина А.В., Багирова В.Л. Анализ отечественного фармацевтического рынка мягких лекарственных форм // *Фармация*, 2013. №1. –С.34-36.
70. Багабаньян В.Ю. Полимерные наночастицы в оптимизации фармако-кинетики и фармакодинамики лекарственных веществ // *Фармация*. –М.: 2013. №4. –С.31-33.
71. Голод А.С., Кривовяз Е.В., Кривовяз С.А. и др. Функциональное моделирование в построении технологических схем для мягких лекарственных форм функциональное моделирование в построении технологических схем для мягких лекарственных форм // *Фармация*. –М.: 2013. №5. –С.34-38.
72. Гузев Е.К., Гузев К.С., Раменская Г.В. Определение дисперсности в мягких лекарственных формах // *Фармация*. –М.: 2013. №6. –С.30-33.
73. Абизов Е.А., Бабаскин В.С. Мягкие лекарственные формы на основе масла семян льна // *Фармация*. –М.: 2012. №1. –С.34-36.
74. Назарова З.А. Создание эмульсионных и гидрофильных основ с использованием местных видов сырья и совершенствование технологии мазей с их помощью: Дис. ... докт. фарм. наук. –Т.: 1996. –С.228.
75. Заявка 61-293911. Япония. Препараты пролонгированного действия. Хидаки Нагафуми, Тайсон Сэйху // *РЖ «Химия»*, 1998. 701031П.
76. Заявка 5411227. Япония. Фармацевтическая основа, содержащая порошкообразный гель бентонита для препаратов, используемых наружно. Миура Такаву, Мацумото Конти, Табата Хаято // *РЖ «Химия»*, 1992. 80102П. –С.618.
77. Технологии лекарственных форм / Под редакцией Кондратьевой Т.С. т.1. –М.: Медицина, 1991. –С.469.
78. Патент 90500. СРР. Основа липофильной мази. Вада Ле ингент Лиротта / Ваг Ретта, Миллесен Мариа, Спелетти Розалиа, Слемоти Станеа, Дуемант Андреа, Сизу михел. Interzinddengo Je produse cosmetice "Nitraj". КЖХ. 1988. –С.571.
79. Патент 4591602. Составы для наружного применения на основе озонидов. США. Ozonide esters and topical compositions containing same. Deville Richard R. Jemes, H. Вгаип. РЖХ. Химия. 1997. 50122П. –С.243.
80. Жоголо Ф., Возняк В., Попович В., Богдан Я. Вспомогательные вещества и их применение в технологии лекарственных форм: справочное пособие / Львов: Центр Европы, 1996. –С.280.

81. Семкина О.А., Джавахин М.А., Левчук Т.А. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов) (обзор) // Хим.фарм.журн. –М.: 2005, т.39, №9. –С.45-48.
82. Назарова З.А., Туреева Г.М., Назарова Д.Н. и др. Разработка технологии мазей на гидрофильной основе // Кимё ва фармация. –Т.: 1995. №3. –С.28-30.
83. Батрова В.А., Дёмина Н.Б., Куличенко Н.А. Современный взгляд на лекарственную форму // Фармация. –М.: 2008. №2. –С.24-26.
84. Тожиёв М.А., Тошпулатова А.Ю., Назарова З.А., Олимонов Б.О. Анестезинни эмульсион ва бентонит асосида тайёрланган суртма дорисининг кимёвий тахлили // Кимё ва фармация. –Т.: 1995. №3. –14-15б.
85. А. с. 1803100 СССР. Состав для мазевой основы / Назарова З.А., Фрик Л.П., Туреева Г.М., Махмудов Т.М. / СССР/ Зарегистр 09.10.92.
86. Сорокина Э.В., Бобрицкая Л.А., Сорокин А.И., Прокопенко И.И. Полимерные вспомогательные вещества нового поколения. // Вестник фармации. –М.: 2001. №3. –С.52-55.
87. Перев И.М., Зупанец И.А. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. –Харьков, 1999. –С.260.
88. Иванова Н.А., Разепина Я.А., Селинников А.А., Вихарева Е.В., Сульдин А.В. Кинетика процесса сушки мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями // Фармация. –М.: 2012. №3. –С.31-35.
89. Яшкарлова М., Бимендина Л.А., Кудайберенов С.Е., Бектуров Е.А. Полимерные комплексы: получение, свойства, применение. –Семипалатинск: Тылым, 2003. –С.285.
90. Белов С.Г. Многокомпонентные мази на гидрофильной основе профилактики и лечения: Автореф. дис. ... докт.фарм.наук. –Харьков, 1988. –С.42.
91. Хаджиева З.Д., Тигиева З.Б. Биофармацевтическое изучение мази для лечения атопического дерматита // Фармация. –М.: 2010. №7. –С.35-38.
92. Назарова З.А., Туреева Г.М., Назарова Д.Н. Разработка технологии мазей на гидрофильной основе // Кимё ва фармация. –Т.: 1995. №3. –С.28-30.
93. Оганесян Е.А., Бадуру Х., Багабаньян В.Ю., Аляутдин Р.Н., Гельперина С.Э. Разработка пероральной лекарственной формы рифамицина на основе полимера Eudragit RL // Фармация. –М.: 2009. №5. –С.37-39.
94. Самылина И.А., Костенникова З.П., Терёшина Н.С., Цуканов Ю.В. Научные подходы к разработке общих фармакопейных статей на гомеопатические лекарственные формы // Фармация. –М.: 2010. №3. –С.38-42.
95. Korejkin V.V., Kirrer A.I. Polyestrolute complexes of sodium dodecyl sulfate and cationic sorbent of vinylpyrrolidone in aqueous solutions // Polymer Science. США, 2001. т.43. №7. –Р.1245-1250.
96. Капустский Ф.Н., Юркин Т.Д. Лекарственные препараты на основе производных целлюлозы. –Минск: «Университетское», 1989. –С.69.
97. Батырбеков Е.О., Жубанов Б.А. Биотехнология. Теория и практика. –Алматы, 2002. №4. –С.50-54.
98. Okano T., Yoshida R. Polymers for pharmaceutical and biomolecular engineering // Biomedical Applications of Polymeric Materials. CRC Press, 1993. V3. –Р.407-428.
99. Чушов И. Промышленная технология лекарств. –Харьков, Изд. «НФаУ», 2002. –С.715.
100. Торчилин В.П. Иммуобилизованные ферменты в медицине. –М.: ВНИИЦ, 1998. –С.198.
101. Назарова З.А., Халимов А.Х. Перспективы создания гомеопатических лекарственных средств на основе местного сырья // Фармацевтический журнал. –Т.: 2010. №1. –С.38-44.
102. Гусов Р.М., Овчаренко Л.П. Изучение реологических параметров и разработка офтальмологического геля азитромицина // Фармация. –М.: 2010. №1. –С.39-42.
103. Назарова З.А. Создание эмульсионных и гидрофильных основ с использованием местных видов сырья и совершенствование технологии мазей с их помощью: Автореф. дис. ... докт.фарм.наук. –Т.: 1996. –С.37.
104. Новиков Л.С., Шарманов В.К., Белова Г.В., Ахметзянова И.Н. Перспективы применения коллагена в фармации // Сб. науч. трудов «Актуальные проблемы медицины и фармации». –Курск, 2001. –С.254.
105. Азизов У.М., Оразиев Г.Р., Назарова З.А., Зылева Л.П., Асатов С.И. Состав и технология мазей на основе глицирама // Кимё ва фармация. –Т.: 1998. №2. –С.26-27.
106. Асатов С.И., Усуббаев М.У., Авдонин Г.А., Чинарев В.Г. Микрокристаллическая целлюлоза в медицине и фармации. Сообщ.1. Технология получения МКЦ из отходов марли // Кимё ва фармация. –Т.: 1998. №3. –С.22-25.

107. Оразиев Г.Р., Зылева Л.П., Азизов У.М., Асатов С.И. Стандартизация глицериновой мази // *Кимё ва фармация*. –Т.: 1998. №5. –С.16-20.
108. Асатов С.И., Усуббаев М.У., Чинарев В.Г., Авдонин Г.А. Микрокристаллическая целлюлоза в медицине и фармации. *Сообщ.2. Технологии получения мази борной на основе М.К.Ц* // *Кимё ва фармация*. –Т.: 1998. № 6. –С.16-18.
109. Асатов С.И. Технологические и биофармацевтические основы создания твердых и мягких лекарственных форм с использованием микрокристаллической целлюлозы: Автореф. дис. докт.фарм.наук. –Т.: 2009. –С.37.
110. Назарова З.А., Современное состояние и перспективы развития мягких лекарственных средств для местного применения. *Фармацевтический журнал*. –Т.: 2007. №4. –С.78-81.
111. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Под. ред. проф. Доценко Б.М. –Киев: Здоровье, 1995. –С.356.
112. Дмитриевский Д.И. Технологии лекарственных препаратов промышленного производства. –Винница: «Новая книга», 2008. 368 с.
113. С.01.21/78. Способ определения коллагена / Новикова А.С., Шарманов В.К., Полонская М.В. №2169915//*Бюл. Изобретений*. 2001. №18.
114. Халифеев Д.Р., Шаропов Ф.С., Зоиров С.Б., Садырбаев Д.Н. Исследования по выбору основы для бактерицидной мази // *Фармация*. –М.: 2012. №6. –С.38-41.
115. Фармацевтические аспекты и биологические аспекты мазей / Под. ред. И.М.Перцева. –Харьков: Изд. «Золотые страницы», 2003. –285 с.
116. Мошкеевич С.Х., Жубанов Б.А. Бактерицидная хирургическая повязка пролонгированного действия // *Инф.Каз.Гос.ИНТИ*. 1996. №67. –С.95.
117. Ростовецкая Н.С., Плетнева И.В., Симонян А.В., Манина Д.А. Разработка состава эмульсионной мази «Эльтон» // *Фармация*. –М.: 2011. №5. –С.44-47.
118. Назарова З.А., Зиммухамедова М.М., Рахманова К.Ж. Изучение реологических свойств геля, содержащего жидкий экстракт ханделии волосистой // *Фармацевтический журнал*. –Т.: 2008. №2. –С.57-59.
119. Зиммухамедова М.М., Назарова З.А., Ахмедова М.А. Структурно-механические характеристики мазей с экстрактом ханделии волосистой // *Фармацевтический журнал*. –Т.: 2005. №2. –С.42-44.
120. Тенцова А.И., Терёшкина О.И., Рудакова И.П. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ // *Фармация*. –М.: 2012. №7. –С.35-39.
121. Стрельцов Е.В., Компанцева Е.В. Изучение мази бифидофита с димексидом // *Фармация*. –М.: 2004. №2. –С.32-34.
122. Истранова Е.В., Аболян Р.К., Истранов Л.К., Чертова Е.Н. Иктикол – новая субстанция коллагена // *Фармация*. –М.: 2004. №5. –С.34-36.
123. Отдельнова М.В., Захарова Ю.А., Игалева Е.М., Касякин В.А., Зезин А.Б., Кабанов В.А. Обратимые температурные превращения комплексов поли-1-этил-4-винилпирролидина с додецил-сульфатом в водно-солевых растворах // *Высокомолек. соед.* –М.: 2006. т.48. №4. –С.646-656.
124. Литманович Е.А., Сядук Г.В., Лысенко Е.А., Зезин А.Б., Кабанов А.В., Кабанов В.А. Влияние концентрации режима на реологические свойства полиметакрилата натрия и его комплексов с блок-сополимером полистирол-поли-н-этил-4-винилпирролидин бромидом в водно-солевом растворе // *Высокомолек. соед.* –М.: 2006. т.48. №9. –С.1682-1690.
125. Древалев В.Е., Васильев Г.Б., Литманович Е.А., Куличихин В.Г. Реологические свойства концентрированных водных растворов смесей анионных и катионных полиэлектролитов // *Высокомолек. соед.* –М.: 2008. т.50. №7. –С.1172-1179.
126. Вассерман А.М., Роговина Л.З., Васильев В.Г., Чуручкина Н.А., Янина Л.П., Мотыкин М.В., Алиев И.И., Благодатских И.В., Васильева О.В. Локальная подвижность и реологические свойства гелей гидрофобно модифицированных полиакриламидов // *Высокомолек. соед.* –М.: 2009. т.51. №2. –С.257-266.
127. Knap P., Shalady S.W., Naess P. Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery. *Technomic Publ.* 1993. –252 p.
128. Самылина И.А., Булаев В.М., Ших Е.В. Лекарственные растения, обладающие гепатотоксическим действием // *Фармация*. –М.: 2011. №4. –С.35-37.
129. Шитовская А.Б., Тимофеева Г.Н. Реологические свойства и оптическая активность модифицированного астагта целлюлозы // *Высокомолек. соед.* –М.: 2003. т.45. №3. –С.101-105.
130. А 61 К35/36.35/32. Способ получения коллагена / Беллева Г.Н., Новикова Л.С. №2076718. Изобретения (Заявки и патенты) 1997. №10. –С.17.

131. Белиева Г.Н. Разработка технологии коллагена линимента на его основе: Автореферат дисс. ... канд. фарм. наук. – Курск, 2000. – 21 с.
132. Белиева Г.Н., Новикова Л.С., Ахметзянова И.Н. Сравнительная характеристика вспомогательных веществ, используемых в технологии матриксов готовых лекарственных средств // Материалы региональной научно-практической конференции с международным участием. – Белгород, 2007. – С.264-266.
133. Новикова Л.С., Белиева Г.Н., Ахметзянова И.Н. Сублимационная сушка в производстве лекарственных средств // Материалы региональной научно-практической конференции с международным участием. – Белгород, 2007. – С.317-319.
134. Новикова Л.С., Полонская М.В. Способ создания стабильных глазных препаратов с водорастворимыми витаминными на основе сублимационной сушки // Материалы Всероссийской школы-семинара молодых ученых «Современные наукоемкие лечебные и фарм. технологии для офтальмологии». Белгород, 2009. – С.94-100.
135. С 22197246 RU A61 K 31/375 F9/00. Глазной препарат и способ его получения / Новикова Л.С., Полонская М.В. КГМУ. №2000125322. Изобретения (Заявки и патенты). – 2003. №3. – С8.
136. Муштафин Р.И., Кабанова Т.В., Жданова Е.Р., Буховец А.В., Гарипова В.Р., Насыбуллин Ш.Ф., Кеменова В.А. Диффузионно-транспортные свойства поликомплексных матричных систем, образованных eudragit® еро и сарбомер 940 // Хим. фарм. журн. – М.: 2010. т.44. №3. – С.38-42.
137. Муштафин Р.И., Кабанова Т.В., Жданова Е.Р., Буховец А.В., Гарипова В.Р., Насыбуллин Ш.Ф., Кеменова В.А. Получение и физико-химическая оценка нового носителя на основе интерполи-электролитного комплекса, образованного eudragit® еро и сарбомер 940 // Хим. фарм. журн. – М.: 2010. т.44. №5. – С.39-42.
138. Муштафин Р.И., Захаров И.М. Изучение диффузионно-транспортных свойств поликомплексных матричных систем на основе эудрагита Е и альгината натрия Хим. фарм. журн. – М.: 2004. №8. – С.38-41.
139. Муштафин Р.И., Болдов А.В., Кеменова В.А., Ромбют П., Ван ден Моотер Г. Интерполимерное взаимодействие противопо-ложно заряженных типов eudragit® r130d и fs30d в бинарных плёнках как инструмент модифицирования высвобождения в пероральных системах доставки // Хим. фарм. журн. – М.: 2012. №1. – С.33-35.

140. Гусов Р.М., Овчаренко Л.П. Изучение реологических параметров и разработка офтальмологического геля азитромицина Хим. фарм. журн. – М.: 2012. №1. – С.37-39.
141. Муштафин Р.И., Бобылёва В.Л., Кеменова В.А. Потенциаль-ные носители для контролируемой доставки лекарственных веществ на основе интерполиэлектролитных комплексов с участием eudragit® типов еро/1100-55, часть 2. сравнительная оценка диффузионно-транс-портных свойств // Хим. фарм. журн. – М.: 2010. т.44. №7. – С.36-39.
142. Заявка 61-277613 (1988) Япония. Телерастворимый препарат для наружного применения, обеспечивающий быстрое проникновение лекарственных веществ через кожу / Сато Суэму, Масумото Кэнди, Сакаи Исодзи, Со Исао // РЖ Химия. 1988. №202361П.
143. Заявка 64-271215 (1988). Япония. Состав для наружного применения / Ямато Масаруми, Мурасицу Тоедзиро, Танахаси Киёси // РЖ Химия. – 1988. №10. 0231П.
144. Ткачева Н.И., Морозов С.В., Григорьев И.А., Моганов Д.М., Колчанов Н.А. Модификация целлюлозы – перспективное направление в создании новых материалов // Высокомолек. соед. – М.: 2013. т.А55. №8. – С.1086-1107.
145. Саримсаков А.А. Карбоксиметилцеллюлоза: синтез, свойства и медико-биологические полимерные материалы на её основе. Дисс. ... докт. тех. наук. – Т.: 1997. – 337 с.
146. Григорьева А.П., Федотова О.Я. Лабораторный практикум по технологии пластических масс. – М.: Высшая школа, 1997. – С.22.
147. Пуховицкая А.Н., Пшеничина В.П. Малоотоксичная карбо-мидоформальдегидная смола для укрепления грунтов // Пластмассы. – М.: 1987. №1. – С.60-63.
148. Мухамедов Г.И., Хафизов М.М., Хасанханова М.Н., Шарипов Х.Т. Изучение структуры продуктов матричной поликонден-сации мочевины и формальдегида на карбоксиметилцеллюлозе методом ИК-спектроскопии // Журн. прикл. спектроскопии. – Минск: «Наука», 1988. т.49. №6. – С.974-978.
149. Волынский А.Л., Бакеев Н.Ф. Особенности молекулярного движения и свойства тонких плёнок и поверхностей слоев аморфных полимеров // Высокомолек. соед. – М.: 2003. т.А45. №7. – С.1209-1231.
150. Хафизов М.М. Свойства нестехиометрических поликомп-лексов на основе карбоксиметилцеллюлозы и аминокислотных полимеров // «Химия и химическая технология». – Т.: 2004. №1-2. – С.31-34.
151. Калантарова Т.Д. Термодинамические характеристики и структурированные особенности смесей полимеров на основе поливинил-

- пирролидона и метилцеллюлозы: Дисс. ... канд. хим. наук. -Т.: 1997. -С.50.
152. Хафизов М.М., Каримов З.Ш., Ахмедов А.М., Мухамедов Г.И. Электроно-микроскопическое исследование структур возникающих при взаимодействии полиэлектролитных макромолекул // XX Российская конференция по электронной микроскопии. -Черноголовка, 2004. -С.196.
153. Белокурова А.П., Бурмистров Ш.А., Агеев Т.А. Термомеханический метод исследования полимеров. -Иваново, 2006. -36 с.
154. Государственная фармакопея XI издания. Вып. 1. -М: «Медицина», 1990.
155. Государственная фармакопея XI издания. Вып.2. -М: «Медицина», 1990.
156. Груданова Г.П., Козлова Л.М., Литвинова Т.П. Руководство к практическим занятиям лекарственных форм. -М: «Медицина», 1986. -272 с.
157. Шеницина В.П., Молоткова Н.Н. Исследование структуры и механических свойств поликомплекса на основе полиакриловой кислоты и карбамидо-формальдегидной смолы // Высокомолек. соед. -М.: 1988. т.Б30. №6. -С.455-458.
158. Крутько Н.П., Воробьева Е.В., Можейко Ф.Ф. Исследование поликомплексов на основе литносульфонатов и мочевиноформальдегидных смол методом ИК-спектроскопии // Журн. приклад. Спектроскопии. -М.: 1988. №1. -С.95-98.
159. Мухамедов Г.И., Хафизов М.М., Хасанханова М.Н., Шарипов Х.Т. Изучение структуры продуктов матричной поликонденсации мочевины и формальдегида с натрийкарбоксиметилцеллюлозой методом ИК-спектроскопии // Журн. приклад. спектроскопии. -М.: 1988. т.49. №6. -С.974-978.
160. Хафизов М.М. Комплексобразование карбоксиметилцеллюлозы с аминосодержащими мочевиноформальдегидными олигомерами и полимерами: Автореф. дис... канд.хим. наук. -Т.: 1989. -22 с.
161. Молоткова Н.Н. Функциональный состав олигомеров и его влияние на химическую структуру отвержденных мочевино-формальдегидных смол. Автореф. дис. ... канд.хим. наук. -М.: 1988. -24 с.
162. Петропавловский Г.А. Гидрофильные частично замещенные эфиры целлюлозы и их модификация путем химического спивания. -Ленинград, 1988. -С.118.

163. Хафизов М.М., Мухамедов Г.И., Каримов З.Ш., Ахмеджанов Г. Интерполимерные комплексы в решении экологических проблем и определения их структур, методом ИК-спектроскопии // Сборник научных статей «INFRA-2000». Международная научная конференция. -Т.: 2000. -С.181-183.
164. Мухамедов Г.И., Хафизов М.М., Хасанханова М.Н., Искандаров С.А., Зезин А.Б. Интерполимерные взаимодействия как фактор, регулирующий трехмерной полимеризации мочевино-формальдегидных олигомеров // ДАН СССР. -М.: 1989. т.306. №2. -С.386-390.
165. Мухамедов Г.И. Интерполимерные комплексы на основе аминосодержащих мочевино-формальдегидных олигомеров и полимеров и их применение: Автореф. дис. ... докт. хим. наук. Москва, 1991. -42с.
166. Зансоева М.Ф., Рогачева В.Б., Гуляева Ж.Г., Зезин А.Б. Взаимодействие амфолитных дендримеров с линейными полиэлектролитами // Высокомолек. соед. -М.: 2008. -Т.А50. №6. -С.1009-1019.
167. Жиракова М.В., Изумрудов В.А. Премущества и перспективы флуоресцентного метода исследования полиэлектролитных комплексов ДНК, основанного на конкурентном вытеснении интеркалированного красителя // Высокомолек. соед. -М.: 2007. т. А49. №12. -С.2092-2106.
168. Изумрудов В.А., Сыбачин А.В. Определяющее влияние лиофилизующего полигона на фазовые разделения в растворах полиэлектролитных комплексов // Высокомолек. соед. -М.: 2006. т.А48. №10. -С.1849-1857.
169. Izumitov V.A., Lim S.H. Controlled phase separations in solutions of poly(methacrylate) anion complexes with globular proteins // Polymer Science. -СПА, 2002. т.А44. № 5. -С.484-490.
170. Хафизов М.М. Исследование строения интерполимерных комплексов, полученных на основе карбоксиметилцеллюлозы и мочевино-формальдегидной смолы // Журн. Кристаллография. -М.: 2005. т.50. №1. -С.101-104.
171. Бочек А.М., Забывалова Н.М., Юдин В.Е., Гофман И.В., Давренцев В.К., Волчек Б.З., Власова Е.Н., Абдюлов И.В., Брусилевская Н.Г., Осовская И.И. Свойства водных растворов карбоксиметилцеллюлозы с добавками наночастиц и композиционных пленок на их основе // Высокомолек. соед. -Москва, 2011. т.А53. №12. -С.2085-2093.
172. Yasina L.L., Aliev I.I., Wassetman A.M., Doseva V., Baranovski V.Yu. Molecular mobility in polyethylene glycol-based

- micelles in complexes with poly(methacrylic acid) // *J. Polymer Science*. – США, 2002. т.А44. № 6. –С.640-644.
173. Khatfzov M.M. Structures of interpolymer complexes based on carboxymethylcellulose and urea-formaldehyde resin//*Crystallography Reports*. 2005. V.50. №1. –Р.94-97.
174. Хафизов М.М. Разработка интерполимерных комплексов и композиционных материалов на основе карбоксиметилцеллюлозы и технологии их получения: Автореф. дис. ... докт.техн.наук. –Т.: ТГТУ, 2006. –41с.
175. Хафизов М.М. Исследование строения интерполимерных комплексов, полученных на основе карбоксиметилцеллюлозы и мочевино-формальдегидной смолы // Журн. «Кристаллография». –М.: Наука, 2005. т.50. №1. –С.101-104.
176. Khatfzov M.M. Electrical properties of carboxymethylcellulose interpolymer complexes with amino group containing polymers // *J. Polymer Science*. –США, 2001. Ser.B. –V.43. №5-6. –С.Р.140-143.
177. Анифеева Е.В., Краковуак М.Г., Некрасова Т.Н., Смыслов Р.У. Stereocomplexes of poly(methacrylic acid) and poly(methyl methacrylate) // *Polymer Science*. –США, 2001. т. V43. № 8. –С.1437-1439.
178. Розова Е.Ю., Курьиндин И.С., Лаврентьев В.К., Ельшиевич Г.К. Структура и механические свойства пористых пленок из полиэтилена различной молекулярной массы // *Высокомолек. соед.* – М.: 2013. т.А55. №10. –С.1255-1262.
179. Анифеева Е.В., Кирпач А.В., Краковуак М.Г., Апаньева Т.Д., Лущик В.В. A coil-to-globule transition in macromolecules with anthracene-containing units // *Polymer Science*. –США, 2001. т.А43. №7. –С.689-693.
180. Lezov A.V., Mel'nikov A.B., Polushina G.E., Ruyntsev E.I., Lysenko E.A., Zezin A.B., Kabanov V.A. Structure and conformation of polyurethane-cationic surfactant complexes in organic solvents // *Polymer Science, Series A*. 2001. т.43. №9. –С.915-920.
181. Смирнова Н.Н., Федотов Ю.А., Тверской В.А. Газоразделительные мембраны на основе интерполимерных комплексов сульфонат содержащих ароматических полиамидов // *Высокомолек. соед.* –М.: 2010. Т.А52. №4. –С.609-614.
182. Kabanov V.A., Sergeyev V.G., Pushkina O.A., Zinchenko A.A., Zezin A.B., Joosten J.G.H., Brackman J., Yoshikawa K. Interpolyelectrolyte complexes formed by DNA and aspirinol poly (propylene imine) dendrimers // *J. Macromolecules*, 2000. v.33. №26. –Р.9587-9593.
183. Mukhamedov G.I., Khatfzov M.M., Akhmedov A.M., Aliev A.E. Heat Conductivity of interpolymer Complexes of Carboxymethylcellulose with Nitrogen Containing polymers // *J.Polimer. Sci. США*, 1993. v.35. –Р.541-542.
184. Evsikova O.V., Starodubtsev S.G., Khokhlov A.R. Synthesis, swelling, and adsorption properties of composites based on poly (acrylamide) gel and sodium bentonite // *Polymer Science*. –США, 2002. т.А44. №5. –С.491-496.
185. Князева Т.Е., Мясникова И.Б., Медведева В.В., Семчиков Ю.Д. Свойства пленок, растворов и гелей, приготовленных из смесей Na-КМЦ с синтетическими полимерами // *Высокомолек. соед.* –М.: 2006. т.А48. №5. –С.864-868.
186. Мун Г.А., Нуреева З.С., Хуторянский В.В., Мангазбаева Р.А. Интерполимерные комплексы метилцеллюлозы с поликарбонатыми кислотами в водных растворах // *Высокомолек. соед.* –М.: 2001. т.А43. №3. –С.552-556.
187. Горшкова М.Ю., Волкова И.Ф., Алексеева С.Г., Молокова Н.Н., Скорикова Е.Е., Изумрудов В.А. Водорастворимый модифицированный хитозан и его взаимодействие с полистиролсульфонатным анионом // *Высокомолек. соед.* –М.: 2011. т.А53. №1. –С.60-69.
188. Lorenzo-Lamasa M.L., Rempan-Lopez C., Vila-Jato J.L. and Alonso M.J. // *J. Control. Release*, 1998. V.52. –Р.109-118.
189. Грег С., Синг К. Адсорбция, удельная поверхность, пористость. –М.: «Мир», 1970. –С.47.
190. Бунов А.Д., Гофман И.В., Хрипунов А.К., Ткаченко А.А., Ушакова Е.Э. Высокопрочные биосовместимые гидрогели на основе полиакриламида и целлюлозы: синтез, механические свойства и перспективы применения в качестве искусственных заменителей хрящевых тканей // *Высокомолек. соед.* –М.: 2013. т.А55. №5. –С.512-522.
191. Okano T., Yui N., Yokoyama M., Yoshida R. Advances in Polymeric Systems for Drug Delivery. Tokyo: Gordon & Breach Sci., 1994. –150 p.
192. Инагатов С.Д. Структура и свойства интерполимерных комплексов карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами: Дис. ... канд. хим. наук. –Т.: ИХФП АН РУз, 1991. –162 с.
193. Саримсаков А.А. Средне- и низкомоллекулярная карбоксиметилцеллюлоза – получение, свойства и применение. –Т.: «Фан», 2005г. –132 с.

194. Энциклопедия полимеров. -М.: «Советская литература», 1972. -С.685-688.
195. Рогачева В.Б., Панова Т.В., Быкова Е.В., Зезин А.Б. Взаимодействие полиамфилитных дендримеров с сетчатыми поликатионами и полианионами // Высокомолек. соед. -М.: 2009. т.А51. №3. -С.369-376.
196. Мухамедов Г.И. Интерполимерные комплексы на основе аминосоодержащих мочевиноформальдегидных олигомеров и полимеров и их применение: Дис. ... докт. хим. наук. -М.: МГУ, 1991. -260 с.
197. Бектуров Е.А., Бимендина Л.А., Мамытбеков К.Г. Комплексы водорастворимых полимеров и гидрогели. -Алматы: «НИЦ», 2002. -178 с.
198. Тураев А.С., Шамуратов Ш.А., Мухамеджанова М.Ю., Хайметова С.Б., Ходжакова Д.А. Синтез и реологические свойства водных растворов комплексов карбоксиметилцеллюлозы с гидролизом изоникотиновой кислоты. // Химия растительного сырья, Барнаул (Россия). 2008г. №4. -С.35-40.
199. Саримсаков А.А., Пак Т.С., Худжанизов Ш.Б. Синтез и свойства полифенольных производных карбоксиметилцеллюлозы. Сборник докладов Международного симпозиума «Наука о полимерах на пороге XXI века». -Т.: 1999. -С.74-76.
200. Мухамеджанова М.Ю., Шишова Н.Ю., Рашидова С.Ш. Реологическое поведение концентрированных растворов хлопковой и древесной натрий карбоксиметилцеллюлозы // Материалы международной конференции «Текстиль-2002». -Т.: 2002. -С.126.
201. Мухамеджанова М.Ю., Шишова Н.Ю., Файзишева Р., Сайниев Т., Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш. Реологическое поведение концентрированных растворов хлопковой и древесной На-карбоксиметилцеллюлозы // Материалы Международной конференции. -Т.: «Текстиль-2002». -С.126.
202. Зезин А.Б., Кабанов В.А. Структура и конформация молекул. Комплексы полиэлектролит катионное поверхностно-активное вещество в органических растворителях // Высокомолек. соед. -М.: 2001. т.А43. -С.1481-1487.
203. Кабанов В.А., Зезин А.Б. Полиэлектролиты в решении экологических проблем // Успехи химии. -М.: 1991. т.60. №2. -С.595-606.
204. Лившиц В.А., Бонариев А.П., Иорданский А.Л., Иванов Е.А., Макина Т.А., Мышкина В.Л., Бонариева Г.А. Микросферы из поли-3-гидроксибутирата для пролонгированного высвобождения лекар-

ственных веществ // Высокомолек. соед. -М.: 2009. т.А51. №7. -С.1243-1251.

205. Горшкова М.Ю., Волкова И.Ф., Изумрудов В.А. Нестехиометричные полиэлектролитные комплексы хитозана, растворимые в нейтральных средах // Высокомолек. соед. -М.: 2010. т.А52. №4. -С.567-572.
206. Алюшин М.Т., Грицаенко И.С., Каменская М.В. Современное состояние научных исследований по применению полимеров в фармации // Синтетические и биологические полимеры в фармации: Сб. науч. трудов ВНИИ фармации. -М.: 1990. т.28. -С.5-11.
207. Гуськова О.А., Павлов А.С., Халатур П.Г. Комплексы на основе жесткоцепных полиэлектролитов: компьютерное моделирование // Высокомолек. соед. -М.: 2006. т.А48. №7. -С.1166-1175.
208. Неслов И.М., Маркелов Д.А., Фалькович С.Г., Ильаш М.Ю., Округин Б.М., Даринский А.А. Математическое моделирование лигандов дендримеров, температурные зависимости // Высокомолек. соед. -М.: 2013. т.А55. №7. -С.963-970.
209. Тенцова А.И., Киселева Г.С. Тенденции и перспективы развития биофармацевтических исследований // Фармация. -М.: 1993. №6. -С.43-45.
210. Муравьев И.А. Влияние компонентов эмульсионных основ на высвобождение яда вьетнамской кобры из мазей // Фармация. -М.: 1990. №2. -С.31-34.
211. Муравьев И.А., Маринина Т.Ф. Влияние полиэтиленоксидных основ на высвобождение противовоспалительных, химиотерапевтических и гормональных препаратов из мягких лекарственных форм: Синтетическое и биологические полимеры в фармации / Сб. науч. тр. ВНИИ фармации. -М.: 1990. т.28. -С.80-84.
212. Ли В.Н., Соболенко А.К., Бузовский А.И. Исследование качества суспензионных мазей, изготовленных на основе вазелина // Фармация. -М.: 1990. №4. -С.33-35.
213. Перцев И.М., Доценко В.М., Гунько В.Г. Многокомпонентные мази на гидрофильной основе // Фармация. -М.: 1990. №5. -С.73-77.
214. Кутузова И.В., Селезнев А.С. Создание многокомпонентной мази полиненасыщенных жирных кислот, обладающих антимикробной активностью // Фармация. -М.: 1990. №3. -С.24-26.
215. Кутузова И.В., Тенцова А.И. Создание многокомпонентных мазей с полиненасыщенными жирными кислотами, обладающими местнораздражающей активностью // Фармация. -М.: 1992. №3. -С.12-16.

216. Новикова Л.С., Полонская М.В., Белиева Г.В. Применение сублимационной сушки при разработке лекарственных средств. // Материалы Международной научно-практической конференции «Кластерные подходы в современном фармации и фармакологическом образовании». – Белгород, 2008. – С.198-202.
217. Мустафин Р.И., Кабанова Т.В. Изучение диффузионно-транспортных свойств поликомплексных матричных систем, образованных эудратитами Е100 и L100 комплекс // Хим.-фарм. журн. – М.: 2005. т.39. №5. – С.36-37.
218. Мустафин Р.И., Протасова А.А., Ван ден Моотер Г., Кеменова В.А. Изучение диффузионно-транспортных свойств поликомплексных матричных систем, образованных хитозаном и эудратитом L100 // Хим. фарм. журн. – М.: 2005. т.39. №12. – С.35-37.
219. Мустафин Р.И., Г.Ван ден Моотер, Кеменова В.А. Модифицирование эудратита с включением его в интерполиэлектродный комплекс // Хим. фарм. журн. – М.: 2005. т.39. №1. – С.35-37.
220. Карпушкин Е.А., Кечекьян А.С., Зезин А.Б. Интерполиэлектродная реакция между частицами противоположно заряженных микрогелей // Высокомолек. соед. – М.: 2006. Т.Б48. №11. – С.2053-2058.
221. Павлюченко В.Н., Иванчев С.С., Примаченко О.Н., Хайкин С.Я., Даниличев В.Ф., Прошина В.С., Трунов В.А., Лебедев В.Т., Кульвельс Ю.В. Полимерные гидрогели для иммобилизации лекарственных веществ, обладающие эффектом памяти // Высокомолек. соед. – М.: 2011. – т.А53. №4. – С.560-573.
222. Валуев И.Л., Ванчугова Л.В., Валуев Л.И. Глюкозо-чувствительные гидрогелевые системы // Высокомолек. соед. – М.: 2011. т.А53. №5. – С.691-695.
223. Назарова З.А., Арипова Н.Х. Разработка технологии суспензии норсульфазола на основе местного сырья бентонита и оценка качества // Киме ва фармация. – Т.: 2000. №1. – С.29-31.
224. Шамуратов Ш.А., Муродов Э.А., Тураев А.С. Синтез и исследование пролонгированного препарата на основе карбоксиметил-целлюлозы // Фармацевтический журнал. – Т.: 2005. №4. – С.61-63.
225. Туланова А.В., Назарова З.А. Изучение кинетики высвобождения натрия салицилата из гелей в опыте «in vitro» // Фармацевтический журнал. – Т.: 2007. №2. – С.67-69.
226. Саримсаков А.А., Ли Ю.Б., Рашидова С.Ш. Глазные лекарственные пленки для лечения заболеваний вирусной этиологии // Фармацевтический журнал. – Т.: 2012. №4. – С.52-56.

227. Солихов Ф.Д., Аминов С.Н., Юнусходжаев А.Н. Реологические исследования крема «Мумийодин» // Фармацевтический журнал. 2013. №2. – С.67-72.
228. Мустафин Р.И., Бобылева О.Л., Бобылева В.Л., Ван ден Моотер Г., Кеменова В.А. Потенциальные носители для контролируемой доставки лекарственных веществ на основе интерполиэлектродных комплексов с участием еудратит® типов еро/1100-55. часть 1. синтез и сравнительная физико-химическая оценка // Хим. фарм. журн. – М.: 2010. т.44. № 6. – С.33-38.
229. Мустафин Р.И., Протасова А.А., Ван ден Моотер Г., Кеменова В.А. Модифицирование хитозана включением его в интерполиэлектродный комплекс с эудратитом-L // Хим. фарм. журн. – М.: 2006. т.40. № 6. – С.37-41.
230. Назарова З.А., Файзуллаева Н.С., Асламова Д. Разработка технологии лечебно-косметических лосьонов противовоспалительного действия // Фармацевтический журнал. – Т.: 2006. №1-2. – С.53-55.
231. Аппенков V.V., Mazur N.L., Kuzelova V.A. Interpolymer complexes of poly(5-vinyltetrazole) and poly(1-vinylazoles) // Polymer Science. – США, 2001. Т.В43. № 8. – С. 807-812.
232. Алавердиева С.И., Кривова А.Ю. Антиоксидантный баланс в косметических средствах // Косметика и медицина. – 1999. №1. – С.11-16.
233. Курыкина Н.В., Савельева Н.А. Стоматология профилактическая. – Нижний Новгород. Изд.: «НГМА», 2003. – 252 с.
234. Улитовский С.Б. Зубные пасты. – Санкт-Петербург: «Человек», 2001. – 272с.
235. Улитовский С.Б. Средства индивидуальной гигиены полости рта: порошки, пасты, гели. – Санкт-Петербург: «Человек», 2002. – 296с.
236. Кожа. Строение, функция, общая патология, терапия. Под ред. академика АМН СССР Чернуха А.М. – М.: «Медицина», 1982. – 283 с.
237. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни. – М.: «Триада-Х», 2000. – 153 с.
238. Крестьяникова О.А. Современная косметология. Новейший справочник. – М.: Эксмо. Санкт-Петербург: «Сова», 2004. – 659 с.

Перечень сокращений

ПКК – поликомплексный композит
 ПК – полимер-полимерные комплексы
 ПЭК – полиэлектролитные комплексы
 ИПК – интерполимерные комплексы
 ИПЭК – интерполиэлектролитные комплексы
 ПКГ – поликомплексный гель
 Na-KМЦ – натрийкарбоксиметилцеллюлоза
 H-KМЦ – водородная форма натрийкарбоксиметилцеллюлозы
 полученная при $pH \leq 3$
 МФО – мочевино-формальдегидный олигомер
 МФОл – мочевино-формальдегидный олигомер линейного строения
 МФОг – мочевиноформальдегидный олигомер циклоцепного строения с содержанием триазиноновых циклов 15%
 КФМТ – карбамидо-формальдегидная малотоксичная смола
 КФМТР-30 – карбамидо-формальдегидный малотоксичный раст-вор циклоцепного строения с содержанием триазиноновых циклов 35%
 КФЖ – карбамидо-формальдегидная жидкость
 ПЭИ – полиэтиленимин
 ПАК – полиакриловая кислота
 ПЭПП – полиэтиленпиперазин
 СПЭК – стехиометричный полиэлектролитный комплекс
 НПЭК – нестехиометричный полиэлектролитный комплекс
 ПВП-поли-4 – винилпирролидонбромид
 ПМА-Na – полиметакрилат-натрия
 ЛФ – лекарственная форма
 ЛВ – лекарственное вещество
 ПЭ – полиэлектролиты
 ПТМГ – полиметилентуанидин
 ПТМГ-X – полиметилентуанидин гидрохлорид
 ПТМГ-Ф – полиметилентуанидин фосфат
 ПАВ – поверхностно-активные вещества
 МЦ – метилцеллюлоза
 ПЭО – полиэтиленоксид
 ПЭГ – полиэтиленгликоль
 ПГС – дистиллированная жирная кислота хлопкового соапстока
 ГФ X – декстан Государственная фармакопея
 ГФ XI – одиннадцатая Государственная фармакопея

ФС – фармакопейная статья
 ВФС – временная фармакопейная статья
 ВУАФ – высокий уровень активности фермента
 ОА – общая активность
 ОсА – остаточная активность
 РМИ-60 – разрывная машина испытательная

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	стр. 3
Глава I. ИСХОДНЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ИНТЕРПОЛИМЕРНОГО КОМПЛЕКСА	7
1.1. Полимеры природного происхождения.....	7
1.2. Полимеры синтетического происхождения.....	30
Глава II. ИНТЕРПОЛИМЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ	45
2.1. Интерполимерные комплексы в медицине.....	45
2.2. Основные классификационные характеристики и сравнительная оценка интерполимерных комплексов как основа для мягких лекарственных форм.....	57
2.3. Физико-химические свойства интерполимерных комплексов как маэвых основ.....	61
Глава III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИНТЕРПОЛИМЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ В НЕЙТРАЛЬНЫХ И КИСЛЫХ СРЕДАХ	68
3.1. Интерполимерные комплексы мочевиноформальдегидного олигомера различного строения и природы с карбоксиметилцеллюлозой в нейтральных средах.....	68
3.2. Эксплуатационные характеристики пленок интерполимерных комплексов.....	79
3.3. Структура и механизм образования интерполимерных комплексов Na-KМЦ и МФО в кислых средах.....	81
3.4. Физико-химические свойства Интерполимерных комплексов на основе мочевиноформальдегидных олигомеров различной структуры.....	89
3.5. Физико-химические свойства ПКК Na-KМЦ и МФО в водных средах.....	98
Глава IV. СТРУКТУРА И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПОЛИКОМПЛЕКСНЫХ КОМПОЗИТОВ	109
4.1. Физико-химические и технологические свойства поликомплексных композитов на базе Na-KМЦ и МФО.....	109
4.2. Ингибирование деструкции Na-KМЦ и исследование срока годности поликомплексных композитов Na-KМЦ и МФО.....	117
4.3. Структурно-химические свойства поликомплексных композитов Na-KМЦ и МФО.....	123
4.4. Оценка структурных элементов по результатам реологических исследований.....	130
4.5. Исследование обменных свойств мембран поликомплексных композитов.....	131

4.6. Оценка размеров пор в поликомплексных мембранах Na-KМЦ и МФО.....

136

Глава V. ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИКОМПЛЕКСНЫХ КОМПОЗИТОВ В ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ УСЛОВИЯХ И ТЕХНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ.....

139

5.1. Общая характеристика производства поликомплексных композитов на базе Na-KМЦ и МФО.....

139

5.2. Технологии получения поликомплексных композитов на базе Na-KМЦ и МФО в производственных условиях.....

142

5.3. Технологический режим и характеристика готового продукта.....

145

5.4. Экономическая эффективность использования поликомплексных композитов как основы для мягких лекарственных форм.....

147

5.5. Подбор оптимального состава с применением метода математического моделирования.....

149

Глава VI. ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИКОМПЛЕКСНЫХ КОМПОЗИТОВ.....

155

6.1. Поликомплексные гели с фурацилином.....

156

6.2. 10%-ная дерматоловая мазь на поликомплексной основе "ПКТ-1".....

162

6.3. Изучение пролонгирующего эффекта за счет взаимодействия поликомплексного композита с лекарственными веществами.....

165

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....

170

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....

173

Перечень сокращений.....

194

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	стр. 3
Глава I. ИСХОДНЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ИНТЕРПОЛИМЕРНОГО КОМПЛЕКСА	7
1.1. Полимеры природного происхождения.....	7
1.2. Полимеры синтетического происхождения.....	30
Глава II. ИНТЕРПОЛИМЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ	45
2.1. Интерполимерные комплексы в медицине.....	45
2.2. Основные классификационные характеристики и сравнительная оценка интерполимерных комплексов как основа для мягких лекарственных форм.....	57
2.3. Физико-химические свойства интерполимерных комплексов как мазевых основ.....	61
Глава III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИНТЕРПОЛИМЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ В НЕЙТРАЛЬНЫХ И КИСЛЫХ СРЕДАХ	68
3.1. Интерполимерные комплексы мочевиноформальдегидного олигомера различного строения и природы с карбоксиметилендиолозой в нейтральных средах.....	68
3.2. Эксплуатационные характеристики пленок интерполимерных комплексов.....	79
3.3. Структура и механизм образования интерполимерных комплексов Na-KMЦ и МФО в кислых средах.....	81
3.4. Физико-химические свойства Интерполимерных комплексов на основе мочевиноформальдегидных олигомеров различной структуры... 3.5. Физико-химические свойства ПКК Na-KMЦ и МФО в водных средах.....	89
Глава IV. СТРУКТУРА И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПОЛИКОМПЛЕКСНЫХ КОМПОЗИТОВ	98
4.1. Физико-химические и технологические свойства поликомплексных композитов на базе Na-KMЦ и МФО.....	109
4.2. Ингибирование деструкции Na-KMЦ и исследование срока годности поликомплексных композитов Na-KMЦ и МФО.....	117
4.3. Структурно-химические свойства поликомплексных композитов Na-KMЦ и МФО.....	123
4.4. Оценка структурных элементов по результатам реологических исследований.....	130
4.5. Исследование обменных свойств мембран поликомплексных композитов.....	131

4.6. Оценка размеров пор в поликомплексных мембранах Na-KMЦ и МФО.....	136
Глава V. ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИКОМПЛЕКСНЫХ КОМПОЗИТОВ В ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ УСЛОВИЯХ И ТЕХНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ	139
5.1. Общая характеристика производств поликомплексных композитов на базе Na-KMЦ и МФО.....	139
5.2. Технологии получения поликомплексных композитов на базе Na- KMЦ и МФО в производственных условиях.....	142
5.3. Технологический режим и характеристика готового продукта.....	145
5.4. Экономическая эффективность использования поликомплексных композитов как основы для мягких лекарственных форм.....	147
5.5. Подбор оптимального состава с применением метода математического моделирования.....	149
Глава VI. ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИКОМПЛЕКСНЫХ КОМПОЗИТОВ	155
6.1. Поликомплексные гели с фурацилином.....	156
6.2. 10%-ная дерматоловая мазь на поликомплексной основе "ТКГ-1".....	162
6.3. Изучение пролонгирующего эффекта за счет взаимодействия поликомплексного композита с лекарственными веществами.....	165
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	170
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	173
Перечень сокращений	194