

ӘОЖ 615.322

Ж.Н. Ержанова¹, Д.Д. Асылбекова^{1*}, Г.И. Утегенова², К.Б. Адиходжаева¹

¹магистрант, М. Әуезов атындағы Оңтүстік Қазақстан университеті, Шымкент, Қазақстан

¹х.ғ.к., профессор, М. Әуезов атындағы Оңтүстік Қазақстан университеті, Шымкент, Қазақстан

²PhD, доцент, Оңтүстік Қазақстан медициналық академиясы, Шымкент, Қазақстан

¹фармац.ғ.к., доцент, М. Әуезов атындағы Оңтүстік Қазақстан университеті, Шымкент, Қазақстан

*Корреспондент авторы: Asylbekova.dina@mail.ru

ПОЛИМЕРЛІ ГЕЛЬДЕРДЕН ДӘРІЛІК ФОРМАЛАР АЛУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ӨЗІРЛЕУДІ ЗЕРТТЕУ

Түйін

Фармацевтика дамуының негізгі бағыттарының бірі белсенді заттардың жанама әсерлерін азайтуға және қолданудың қарапайымдылығын арттыруға бағытталған, қазірдің өзінде қолданыста болған белсенді әсер етуші заттардың дәрілік формаларының ауқымын кеңейту болып табылады. Сонымен қатар, дәрілік заттар дәрілік формалардан белсенді заттардың ең жылдам және толық босатылуын және белсенді әсер етуші заттарының мақсатты органға енуін, соның ішінде жергілікті қолданғанда қамтамасыз етуі керек. Бактерияға қарсы әсері бар препараттарды жасау кезінде микробқа қарсы белсенділік спектріне және патогендік бактериялардың белсенді заттарға төзімділік деңгейіне көп көңіл бөлінеді. Микроорганизмдердің заманауи штамдарының антибиотиктерге төзімділігінің жоғары деңгейі көптеген бұрыннан белгілі белсенді заттардың қолданылуын шектейді. Осыған байланысты, әрекет ету механизмі антибиотиктерден өзгеше, тиімділігі дәлелденген және қолдануға ыңғайлы микробқа қарсы препараттарды жасау өзекті міндет болып табылады. Мұндай препараттарға нитрофуран туындыларына негізделген препараттар жатады. Қосылыстардың бұл класы ішке қабылдау үшін де, стационарлық, амбулаториялық және үй жағдайында сыртқы антисептиктер ретінде де кеңінен қолданылады. Нитрофурандардың химиялық тобының өкілдері жергілікті қолдану үшін кеңінен қолданылады - нитрофурал және фуразолидон, олар грам-позитивті және грам-теріс бактерияларға қарсы тиімді кең спектрлі бактерияға қарсы агенттер.

Кілттік сөздер: белсенді әсер етуші заттар, жоғары құрылымды, гидрогельдер, биоматериалдар, дәрі-дәрмек жеткізу, нитрофурал және фуразолидон.

Фармацевтика дамуының негізгі бағыттарының бірі белсенді заттардың жанама әсерлерін азайтуға және қолданудың қарапайымдылығын арттыруға бағытталған, қазірдің өзінде қолданыста болған белсенді әсер етуші заттардың (БӘЗ) дәрілік формаларының (ДФ) ауқымын кеңейту болып табылады. Сонымен қатар, дәрілік заттар (ДЗ) дәрілік формалардан белсенді заттардың ең жылдам және толық босатылуын және белсенді әсер етуші заттарының мақсатты органға енуін, соның ішінде жергілікті қолданғанда қамтамасыз етуі керек. Бактерияға қарсы әсері бар препараттарды жасау кезінде микробқа қарсы белсенділік спектріне және патогендік бактериялардың белсенді заттарға төзімділік деңгейіне көп көңіл бөлінеді. Микроорганизмдердің заманауи штамдарының антибиотиктерге төзімділігінің жоғары деңгейі көптеген бұрыннан белгілі белсенді заттардың қолданылуын шектейді. Осыған байланысты, әрекет ету механизмі антибиотиктерден өзгеше, тиімділігі дәлелденген және қолдануға ыңғайлы микробқа қарсы препараттарды жасау өзекті міндет болып табылады. Мұндай препараттарға нитрофуран туындыларына негізделген препараттар жатады. Қосылыстардың бұл класы ішке қабылдау үшін де, стационарлық, амбулаториялық және үй жағдайында сыртқы антисептиктер ретінде де кеңінен қолданылады. Нитрофурандардың химиялық тобының өкілдері жергілікті қолдану үшін кеңінен қолданылады - нитрофурал (НФ) және фуразолидон (ФЗ), олар грам-позитивті және грам-теріс бактерияларға қарсы тиімді кең спектрлі бактерияға қарсы агенттер. Осыған байланысты нитрофурал және фуразолидон

негізіндегі препараттар қолдану көрсеткіштерінің кең ауқымына ие: терінің кішігірім зақымдануын емдеуден бастап - абразиялар, сызаттар, жарықтар, екінші және үшінші дәрежелі күйіктер, үлкен іріңді жаралар және операциядан кейінгі шрамдар. Сонымен қатар, микроорганизмдердің нитрофуран қосылыстарына төзімділігі медициналық тәжірибеде қолданылатын басқа бактерияға қарсы препараттарға қарағанда әлдеқайда баяу дамиды. Дегенмен, оларды қолдануды қиындататын және шектейтін және емдік тиімділігін төмендететін елеулі кемшілік - нитрофурал өте аз, ал фуразолидон суда іс жүзінде ерімейді. Соңғы уақытта белсенді заттардың ерігіштігін арттыру және ЖҚ технологиясын жетілдіру мақсатында қатты дисперсиялардың (ҚД) қасиеттерін алу мен зерттеуге ерекше көңіл бөлінуде. Қатты дисперсиялар – белсенді заттардың жоғары дисперсті қатты фазасын немесе тасымалдаушы материалмен ауыспалы құрамдағы кешендердің ішінара түзілуімен молекулалық дисперсті қатты ерітінділерді білдіретін белсенді заттар мен тасымалдаушыдан тұратын екі немесе көп компонентті жүйелер. Көбінесе тасымалдаушы ретінде әртүрлі полимерлер немесе олардың комбинациясы қолданылады. Қатты дисперсияларды алудың мақсаты дәрілік формалардан белсенді заттардың бөлінуін оңтайландыру, сондай-ақ нашар еритін белсенді заттардың ерігіштігін жақсарту болуы мүмкін. Нитрофуран туындыларының ерігіштігін арттыру оларды жұмсақ суда еритін дәрілік формаларға – гельдерге енгізуге мүмкіндік береді.

Гельдердің негізгі артықшылықтары суда ерімейтін жұмсақ дәрілік формаларға қатысты биожетімділігінің (БА) жоғарылауына байланысты пайдалану тиімділігінің жоғарылығы болып табылады.

Майлардан айырмашылығы, олар белсенді заттардың тері тосқауылдары арқылы жақсы енуімен сипатталады. Маңызды сипаттама адам терісінің бетінің рН мәніне жақын рН мәні болып табылады, ол тітіркендіргіш және уытты әсерлерден аулақ болады және терінің физиологиялық функцияларын бұзбайды.

Беткейге қолданған кезде гельдер тері тесігін бітеп тастамайтын және белсенді заттарды біркелкі және толығымен шығаратын жұқа біркелкі пленка жасайды. Суда еритін жұмсақ дәрілік формаларды қолдану оңай, өйткені олардың сыртқы түрі және консистенциясы жағымды және киімде із қалдырмайды, сақтау кезінде тұрақты.

Гельдік технологияда жиі қолданылатын көмекші заттардың топтарының бірі акрил қышқылының (АҚ) сирек кездесетін айқаспалы полимерлері болып табылады. Осылайша, белсенді заттардың ерігіштігін арттыру мақсатында қатты дисперсияларды пайдалана отырып, акрил қышқылының сирек айқаспалы полимерлеріне негізделген нитрофуран туынды гельдерінің құрамы мен технологиясын әзірлеу өзекті болып табылады.

Нитрофуралдың қатты дисперсті гельдік композицияларын жасау

Жұмыста белсенді заттың екі емдік концентрациясында – 0,02% және 0,04% нитрофуралдың жұмсақ дәрілік түрінің композицияларын әзірлеу бойынша зерттеулердің нәтижелері берілген.

Белсенді затты таңдаудың негіздемесі

Нитрофуран - кең әсер ету спектрі бар микробқа қарсы агент. Бұл белсенді заттың арнайы әсер ету механизмі жоғары тиімділікті және бактериялардың төзімділік деңгейін төмен деңгейде ұстап тұруды анықтайды. Нитрофуралдың дәрілік формалары қолдану көрсеткіштерінің кең ауқымына ие.

Қазіргі заманғы фармацевтикалық нарықта ұсынылған нитрофурал негізіндегі дәрілік заттардың ассортиментін зерттеу, сондай-ақ әдеби деректерді талдау, оның ішінде субстанцияның суда ерігіштігін жақсарту бойынша заманауи зерттеулер және оны қолдану перспективалары құрамында осы белсенді субстанцияның жұмсақ еріткіш құрамын жасаудың өзекті және орынды екендігі туралы қорытынды жасауға мүмкіндік береді.

Белсенді заттың концентрациясын таңдаудың негіздемесі

Қазіргі фармацевтикалық нарықта ұсынылған нитрофурал негізіндегі препараттардағы белсенді заттың концентрациясы, ең алдымен, оның суда ерігіштігінің төмендігімен байланысты (1:4200). Сыртқы қолдануға арналған нитрофурал су ерітінділері 0,02% концентрацияда қолданылады.

Әдеби деректерді талдау бұл концентрациядағы белсенді зат қажетті емдік тиімділікті көрсететінін көрсетеді. Осының негізінде белсенді заттардың әртүрлі комбинацияларын пайдалана отырып, белсенді зат концентрациясы 0,02% болатын Қатты дисперсті нитрофурал гельді құрамдар сериясы әзірленді. Нитрофурал төмен ерігіштігі оны сулы ерітінді түрінде пайдалануды және оны 0,02% жоғары концентрациядағы ерітінді сияқты жұмсақ суда еритін дәрілік форма құрамына енгізуді шектейді.

Әдебиеттерді талдау бүгінгі күнге дейін концентрацияны арттыру арқылы белсенді заттың тиімділігін арттыруға көптеген әрекеттер жасалғанын көрсетті. Белсенді зат гидрофобты және гидрофильді дәрілік формаларға суспензия түрі бойынша жоғары концентрацияда (0,06-0,2%) енгізілген белгілі жұмыстар бар. Осылайша, фармакологиялық әсерді күшейтуге ұмтылу суспензия түрі бойынша өнеркәсіптік өндірілген жақпаға 0,2% концентрацияда нитрофурал енгізуге байланысты.

Белсенді затты енгізудің бұл әдісі әсер етуші заттың негізге таралуына, босап шығуына және фармакологиялық әсерінің толықтығына қолайлы емес екені белгілі. Сонымен қатар, этанолдағы нитрофурала ерігіштігі жоғары болғандықтан, жоғары концентрациясы 0,067% спирт ерітіндісі тіркеліп, сыртқы қолдану үшін кеңінен қолданылады.

Қатты дисперсті қабылдау суда ерігіштігін арттыруға, демек, еріген белсенді заттың концентрациясын арттыруға мүмкіндік береді, атап айтқанда суда еритін жұмсақ дәрілік формаларда. Осылайша, поливинилпирролидон - ПВП және полиэтиленгликоль - ПЭГ көмегімен Қатты дисперсті нитрофурал қалыптастырудың технологиялық әдісін қолдану нитрофурал ерігіштігін 2 есе арттыруға мүмкіндік береді, бұл 0,04% концентрациясы бар нитрофурал ерітінділерін алуға мүмкіндік береді. Осы нәтижелер негізінде препараттағы белсенді заттың концентрациясы 0,04% болатын қатты дисперсті нитрофурал бар гелдің құрамы мен технологиясын жасау туралы шешім қабылданды. Қатты дисперсті нитрофурал қолдану гелдердегі белсенді заттың концентрациясын 0,04% дейін арттыруға мүмкіндік береді, бұл препараттың емдік әсерін арттыруға көмектеседі.

Зерттеу барысында белсенді заттың концентрациясы 0,02% болатын нитрофуралдың қатты дисперсиясы бар 12 гелдік композиция, белсенді зат концентрациясы 0,04% Қатты дисперсті нитрофуралы бар 13 гелдік композиция әзірленді.

1 кесте – Белсенді зат концентрациясы 0,02% нитрофуральді гелдердің құрамы

Ингредиент	Композиция номерлері											
	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	1.10	1.11	1.12
	ингредиент құрамы, г											
Нитрофурал	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Карбопол 980 НФ	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	-	-	-	-	-	-	-
Кадпол980	-	-	-	-	-	1,0	-	-	-	-	-	-
Карбопол Е ҚД 2020	-	-	-	-	-	-	-	1,0	-	1,0	1,0	1,0
Ареспол	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	-	-	-
ПВП-10000	0,04	-	0,04	0,04	0,04	0,04	-	0,04	0,04	-	0,04	0,04
ПЭГ-400	-	5,0	-	-	-	-	100,0	-	-	5,0	-	-

ПЭГ-1500	-	-	-	-	-	-	20,0	-	-	-	-	-
Глицерин	-	-	10,0	20,0	-	-	-	-	-	-	10,0	20,0
Натрий гидроксиді 5% ерітіндісі	6,0	6,0	6,0	6,0	-	6,0	-	6,0	6,5	6,0	6,0	6,0
ТЭА	-	-	-	-	1,0	-	0,7	-	-	-	-	-
Этанол 96%	-	-	-	-	10-30	-	-	-	-	-	-	-
Таза су	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Дәрілік формаларды жасауда қатты нитрофузол дисперсияларын қолдану бойынша алдыңғы зерттеулердің деректеріне сүйене отырып, нитрофузол ерігіштігін арттыру үшін 1:2 қатынасында ПВП-10000 және ПЭГ-400 және ПЭГ-1500 қоспасы қолданылды. Ең кең таралған және перспективалы гель түзуші агенттердің бірі ретінде гельдер үшін негіз ретінде акрил қышқылының сирек көлденең байланысқан полимерлері пайдаланылды. Негіз 5% натрий гидроксиді және ТЭА ерітіндісімен бейтараптандырылды. Негіздерді пластификациялау және кептіруді болдырмау үшін глицерин енгізілді. Этанол қатты НФ дисперсияларының компоненттері үшін жалпы еріткіш ретінде енгізілді.

Қорытынды

Дәрілік формаларды жасауда қатты нитрофузол дисперсияларын қолдану бойынша алдыңғы зерттеулердің деректеріне сүйене отырып, нитрофузол ерігіштігін арттыру үшін 1:2 қатынасында ПВП-10000 және ПЭГ-400 және ПЭГ-1500 қоспасы қолданылды. Ең кең таралған және перспективалы гель түзуші агенттердің бірі ретінде гельдер үшін негіз ретінде акрил қышқылының сирек көлденең байланысқан полимерлері пайдаланылды. Осыған орай полимерлі гидрогельдер судың немесе биологиялық сұйықтықтардың үлкен мөлшерін сіңіруге қабілетті гидрофильді, үш өлшемді желілер болып табылады, сондықтан биосенсорларға, дәрі-дәрмек жеткізу векторларына және ұлпа инженериясында жасушалар үшін тасымалдаушылар немесе матрицаларға негізгі үміткерлер ретінде пайдалану мүмкіндігі бар. Бұл шолу мақаласында биоматериалдардың басқа түрлерінен шектеулерді жеңетін гидрогельдердің артықшылықтары талқыланады.

Әдебиеттер тізімі

1. Biomedical Applications of Hydrogels Handbook / Offenbrite R.M. (Editor-in-Chief), Park K. and Okano T.: Springer, 2010. – 423 p.
2. Yoshida R., Okano T. Stimuli-Responsive Hydrogels and Their Application to Functional Materials // In the Book: Biomedical Applications of Hydrogels Handbook. Offenbrite R.M. (Editor-in-Chief), Park K. and Okano T. (Editors): Springer, 2010. – Part 1. – P.19 -44.
3. Miyata T. Biomolecule-Responsive Hydrogels // In the Book: Biomedical Applications of Hydrogels Handbook. Offenbrite R.M. (Editor-in-Chief), Park K. and Okano T. (Editors): Springer, 2010. – Part 1. – P.65-86.
4. Oishi M., Nagasaki Y. Stimuli-Responsive PEGylated Nanogels for Smart Nanomedicine In the Book: Biomedical Applications of Hydrogels Handbook. Offenbrite R.M. (Editor-in-Chief), Park K. and Okano T. (Editors): Springer, 2010. – Part 1. – P.87-120.
5. Peppas N.A. Physiological responsive gels // J. Bioact. Compat. Polym. – 1991. – Vol.6. – P. 241- 246.
6. Биологиялық активті заттарды полимерде иммобилизациялау. Мынау сілтемеде: <https://stud.kz/referat/show/45326>

7. Естемес С., Махаева Д.Н., Ирмухаметова Г.С. Получение и изучение физико-химических свойств гидрогелевых мазей на основе комплекса поли (2-этил-2-оксазолина) с йодом и карбополом 940

References

1. Biomedical Applications of Hydrogels Handbook / Offenbrite R.M. (Editor-in-Chief), Park K. and Okano T.: Springer, 2010. – 423 p.
2. Yoshida R., Okano T. Stimuli-Responsive Hydrogels and Their Application to Functional Materials // In the Book: Biomedical Applications of Hydrogels Handbook. Offenbrite R.M. (Editor-in-Chief), Park K. and Okano T. (Editors): Springer, 2010. – Part 1. – P.19 -44.
3. Miyata T. Biomolecule-Responsive Hydrogels // In the Book: Biomedical Applications of Hydrogels Handbook. Offenbrite R.M. (Editor-in-Chief), Park K. and Okano T. (Editors): Springer, 2010. – Part 1. – P.65-86.
4. Oishi M., Nagasaki Y. Stimuli-Responsive PEGylated Nanogels for Smart Nanomedicine In the Book: Biomedical Applications of Hydrogels Handbook. Offenbrite R.M. (Editor-in-Chief), Park K. and Okano T. (Editors): Springer, 2010. – Part 1. – P.87-120.
5. Peppas N.A. Physiological responsive gels // J. Bioact. Compat. Polym. – 1991. – Vol.6. – P. 241- 246.
6. Biologijalyқ aktivti zattardy polimerde immobilizacijalau. Mynau siltemede: <https://stud.kz/referat/show/45326>
7. Estemes S., Mahaeva D.N., Irmuhametova G.S. Poluchenie i izuchenie fiziko-himicheskikh svojstv gidrogelevyh mazej na osnove kompleksa poli (2-jetil-2-oksazolina) s jodom i karpopolom 940

Ж.Н. Ержанова¹, Д.Д. Асылбекова^{1*}, Г.И. Утегенова², К.Б. Адиходжаева¹

¹магистрант, Южно-Казахстанский университет им. М. Ауэзова, Шымкент, Казахстан

¹к.х.н., профессор, Южно-Казахстанский университет им. М. Ауэзова, Шымкент, Казахстан

²PhD, доцент, Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Казахстан

¹к.фармац.н., доцент, Южно-Казахстанский университет им. М. Ауэзова, Шымкент, Казахстан

*Автор для корреспонденции: Asylbekova.dina@mail.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ИЗ ПОЛИМЕРНЫХ ГЕЛЕЙ

Аннотация

Одним из основных направлений развития фармацевтики является расширение ассортимента уже действующих лекарственных форм активных действующих веществ, направленных на уменьшение побочных эффектов активных веществ и повышение простоты применения. Кроме того, лекарственные средства должны обеспечивать максимально быстрое и полное высвобождение активных веществ из лекарственных форм и проникновение активных действующих веществ в орган-мишень, в том числе при местном применении. При разработке препаратов с антибактериальным действием большое внимание уделяется спектру антимикробной активности и уровню устойчивости патогенных бактерий к активным веществам. Высокий уровень устойчивости современных штаммов микроорганизмов к антибиотикам ограничивает применение многих уже известных активных веществ. В связи с этим актуальной задачей является разработка противомикробных препаратов, механизм действия которых отличается от антибиотиков, доказавших свою эффективность и удобных в использовании. К таким препаратам относятся препараты на основе производных нитрофурана. Этот класс соединений широко используется как для приема внутрь, так и в качестве наружных антисептиков в стационарных, амбулаторных и домашних условиях. Представители химической группы нитрофуранов широко используются для местного применения-нитрофурал и фуразолидон, которые являются антибактериальными средствами широкого спектра действия, эффективными против

грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Ключевые слова: действующие вещества, высокоструктурированные, гидрогели, биоматериалы, поставка лекарств, нитрофура и фуразолидон.

Zh.N. Yerzhanova¹, D.D. Asylbekova^{1*}, G.I. Utegenova², K.B. Adikhodzhaeva¹

¹master's student, M. Auezov South Kazakhstan University, Shymkent, Kazakhstan

¹Cand.Chem.Sci., Professor, M. Auezov South Kazakhstan University, Shymkent, Kazakhstan

²phd, Associate Professor, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan

¹Cand.Pharm.Sci., Associate Professor, M. Auezov South Kazakhstan University, Shymkent, Kazakhstan

***Corresponding Author's Email:** Asylbekova.dina@mail.ru

RESEARCH ON THE DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR OBTAINING DOSAGE FORMS FROM POLYMER GELS

Abstract

One of the main directions of pharmaceutical development is to expand the range of existing dosage forms of active ingredients, aimed at reducing the side effects of active ingredients and increasing ease of use. In addition, medicines should ensure the fastest and most complete release of active substances from dosage forms and the penetration of active substances into the target organ, including when applied topically. When developing drugs with antibacterial action, much attention is paid to the spectrum of antimicrobial activity and the level of resistance of pathogenic bacteria to active substances. The high level of resistance of modern strains of microorganisms to antibiotics limits the use of many already known active substances. In this regard, an urgent task is to develop antimicrobial drugs, the mechanism of action of which differs from antibiotics, which have proven their effectiveness and are convenient to use. Such drugs include drugs based on nitrofurans derivatives. This class of compounds is widely used both for oral administration and as external antiseptics in inpatient, outpatient, and home settings. Representatives of the chemical group of nitrofurans are widely used for topical use-nitrofur and furazolidone, which are broad-spectrum antibacterial agents effective against Gram-positive and Gram-negative bacteria.

Keywords: active ingredients, highly structured, hydrogels, biomaterials, drug supply, nitrofur and furazolidone.