

Значения постоянных А и В
в уравнении (2)

Спирт	А	В
Этанол	8,35	0,146
Изопропанол	8,74	0,450
Трет-бутанол	-7,79	0,980

Зависимость температуры вспышки от концентрации водного раствора удовлетворительно аппроксимируется уравнением вида:

$$t'_{всп} = a + bx + 10^{c+dx}, \quad (1)$$

где x — весовая доля спирта в растворе; a, b, c, d — константы, характерные для каждого спирта.

В табл. 1 приведены параметры уравнения (1) для исследованных спиртов.

Рис. 3. Зависимость $t''_{всп}$ водных растворов этилового, изопропилового и трет-бутилового спиртов от $t'_{всп}$ растворов метилового спирта.

водные растворы — 1: трет-бутанола; 2: изопропанола; 3: — этанола.

Они были найдены методом наименьших квадратов [2].

Найдено, что зависимость $t_{всп}$ водных растворов пропилового спирта может быть описана уравнением:

$$t_{всп} = 34 + 10^{1,664 - 8,86 \cdot x - 10^{-1,4151 - 2,37 \cdot x}}$$

На рис. 3 изображена зависимость $t''_{всп}$ водных растворов этилового, изопропилового и трет-бутилового спиртов от $t'_{всп}$ растворов метилового спирта с одинаковой концентрацией. Эта зависимость отвечает первому методу сравнительного расчета физико-химических свойств [2] и описывается уравнением

$$t''_{всп} = A + B \cdot t'_{всп}; \quad (2)$$

Параметры соотношения (2) представлены в табл. 2.

Среднее квадратичное отклонение результатов вычисления от экспериментальных величин не превышает 2%.

Приведенные выше результаты изучения температур вспышки и воспламенения водных растворов спиртов могут быть использованы для оценки степени опасности технологических процессов медицинской промышленности, в которых эти растворы применяются. Полученные данные свидетельствуют о том, что даже разбавленные растворы обладают пожарной опасностью, являясь легковоспламеняющимися жидкостями.

ЛИТЕРАТУРА. 1. Монохов В. Т. Методы исследования пожарной опасности веществ. М., 1972. — 2. Карапетьянц М. Х. Методы сравнительного расчета физико-химических свойств. М., 1965.

УДК 615.457.015.154:1615.281:615.322

Л. А. Христенко, И. М. Перцев, Д. П. Сало, А. К. Неграш

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АРЕНАРИНА В ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНКАХ

Харьковский фармацевтический институт

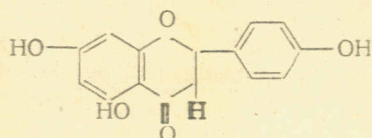
Поступила 13/V 1976 г.

Проблема пролонгирования лекарственных препаратов в офтальмологии актуальна и нуждается во всестороннем экспериментальном изучении. Особое значение представляет поиск новых носителей, позволяющих реже

вводить лекарство. Применение пролонгированных препаратов не только освобождает больного и персонал от частых манипуляций, но и уменьшает возможность передозировки препарата. Кроме того, частые инстилляции могут неблагоприятно влиять на течение хронических воспалительных процессов. Одной из причин этого, в частности, является развитие аллергии к лекарственным веществам и разрушение защитного слоя, покрывающего поверхность глазного яблока [1]. Требования пролонгированного действия лекарственных веществ, применяемых в офтальмологии, содержатся в Государственной фармакопее СССР X издания и фармакопеех других стран [2, 3].

Настоящая работа посвящена экспериментальному изучению возможности применения антимикробного препарата растительного происхождения аренарина в глазных лекарственных пленках (ГЛП), которые предназначены для введения физиологически активных препаратов в конъюнктивальную полость. Глазные лекарственные пленки позволяют осуществить точную дозировку препаратов, уменьшить количество инстилляций до 1 раза в сутки, сократить расход лекарственного препарата, уменьшить опасность побочного действия, проводить лечение в специальных и полевых условиях, освободить медицинский персонал и больных от частых процедур [4].

Аренарин — комплексный препарат, получаемый из растения бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium* D. C.), оказывающий антимикробное действие в отношении группы патогенных, грамположительных микроорганизмов, в частности стрептококков, стафилококков и других видов бактерий в концентрации 20—40 мкг/мл. Антимикробное действие аренарина обусловлено в основном нарингенином (5, 7,4'-тригидрооксифлаванон):



Препарат наряду с антимикробным действием обладает выраженными противовоспалительными и стимулирующими регенерацию тканей свойствами [5]. Он разрешен фармакологическим комитетом к применению в виде 1% аренариновой мази для лечения химических и термических ожогов глаз как противомикробное, противовоспалительное и противоожоговое средство.

В качестве основ для получения ГЛП использовались 10% раствор метилцеллюлозы (МЦ), 10% раствор натрий-карбоксиметилцеллюлозы (натрий-КМЦ), 10% раствор поливинилового спирта (ПВС) и 5% раствор полиакриламида (ПАА).

Используемые основы нетоксичны, не содержат в своем составе веществ, способных оказывать вредное действие на глаз, не вызывают некроза и дистрофических изменений тканей конъюнктивальной полости, значительно увеличивают время действия лекарственных веществ [6, 7]. Они химически инертны, сохраняют стойкость при стерилизации, устойчивы при длительном хранении и, как правило, обладают совместимостью с лекарственными веществами [8].

Для получения 10% раствора МЦ навеску порошка МЦ заливали половиной необходимого объема дистиллированной воды, нагретой до 60—70°C, и оставляли для набухания на 40 мин, затем добавляли остальное количество дистиллированной воды комнатной температуры, смесь автоклавировали при 120°C в течение 20 мин. К оставшейся массе в асептических условиях добавляли 1% аренарина. Полученную массу помещали между двумя стерильными пластинами (имеющими чистоту поверхности 12-го класса) сконструированного нами прибора. Расстояние между пластинами 0,4 мм. Прибор закрепляли болтами и оставляли на 24 ч при 20±5°C. С помощью режущей пластины, протертой спиртом, разрезали полученную пленку на

отдельные частицы в количестве 200 штук. Они представляли собой растворимые пленки прямоугольной формы (длина 8 мм, ширина 4 мм, толщина 0,4 мм), содержащие определенную дозу аренарина. Аналогично получали ГЛП на основе 10% раствора натрий-КМЦ.

Для получения ГЛП на основе 10% раствора ПВС и 5% раствора ПАА к отвешенному количеству сухого порошка высокомолекулярного соединения добавляли нужное количество дистиллированной воды, смесь автоклавировали при 120°С в течение 20 мин. К остывшим растворам в асептических условиях прибавляли 1% аренарина. Полученную массу заливали в прибор, предварительно протертый спиртом, и через 1 сут с помощью режущей пластины получали ГЛП заданной величины. Все модификации исследуемых ГЛП помещали во флаконы и закрывали под обкатку.

ГЛП исследовали на цвет, растворимость, гигроскопичность, отклонение в весе и рН как свежеприготовленные, так и после хранения во флаконах в обычных условиях при комнатной температуре в течение 1 года.

Гигроскопичность образцов ГЛП свежеприготовленных и после хранения в течение 1 года при 20±5° и влажности 60—65% (по гигрометру) определяли по формуле:

$$W = \frac{(G_2 - G_1)}{G_2}$$

где G_1 и G_2 — масса ГЛП до и после опыта.

Результаты исследований приведены в табл. 1. Из данных табл. 1 видно, что после хранения при комнатной температуре во флаконах под обкатку в течение 1 года в ГЛП незначительно изменились вышеуказанные физические параметры, а цвет остался тот же, что и в свежеприготовленных. Окраска ГЛП зависит от совместного цвета высокомолекулярного соединения и аренарина.

Биологическую активность ГЛП с аренарином определяли методом диффузии в агар [9, 10]. В качестве тест-микроорганизма использовали *Staphylococcus st. 456*.

Для построения калибровочного графика зависимости зоны задержки роста тест-микроба от концентрации аренарина готовили стандартные растворы аренарина методом серийных разведений с концентрацией 500, 400, 300, 200, 100 и 50 мкг/мл. Объем раствора стандартного препарата пересчитывали на массу (плотность исходного раствора равна 0,84).

Для определения диффузии аренарина из ГЛП последние смачивали стерильной дистиллированной водой. По изменению консистенции пленок в чашках Петри можно было предположить, что механизм высвобождения аренарина связан с процессом постепенного разрушения комплексных соединений полимер — лекарственное вещество [11].

Таблица 1

Некоторые физические свойства ГЛП

Основа	Цвет	Растворимость, мин	Гигроскопичность, %	Масса, %	Толщина, мм	pH
<i>Свежеприготовленные ГЛП</i>						
10% МЦ	Кремовый	16—18	0,6	22,2	0,30±0,04	4,8
10% натрий-КМЦ	Светло-зеленый	8—10	0,8	28,3	0,28±0,02	6,0
10 ПВС	Желтый	35—40	0,4	25,8	0,30±0,03	5,8
5% ПАА	Светло-коричневый	7—8	0,6	26,4	0,32±0,02	6,8
<i>ГЛП после хранения</i>						
10% МЦ	Кремовый	18	0,4	19,6	0,31±0,04	4,0
10% натрий-КМЦ	Светло-зеленый	10—15	0,7	24,6	0,28±0,02	6,8
10% ПВС	Желтый	40	0,6	23,5	0,30±0,06	6,4
5% ПАА	Светло-коричневый	8	0,5	22,8	0,31±0,08	6,2

Количество высвобожденного аренарина с ГЛП в агар-агар

Масса ГЛП, мг	Количество аренарина, мкг		Метрологические данные
	содержится	найдено	
<i>Свежеприготовленные ГЛП</i>			
22,2	222	163	$\bar{X}=172,16$
28,3	283	180	$\bar{X}+S_x=172,16\pm 3,09$
25,8	258	178	$t=-1,105$
26,3	263	172	
24,4	244	164	$P>0,1$
25,6	256	176	$P>0,1$
<i>ГЛП после хранения</i>			
23,8	238	160	
25,9	259	172	
26,4	264	174	
27,2	272	180	
22,5	225	164	
24,8	248	166	

Путем сравнения полученных зон задержки роста тест-микроба с калибровочным графиком производили определение высвобожденного аренарина в агар-агар с ГЛП свежеприготовленными и хранящимися в течение 1 года. Результаты приведены в табл. 2.

Активность аренарина *in vivo* определяли на кроликах, которым в правый глаз вводили ГЛП, предварительно смоченную стерильной дистиллированной водой (во избежание повреждения слизистой оболочки и склеры глаза). Левый глаз служил контролем.

Лекарственные пленки на основе МЦ и натрий-КМЦ, введенные в свод

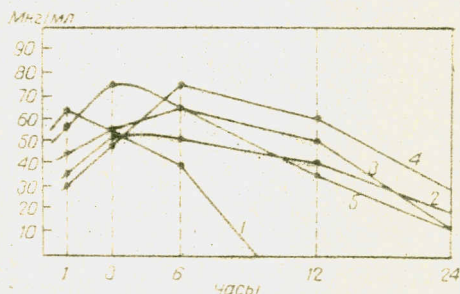
конъюнктивального мешка, через 3—5 мин набухают, превращаются в рыхлую пластинку, которая принимает необходимую форму в глазу, а ГЛП на основе ПВС становятся гибкими, мягкими, эластичными, в объеме не увеличиваются.

Для суждения о концентрации аренарина в содержимом конъюнктивального мешка применяли метод диффузии аренарина в агар с помощью тонких дисков [1]. Метод позволяет судить о концентрации аренарина именно в той жидкости, которая омывает всю конъюнктиву и является первым антибактериальным барьером на пути экзогенной инфекции.

Динамику изменения концентрации аренарина в слезной жидкости определяли через определенные промежутки времени после однократного введения адекватного количества аренарина в ГЛП и глазных капель (1% спирто-водный раствор аренарина). Результаты определения аренарина в конъюнктивальной жидкости глаза представлены на рисунке.

Из полученных данных видно, что через 1 ч после аппликации пленок концентрация аренарина ниже, чем при инстилляцией глазных капель, которая за этот промежуток времени

достигает максимума и равна 64,5 мкг/мл. ГЛП на основе ПАА вследствие быстрого их растворения в слезной жидкости обуславливает наибольшую концентрацию аренарина (66,0—72,8 мкг/мл) в течение 3—6 ч с последующим ее снижением. ГЛП на основе ПВС вследствие их медленного рассасывания в конъюнктивальном мешке обуславливают максимальную концентрацию аренарина в течение 6—8 ч. Терапевтическая концентрация аренарина (выше 20 мкг/мл) при аппликации пленок на изученных основах отмечается на протяжении почти 24 ч. Во всех



Фармакодинамика аренарина в конъюнктивальной жидкости после инстилляций 1% водного раствора (1) и аппликации ГЛП на основах МЦ (2), натрий-КМЦ (3), ПВС (4) и ПАА (5).

опытах не обнаружено заметных явлений слезоточивости, гиперемии склеры, отека век, светобоязни и других поражений слизистой оболочки.

ЛИТЕРАТУРА. 1. Майчук Ю. Ф. Антибиотики в офтальмологии. М., 1973, с. 106. — 2. Зеликсон Ю. И. — «Труды 1-го Московского мед. ин-та», 1968, т. 61, с. 435. — 3. Шмид Н. Г. — «Сов. здравоохран. Киргизии», 1969, № 4, с. 56. — 4. Достижения советской науки и техники. София, 1974. — 5. Неграш А. К. — В кн.: Фитонциды. Киев, 1975, с. 257. — 6. Glod L., Lawicka K. — «Farm. polj», 1974, т. 30, р. 853. — 7. Рабинович И. М. Применение полимеров в медицине. Л., 1972, с. 75. — 8. Тишина И. Ф. — «Фармация», 1974, № 6, с. 66. — 9. Государственная фармакопея СССР. Изд. 10-е. М., 1968, с. 943. — 10. Хромов Г. Л., Ерофеева Л. В., Майчук Ю. Ф. и др. — «Хим.-фарм. ж.», 1975, № 2, с. 31. — 11. Seigal J. J., Gidmani R. N. — «J. pharm. Sci.», 1972, v. 61, p. 754.

Оборудование химико-фармацевтических производств. Механизация и автоматизация технологических процессов

УДК 615.453.62.012

Ю. А. Алимов, С. И. Гордценко

ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗНОСА ДИФФУЗИОННОБОРИРОВАННЫХ И КАРБОБОРИРОВАННЫХ МАТРИЦ ПРЕССОВОГО ИНСТРУМЕНТА ПРИ ТАБЛЕТИРОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ждановский филиал проектного конструкторско-технологического института «Почвоماش» Министерства тракторного и сельскохозяйственного машиностроения; Ждановский завод технологического оборудования

Поступила 24.V.1976 г.

Диффузионное борирование стальных деталей значительно повышает их износостойкость в условиях приложения статических нагрузок или действия абразивных сред [1—3]. Однако в литературе сведений о стойкости боридных покрытий в условиях действия динамических нагрузок, особенно при циклическом их приложении, очень мало. Изучение стойкости боридных покрытий представляет определенный научный и практический интерес, в частности, для разработки методов диффузионного упрочнения матриц прессового инструмента таблеточных машин, применяемых в химико-фармацевтической промышленности.

Установлено [4], что в процессе таблетирования порошковых лекарственных препаратов в поверхностных слоях матриц из закаленных и низкоуглеродистых сталей ХВГ или Х12М развиваются процессы малоциклового усталостного и абразивного износа, что приводит к образованию глубоких кольцевых выработок металла и увеличению внутреннего диаметра матриц в зоне формирования и перемещения таблеток. Следовательно, при разработке методов упрочнения поверхностных слоев матриц необходимо максимально уменьшить возможность протекания процессов микропластической деформации материалов и их абразивного истирания при обеспечении достаточно высокой циклической прочности.

Существующие методы борирования [1, 2] приводят к образованию в поверхностных слоях сталей малопластичных боридных иглообразных фаз с высокой микротвердостью (до 2200 кг/см²), что обеспечивает высокое сопротивление абразивному износу, но малоэффективно при циклических динамических нагрузках.