

*УДК 541.182.4/6*

Д. Д. ГРИНШПАН, Т. А. САВИЦКАЯ,  
Н. Г. ЦЫГАНКОВА, С. Е. МАКАРЕВИЧ

## РОЛЬ И ФУНКЦИИ НАТРИЕВОЙ СОЛИ СУЛЬФАТА АЦЕТАТА ЦЕЛЛЮЛОЗЫ В ВЫСОКОГИДРОФИЛЬНЫХ МАЗЕВЫХ КОМПОЗИЦИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

*НИИ физико-химических проблем  
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь*

Представлены результаты исследования Na-САЦ в качестве высокогидрофильной мазевой основы для инкорпорирования лекарственных веществ (ЛВ) как в виде ее водно-глицеринового раствора, так и в композиции с другими полимерами — гидроксиэтилцеллюлозой, карбомером, полиэтиленоксидами. Показано, что Na-САЦ не является индифферентным носителем ЛВ в мазях, а вступая с ними во взаимодействие, может выполнять следующие функции: 1) модифицировать водорастворимые ЛВ за счет электростатического и (или) донорно-акцепторного взаимодействия, переводя их в полиэлектролитные комплексы; 2) дезинтегрировать и диспергировать труднорастворимые субстанции до мельчайших частиц с размером 1,5–12 мкм; 3) повышать осмотическую активность мазей; 4) обеспечивать высокую скорость и 100 % высвобождение ЛВ; 5) активировать трансдермальный перенос ЛВ в месте аппликации мази.

The results of the research of Na-CAS as a highly hydrophilic ointment basis for the incorporation of medicinal drug (MD) in terms of water-glycerol solutions and compositions with other polymers – hydroxyl ethyl cellulose, sodium salt of polyacrylic acid, polyethylene oxides are presented. It has been shown that Na-CAS is not an indifferent carrier for MD in ointments. It fulfills the following functions: 1) modifies water soluble MD by the electrostatic and (or) donor-acceptor interaction with the formation of poly-electrolyte complexes; 2) disintegrates and dispergates hard soluble excipients up to tiny particles with 1.5–12  $\mu\text{m}$ ; 3) increases osmotic activity of the ointment; 4) provides full releasement of MD with high rates; 5) activates the transdermal transfer of the MD in the place of ointment application.

*Ключевые слова:* натриевая соль сульфата ацетата целлюлозы, высокогидрофильные мази, лекарственные вещества.

*Keywords:* cellulose acetate sulphate sodium salt, highly hydrophylic ointment, drug substances.

Введение лекарственных веществ (ЛВ) через кожу и слизистые оболочки используется для оказания как местного, так и резорбтивного воздействия в

различных отраслях медицины: дерматологии, стоматологии, офтальмологии, кардиологии и др., так как трансдермальный путь доставки лекарственного вещества в орган – мишень – характеризуется минимальными побочными эффектами в сравнении с другими путями [1]. Одной из наиболее распространенных лекарственных форм трансдермальных терапевтических систем являются мази. При этом для расширения ассортимента лекарственных препаратов, применяемых в форме мазей, весьма актуален поиск не только новых биологически активных веществ, но и вспомогательных компонентов, способных играть активную роль в проявлении фармакодинамических и фармакокинетических свойств основного компонента [2].

В лечебной практике наиболее предпочтительны мази на гидрофильной основе, так как они обеспечивают хороший контакт с кожей, атравматичны, обладают высокими адгезивными свойствами и эластичностью, а в случае наличия поврежденного кожного покрова предотвращают ре- и суперинфицирование, создают оптимальный микроклимат в ране за счет поддержания влажной среды, не оказывают алергизирующего влияния. Кроме того, гидрофильные основы комфортны в использовании, не оставляют жирных следов и легко смываются водой [3].

К сожалению, ассортимент гидрофильных мазей, выпускаемых фармацевтической промышленностью Республики Беларусь, ограничен, причем главным образом из-за отсутствия собственной сырьевой базы. Поэтому научно-исследовательские разработки в области синтеза новых водорастворимых полимеров и оценка возможности их использования в качестве гидрофильных мазевых основ являются перспективными и заслуживают внимания представителей фармацевтической отрасли.

В лаборатории растворов целлюлозы и продуктов их переработки НИИ ФХП БГУ синтезировано и исследуется в течение последних лет новое водорастворимое производное целлюлозы – сульфат ацетат целлюлозы в форме натриевой соли (Na-САЦ). Na-САЦ не имеет острой токсичности (летальную дозу  $LD_{50}$  для мышей и крыс определить не удалось), не обладает кожно-раздражающим, кожно-резорбтивным и алергенным действиями. Это производное перспективно для использования в качестве основы гидрофильных мазей вследствие очень высокой растворимости в воде (более 50 %) и в водно-глицериновых растворах (более 30 %), оптимальной молекулярной массы 30000–50000 и способности к лиотропному жидкокристаллическому (ЖК) упорядочению [4], с которым связано высокое сродство ЖК-полимеров к тканям и биологическим жидкостям организма [5].

В настоящей работе представлены результаты исследования Na-САЦ в качестве высокогидрофильной мазевой основы для инкорпорирования лекарственных веществ в виде водно-глицеринового раствора как индивидуального полимера, так и смесей с другими полимерами, сформулированы роль и основные функции Na-САЦ, определяющие эффективность лечебного действия исследованных композиций.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ Na-САЦ С ПОЛИМЕРНЫМИ СВЯЗУЮЩИМИ И ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СУБСТАНЦИЯМИ

Среди факторов, влияющих на терапевтическую эффективность мазей, важную роль играют вспомогательные вещества, которые могут усиливать, снижать действие лекарственных веществ или вообще изменять его характер [6]. Сегодня в качестве полимерной основы гидрофильных мазей используются растворы и гели полиэлектролитов и водорастворимых неионогенных полимеров, а также их различные комбинации. Нами было установлено, что водные растворы Na-САЦ в смеси с другими производными целлюлозы – метилцеллюлозой (МЦ), карбоксиметилцеллюлозой (КМЦ), гидроксипропилцеллюлозой (ГЭЦ), с полиэтиленоксидами (ПЭО) и натриевой солью частично сшитой полиакриловой кислоты (карбомером), широко применяемыми в технологии изготовления мягких лекарственных форм, характеризуются высокой кинетической устойчивостью. Совместные растворы этих полимеров даже при массовом соотношении 1 : 1 однородны и не расслаиваются при длительном хранении при температуре окружающей среды.

При совмещении Na-САЦ в уксуснокислых растворах с производным другого природного полимера хитина – хитозаном (ХТЗ), который относится к катионным полиэлектролитам, происходит образование нерастворимого интерполиэлектролитного комплекса (ИПЭК), выделяющегося из раствора в виде новой фазы. ИПЭК представляют собой продукты кооперативного взаимодействия химически и структурно комплементарных макромолекул.

Синтез ИПЭК при смешении растворов ХТЗ и Na-САЦ в кислотных растворителях можно представить как фронтально распространяющуюся интерполиэлектролитную реакцию, которая заключается в образовании ионных связей и превращении двух одностежковых цепей в одну двухстежковую [7]. В зависимости от концентрации растворов исходных полимеров и их химического состава (содержания взаимодействующих функциональных групп) возможно получение ИПЭК в виде микрокапсул, волокнистой массы (рис. 1) или гелей.

Na-САЦ, являясь полимерным катионитом, диссоциирует на полианион, содержащий сульфатные группы практически в каждом элементарном звене и небольшой по размерам катион натрия (противоион), и поэтому она может вступать в реакции ионного обмена с катионными антибиотиками пенициллинового, аминогликозидного, цефалоспоринового и др. рядов, а также с органическими красителями, имеющими положительный заряд.

Взаимодействие Na-САЦ с антибиотиками за счет электростатического взаимодействия может приводить к образованию как водорастворимых, так и водонерастворимых продуктов. Так, например, нами установлено, что при мольном отношении 1 : 1 полиэлектролит с натриевой солью бензилпенициллина образует нерастворимые в воде осадки, а с ампициллином (АМЦ) и линкомицином гидрохлоридом (ЛМЦ ГХл) – растворы, имеющие при определенных условиях характерную окраску: розовую – в случае АМЦ и голубую – в случае

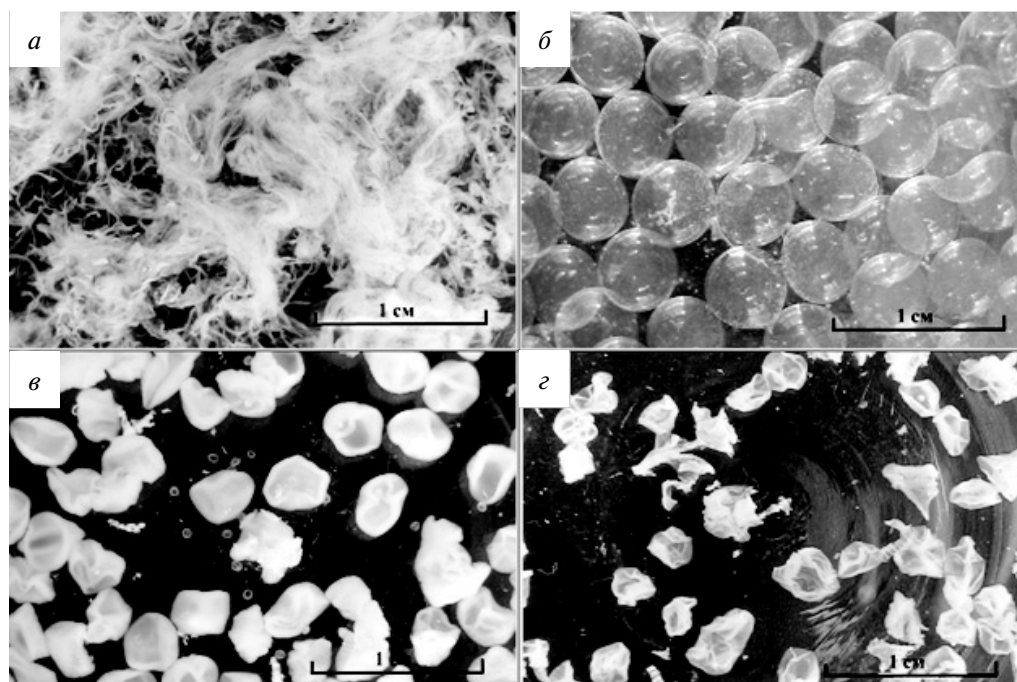


Рис. 1. Фотографии различных форм ИПЭК:  
а – фибриллярная масса; б – сферы; в – полусферы;  
z – частицы неопределенной формы

ЛМЦ. Растворы Na-САЦ с ЛМЦ ГХл окрашены в широком интервале соотношений компонентов, и окраска устойчива в течение длительного времени.

Голубая окраска растворов в спектрах поглощения (рис. 2) проявляется в виде максимума в области 550–700 нм, в то время как в растворах индивидуальных компонентов поглощение в этой области спектра отсутствует, что является признаком глубокого возмущения электронного строения молекул в результате их взаимодействия. Согласно литературным данным появление окраски у продукта взаимодействия неокрашенных исходных соединений связывают с образованием комплекса с переносом заряда [8].

Указанием на достаточную прочность связи компонентов окрашенного комплекса Na-САЦ с ЛМЦ ГХл явились эксперименты по экстракции комплексов из водных растворов в бутанол. После установления равновесия бутанольная фаза окрашивалась в интенсивный голубой цвет, а водная имела бледно-голубую окраску.

Константа устойчивости комплекса была определена спектрофотометрически по методу Бенеша – Гильдебрандта [9]. Константу устойчивости  $K$  и коэффициент поглощения  $\epsilon_{DA}$  комплекса для растворов с постоянной концентрацией ЛМЦ ГХл, но переменной Na-САЦ (см. рис. 2) определяли графически, используя зависимость:

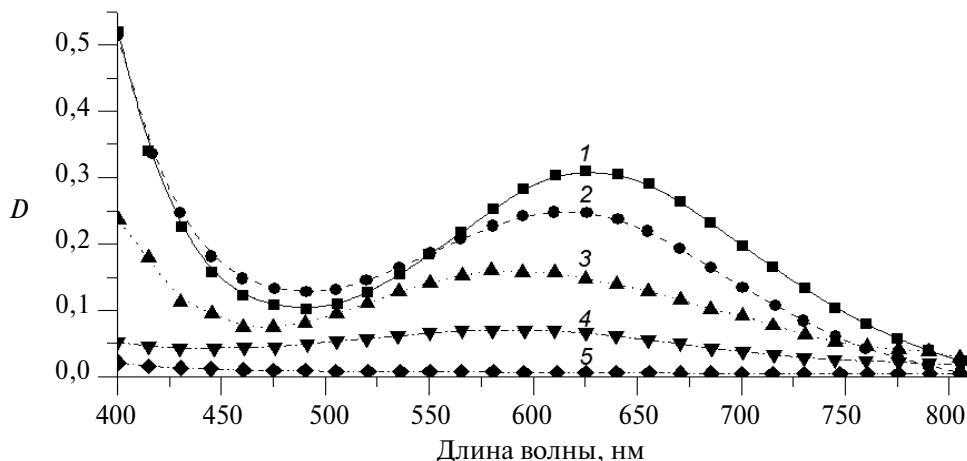


Рис. 2. Спектры поглощения растворов с постоянной концентрацией ЛМЦ ГХл (0,0076 моль/дм<sup>3</sup>) и переменной Na-САЦ (рН 3,40): 1, 2, 3, 4, 5 – 523,3; 371,4; 219,4; 67,5; 0,0 ммоль/дм<sup>3</sup> соответственно

$$\frac{1}{\varepsilon_A} = \frac{1}{K \cdot \varepsilon_{DA} \cdot C_{\text{Na-CAЦ}}} + \frac{1}{\varepsilon_{DA}}, \quad (1)$$

где:  $\varepsilon_A$  – коэффициент молярного поглощения раствора;  $\varepsilon_{DA}$  – коэффициент поглощения для донорно-акцепторного комплекса;  $C_{\text{Na-CAЦ}}$  – концентрация Na-САЦ в растворе;  $K$  – константа устойчивости комплекса.

Установлено, что устойчивость комплексов тем больше, чем больше содержание в Na-САЦ ионизированных сульфатных групп, количество которых определяет значения рН ее 1 % водного раствора. Так, константа устойчивости комплекса с ЛМЦ ГХл, определенная по тангенсу угла наклона вышеприведенной зависимости при 292 К, соответственно составляет для Na-САЦ (рН 3,40) 0,67 дм<sup>3</sup>/моль и для Na-САЦ (рН 5,9) – 15,3 дм<sup>3</sup>/моль. Найденные значения констант являются величинами одного порядка с константами, определенными для аналогичных комплексов, например хлоранила с гексаметиленбензолом в ССl<sub>4</sub> [9].

Анализ функционального состава Na-САЦ и ЛМЦ ГХл позволяет предположить, что образование комплекса может быть обусловлено ионным (электростатическим) взаимодействием сульфатных групп Na-САЦ и фрагмента NH<sup>+</sup> молекулы ЛМЦ ГХл, донорно-акцепторным взаимодействием с образованием водородных связей между гидроксильными группами ЛМЦ ГХл и карбонильной группой Na-САЦ и др. На обязательное участие карбонильной группы в межмолекулярном взаимодействии указывает тот факт, что совместные растворы диацетилизованного Na-САЦ (т. е. по существу сульфата целлюлозы) и ЛМЦ ГХл не имеют голубой окраски.

В отличие от ЛМЦ ГХл, который является однозарядным представителем аминогликозидов, пятизарядный их представитель – гентамицина сульфат (ГМС) в виде 0,1 %, 1 % и 4 % растворов при смешении с Na-САЦ в зависимости от концентрации ГМС образует либо растворимый комплекс, либо коацерват, или осадок, который растворяется только в растворе NaCl.

Образование осадка и (или) коацервата можно связать в первую очередь с формированием солевого комплекса при непосредственном взаимодействии протонированных аминогрупп гентамицина сульфата с полианионом Na-САЦ по реакции ионного обмена. При этом типе взаимодействия нельзя исключить и сшивку макромолекул Na-САЦ гентамицином, степень которой определяет консистенцию образующихся продуктов.

Для оценки состава продукта взаимодействия полимера с антибиотиком проводили количественное определение свободного ГМС в растворе экстракционно-фотометрическим методом, основанным на реакции гентамицина сульфата с кислотным красителем бромтимоловым синим [10]. Краситель взаимодействует в водной фазе с ГМС, образуя продукт, который хорошо экстрагируется в хлороформ. Экстракт имеет спектр поглощения с максимумом при 425 нм. Анализ спектров поглощения хлороформенных экстрактов (рис. 3) свидетельствует о том, что при молярном соотношении Na-САЦ : ГМС 3 : 1 концентрация ГМС снижается в 10 раз, а при соотношении 5 : 1 свободный ГМС практически не обнаруживается. Вполне возможно, что в этом случае достигается стехиометрическое соотношение взаимодействующих компонентов.

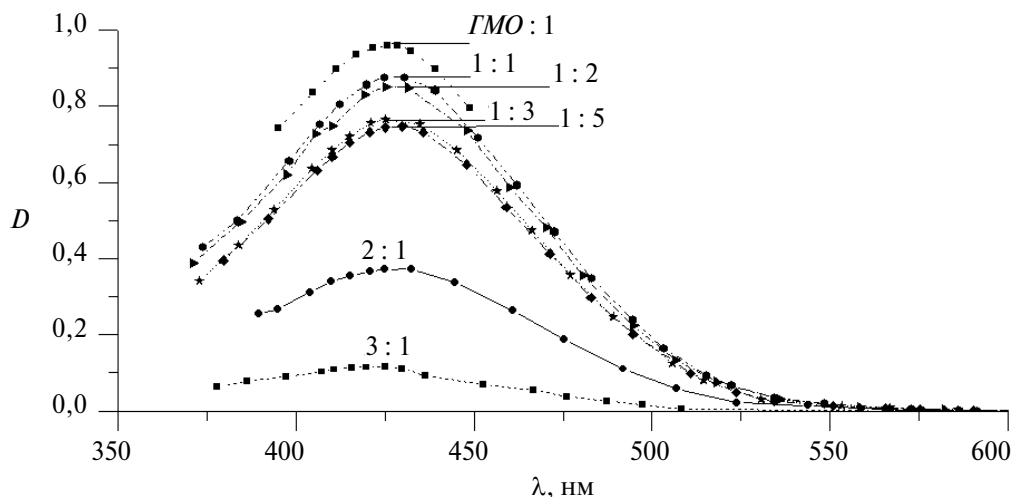
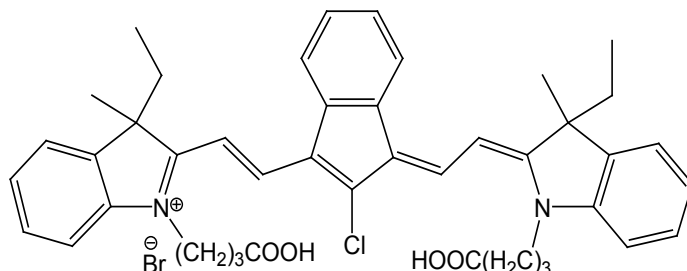
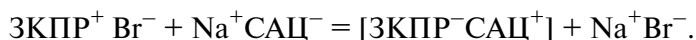


Рис. 3. Спектры хлороформенных экстрактов гентамицина сульфата при различном молярном соотношении Na-САЦ : ГМС

Комплексообразование Na-САЦ по реакции ионного обмена происходит и в случае взаимодействия с зеленым красителем полиметинового ряда (ЗКПР), который обладает противоопухолевой активностью.



Как следует из структурной формулы этого соединения, ЗКПР имеет положительный заряд на атоме азота органической части молекулы, взаимодействие которой с полианионом сульфата ацетата целлюлозы приводит к образованию комплекса краситель–полиэлектролит по реакции



Оказалось, что максимум поглощения комплекса  $[\text{ЗКПР}^- \text{САЦ}^+]$  находится в той же области, где и сигнал ЗКПР в водно-спиртовом растворе, т. е. при 720 нм (рис. 4). В растворе молекулы ЗКПР отделены друг от друга растворителем и поэтому преимущественно находятся не в димерной (плечо при 650–660 нм), а в мономерной форме, которая имеет максимум поглощения при 720 нм и непосредственно отвечает за образование комплекса.

Таким образом, Na-САЦ, отличающаяся высокой гидрофильностью, нетоксичностью, биосовместимостью с живым организмом, может быть использована как базовый полимер для взаимодействия с антибиотиками или другими биологически активными веществами, такими как, например, ЗКПР, что позволяет получать на ее основе широкий спектр новых лекарственных препаратов.

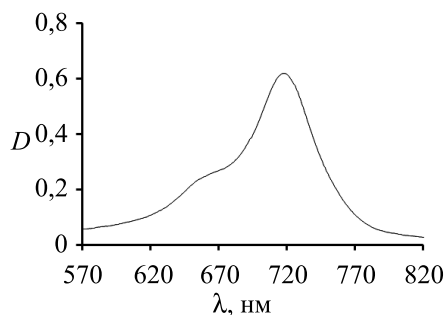


Рис. 4. Спектр поглощения водно-спиртового раствора ЗКПР

Комплексы Na-САЦ с антибиотиками, ЗКПР, а также с диклофенаком натрия были использованы для приготовления высокогидрофильных гомогенных мазей, в которых в качестве мазевой основы применяли как водно-глицериновые растворы Na-САЦ, так их комбинации с другими водорастворимыми полимерами [11]. Полученные мази относятся к мазям-растворам, так как характеризуются отсутствием межфазной поверхности раздела между лекарственным веществом и мазевой основой.

Водно-глицериновые растворы Na-САЦ также могут быть использованы для приготовления суспензионных мазей, содержащих твердые порошкообразные вещества, нерастворимые в мазевой основе и распределенные в ней по типу суспензий. Многочисленными исследованиями показано, что лекарственные вещества в таких средах диспергируются до частиц меньшего размера, чем в обычных мазевых основах. В результате действующие вещества быстрее и в больших количествах высвобождаются из мазей и лучше проникают через кожу [12]. Микроскопическим методом проведен сравнительный дисперсионный анализ распределения частиц преднизолона в мазях, приго-

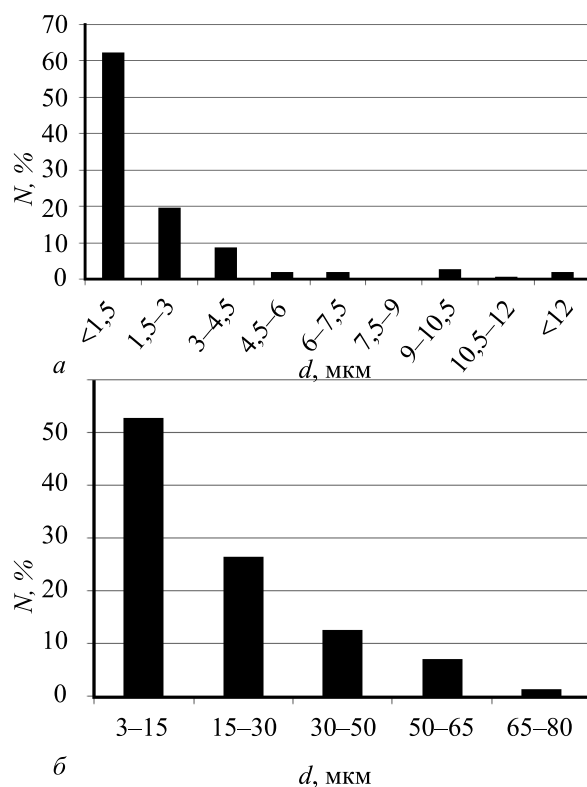


Рис. 5. Гистограмма распределения частиц по размерам мази преднизолона на различных основах:  
 а – гидрофильная; б – гидрофильно-липофильная



товленных на водно-глицериновой основе с Na-САЦ и гидрофильно-липофильной основе (эмульсионной) по рецептуре РУП «Борисовский завод медицинских препаратов» с использованием стеариновой кислоты, кремафоров А6 и А25, вазелина, глицерина, стабилизаторов и воды. Полученные результаты (рис. 5) показывают различное распределение частиц преднизолона по размеру в приготовленных мазях. Максимальный размер частиц в присутствии Na-САЦ уменьшается в 5–10 раз. Более тонкое диспергирование до размеров частиц 1,5–12 мкм дает основание предположить лучшую проницаемость и фармакокинетику преднизолона в случае новой мази на гидрофильной основе.

Аналогичная закономерность была установлена при сравнении мазевой лекарственной формы оксида цинка, выпускаемой фармацевтической промышленностью на вазелиновой основе, и экспериментального образца цинковой мази на основе Na-САЦ состава: цинка оксид – 10, Na-САЦ – 9, глицерин – 73, воды дистиллированной – до 100 масс. %.

Полученные результаты свидетельствуют о повышенной дезагрегирующей способности водно-глицериновых растворов Na-САЦ по отношению к труднорастворимым субстанциям.

### **ВЛИЯНИЕ Na-САЦ НА РЕЗОРБЦИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ВЫСОКОГИДРОФИЛЬНЫХ МАЗЕЙ**

Высвобождение ЛВ из мази, его резорбция через кожу являются определяющими факторами в оценке эффективности лечебного действия.

Влияние мазевой основы на кинетику высвобождения ЛВ изучали методом диффузии через полупроницаемую мембрану на примере высвобождения диклофенака натрия из экспериментальных образцов мазей и его промышленно выпускаемых препаратов.

Мази диклофенака с содержанием действующего вещества 1 % изготавливаются, как правило, с использованием карбомера в качестве гелеобразователя. Поэтому экспериментальные образцы мазевой формы диклофенака мы также готовили, используя карбомер с включением в состав мазевой основы Na-САЦ (образец 1). Контрольный образец не содержал Na-САЦ (образец 2).

В сравнительном эксперименте в качестве промышленно выпускаемых препаратов исследовали:

- «*Diclac Liposomen – Emulsionsgel*» – производства «*Betapharm Arzneimittel GmbH*» (Германия) на липосомальной основе (образец 3);

- «Вольтарен Эмульгель» – производства *Novartis Consumer Health SA* (Швейцария) с использованием в качестве вспомогательных веществ карбомера, кетомакроглола 1000, цетиола, изопропилового спирта, парафина жидкого, пропиленгликоля (образец 4);

- «Диклофенак гель 1 %» – производства ООО «Фармтехнология» (Беларусь), содержащий карбомер, пропиленгликоль, диметилсульфоксид, этиловый спирт и глицерин (образец 5).

Навеску исследуемой мази помещали в специально изготовленную диффузионную ячейку, в которой в качестве мембраны применяли целлофан, а в качестве среды растворения – деионизованную воду. Количественное содержание диклофенака в диализате определяли спектрофотометрически при длине волны 277 нм методом внешней градуировки.

Из представленных на рис. 6 кинетических кривых следует, что гелевая мазевая форма диклофенака, приготовленная по рецептуре НИИ ФХП БГУ (кривая 1), отличается от промышленно выпускаемых препаратов значительно более высокой скоростью и полнотой высвобождения активного вещества  $R$ . К этому приводит наличие в составе мази водорастворимого полиэлектролита на основе целлюлозы, который обеспечивает 100 % высвобождение активного вещества за 3 ч (кривая 1), т. е. за период, обычно рекомендуемый в инструкциях к препарату для последующего повторного нанесения мази на кожу. Образцы мазей, не содержащие Na-САЦ, в том числе и липосомальный образец, за это же время обеспечивают высвобождение не более 90 % действующего вещества (кривые 2–5). Низкие показатели демонстрирует мазь на гидрофильно-липофильной основе «Вольтарен Эмульгель» (кривая 4). Самые низкие значения релиза действующего вещества в условиях эксперимента, несмотря на присутствие диметилсульфоксида – вещества традиционно включаемого в состав мази в качестве активатора процесса пенетрации, проявил «Диклофенак гель 1 %» производства ООО «Фармтехнология».

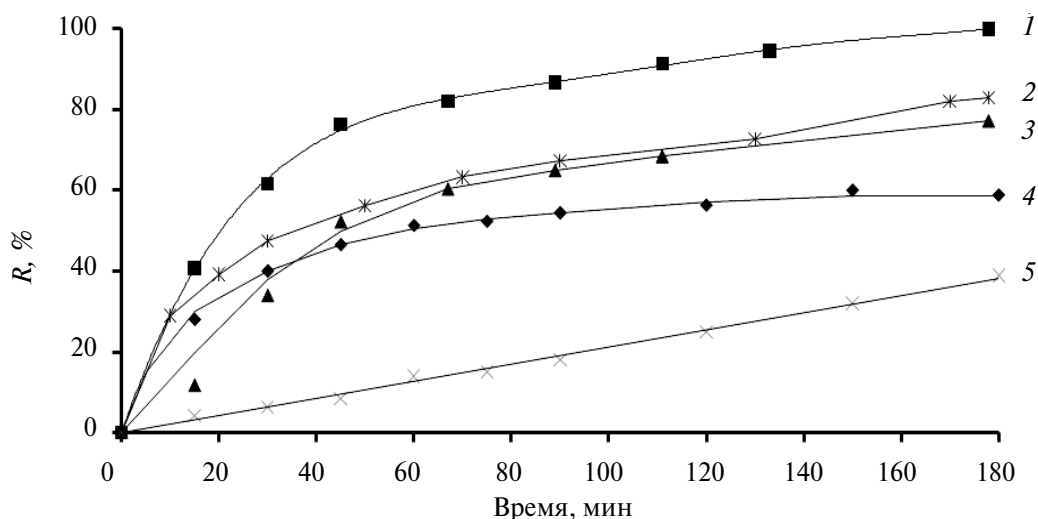


Рис. 6. Кинетика высвобождения диклофенака из мазей:

- 1 – образец НИИ ФХП БГУ, содержащий Na-САЦ;
- 2 – образец НИИ ФХП БГУ;
- 3 – «Diclac Liposomen – Emulsionsgel»; 4 – «Вольтарен Эмульгель»;
- 5 – «Диклофенак гель 1 %»

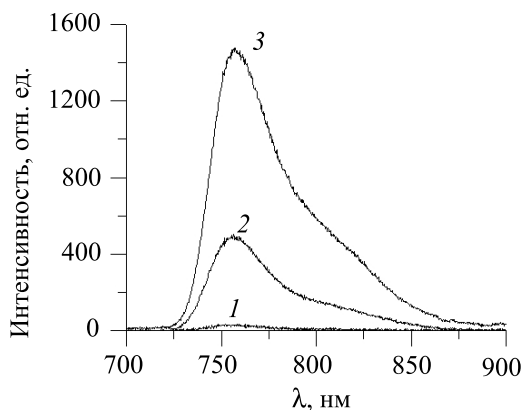


Рис. 7. Спектр флуоресценции ЗКПР в коже при возбуждении излучением мощностью 5 мВт: 1 – ЗКПР; 2 – ЗКПР + Na-САХ; 3 – ЗКПР + Na-САЦ

Для моделирования трансдермального переноса лекарственных веществ из гидрофильных мазевых основ с использованием Na-САЦ, Na-САХ (натриевая соль сульфата ацетата хитозана) в опытах *in vivo* использовали зеленый краситель полиметинового ряда, регистрация которого в коже человека была возможна благодаря способности ЗКПР давать спектр флуоресценции при облучении его электромагнитным излучением с длиной волны  $\lambda = 632,8$  нм.

Регистрацию флуоресценции красителя проводили спустя час после нанесения на кожу приготовленных на основе карбомера мазей, содержащих также: 1 – ЗКПР; 2 – ЗКПР + Na-САХ; 3 – ЗКПР + Na-САЦ. Перед началом измерений и после их завершения участок кожи обрабатывали щелочным раствором фосфата натрия, который разрушает краситель.

Анализ полученных спектров излучения свидетельствует о том, что ЗКПР из геля на основе только карбомера без добавок анионогенных полиэлектролитов не проникает в глубь кожи (рис. 7, кривая 1). Препараты, содержащие ЗКПР в сочетании с анионными полимерами Na-САХ и Na-САЦ, обладают проникающей способностью (рис. 7, кривые 2, 3), о чем свидетельствует высокая остаточная интенсивность излучения спустя 1 ч после нанесения препаратов и тщательного их смывания.

На основании полученных данных можно предположить следующий механизм трансдермального переноса ЗКПР в присутствии таких анионных полиэлектролитов, как Na-САЦ или Na-САХ. Полимерные анионы, как было показано на примере Na-САЦ, вступают во взаимодействие с мономерной формой красителя в форме катиона с образованием комплекса. Такой комплекс, будучи уже гидрофобной частицей, преодолевает липофильный барьер эпидермиса (роговой слой кожи), а затем при контакте с биологической жидкостью (кровью или лимфой) распадается на исходные заряженные частицы, что и позволяет провести их регистрацию.

### ОСМОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МАЗЕВЫХ ОСНОВ И МАЗЕЙ

Эффективность воздействия различных типов основ на проницаемость кожи для лекарственных веществ может быть предсказана по эффекту их влияния на гидратацию рогового слоя кожи.

Гидратация рогового слоя кожи осуществляется путем диффузии воды из более глубоких слоев эпидермиса. Оценить способность мазевой основы или мази к диффузии воды позволяет измерение ее осмотической активности.

Сопоставление коэффициентов активности, определенных методом равновесного диализа [13] через полупроницаемую мембрану (целлофан), в случае полученных мазевых основ гидрофильного ряда в виде водно-глицериновых растворов Na-САЦ указывает на повышение осмотической активности при использовании смеси полимеров Na-САЦ и ПЭО в сравнении с основами, в составе которых применяли Na-САЦ и ПЭО по отдельности (рис. 8). Следует отметить, что при введении в гидрофильную основу порошкообразных адсорбционных агентов, таких как оксид цинка и активированный уголь, происходит увеличение скорости поглощения воды, без значительного влияния на итоговый коэффициент осмотической активности.

При сопоставлении значений коэффициентов осмотической активности в случае мазевых основ различной природы и составов, описанных в литературе [13] — бентонитовой, вазелиновой, вазелин-ланолиновой, геля МЦ и т. д. и предложенных нами высокогидрофильных мазевых основ, содержащих Na-САЦ, четко видно, что последние по осмотической активности в 10–20 раз превышают другие виды мазевых основ.

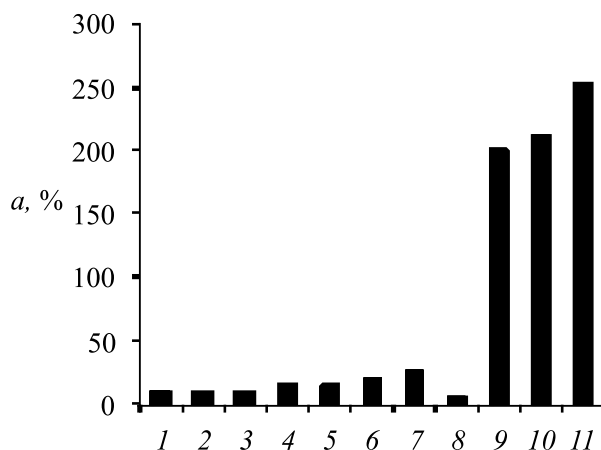


Рис. 8. Осмотическая активность ( $a$ ) основ различного состава:

- 1 – бентонитовая; 2 – вазелиновая; 3 – вазелин-ланолиновая; 4 – гель МЦ;  
 5–8 – эмульсионные на основе вазелина или вазелинового масла, воды  
 и стабилизирующих добавок; 9 – полиэтиленоксидная; 10 – гель Na-САЦ;  
 11 – гель Na-САЦ+ПЭО

Таким образом, показано, что высокогидрофильные мазевые основы, содержащие Na-САЦ, обладают превосходными осмотическими свойствами, что позволяет увеличить не только проницаемость кожи для лекарственных веществ в случае их применения, но также обеспечивает возможность создания на основах подобного типа мазей, обладающих повышенными абсорбционными свойствами, необходимыми для поглощения раневых выделений в случае лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи. Согласно последним литературным данным [14] при местном применении мазей, содержащих полимеры в качестве вспомогательных веществ, именно полианионы, а не поликатионы или неионогенные полимеры и именно в форме натриевых солей положительно влияют на гомеостаз поврежденного кожного барьера.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты по исследованию Na-САЦ в качестве высокогидрофильной мазевой основы как в виде водно-глицеринового раствора индивидуального полимера, так и в композиции с другими полимерами для инкорпорирования лекарственных веществ свидетельствуют о том, что новое водорастворимое производное целлюлозы полиэлектролитной природы, выполняя традиционную роль загустителя и структурообразователя, не является индифферентным носителем лекарственных веществ, а вступая с ними во взаимодействие, может выполнять следующие функции:

- модифицировать водорастворимые ЛВ за счет электростатического и (или) донорно-акцепторного взаимодействия, переводя их в полиэлектролитные комплексы, что является одним из путей снижения токсичности лекарственных веществ и пролонгирования их терапевтической активности [15];
- дезинтегрировать и диспергировать труднорастворимые субстанции в мазевой основе до более мелких, чем в случае липофильных основ, частиц (например, размером 1,5–12 мкм в случае преднизолона), что позволяет обеспечивать более высокую биодоступность суспендированных ЛВ и возможность сокращения сроков лечения с сохранением общего уровня терапевтического действия;
- повышать осмотическую активность мазей. Необходимо отметить, что создание на основе Na-САЦ высокогидрофильных мазевых основ с включением ПЭО, порошкообразных адсорбционных реагентов (активированного угля, оксида цинка) и антибиотиков – это перспективный путь получения абсорбционных мазей, широко востребованных в хирургии;
- обеспечивать требуемую скорость и 100 % высвобождение ЛВ из гелевых мазевых композиций, активировать их трансдермальный перенос и ускорять восстановление поврежденного кожного барьера, что позволяет прогнозировать высокий уровень лечебного действия высокогидрофильных мазей, содержащих Na-САЦ.

Кроме того, использование Na-САЦ позволяет создать широкий ассортимент высокогидрофильных мазевых композиций для ЛВ вследствие высокой кинетической совместимости Na-САЦ с рядом производных целлюлоз и водорастворимых полимеров, а также образования интерполиэлектролитных комплексов с хитозаном, обладающим бактерицидной активностью и широко применяемым в медицине.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Мизина П. Г. // Вестн. ВГУ. 2004. № 1. С. 176–183.
2. Ажгихин И. С. Технология лекарств. М. : Медицина, 1975.
3. Создание и производство новых лекарственных средств в Республике Беларусь: справочно-информационное издание. М. : Полифакт, 2006.
4. Grinshpan D., Savitskaya T., Tsigankova N. [et al.] // Int. J. of Polymer Sci. 2010, Article ID831658, 17 pages, 2010. doi:10.1155/2010/831658.
5. Купчинов Б. И. Введение в трибологию жидких кристаллов. Гомель : ИМПС АНБ: «Информтрибо», 1993.
6. Тенцова А. И. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. М. : Медицина, 1974.
7. Шибайло Т. Н., Савицкая Т. А., Гриншпан Д. Д. // Коллоид. журн. 2008. Т. 70, № 5. С. 709–714.
8. Эндрюс Л., Кифер Р. Молекулярные комплексы в органической химии. М. : Мир, 1967.
9. Теренин А. Н. // Успехи химии. 1955. Т. 24, вып. 2. С. 121–162.
10. Мухамедедзянов Р. М., Лиходед В. А. // Антибиотики и химиотерапия. 1991. Т. 36, № 7. С. 14–16.
11. Гриншпан Д. Д., Савицкая Т. А., Цыганкова Н. Г. [и др.] // Белорусские лекарства: материалы междунар. науч.-практ. конф. Минск, 2010. С. 52–56.
12. Грецкий В. М. Носители лекарственных веществ в мазях. Тбилиси : Мецниераба, 1979.
13. Гунько В. Г. // Хим.-фарм. журн. 1982. № 3. С. 88–91.
14. Denda M., Nakanishi K., Kutazawa O. // Skin Pharmacol. Physiol. 2005. Vol. 18. P. 36–41.
15. Васильев А. Е. Лекарственные полимеры // Итоги науки и техники: Химия и технология высокомолекулярных соединений. 1981. Т. 16. С. 3–38.

Поступила в редакцию 04.11.2013.