

2. *Kapitake T., Yamaguchi K., Aso Ch.* — *Makromolek. Chem.*, 1973, v. 172, p. 65.
3. *Дургарян А. А., Бегикян Р. М.* — *Арм. хим. ж.*, 1984, т. 37, № 9, с. 572.
4. *Дургарян А. А., Терлемезян Ж. Н., Григорян А. С.* — *Арм. хим. ж.*, 1982, т. 35, № 8, с. 509.
5. *В. И. Исмаилянц Т. Г., Хаимова, В. Р., Меликян, С. В., Покровская* — *Усп. хим.*, 1968, т. 37, вып. 1, с. 61.
6. *Arundale E., Mideski L. A.* — *Ameg. Chem. Soc.*, 1952, v. 5, № 3, p. 505.
7. *Бранд Дж., Эддингтон Г.* — *Применение спектроскопии в органической химии*. М., Мир, 1967, с. 127.
8. *Вольфсон Н. С., Заикин В. Г., Микан А. И.* — *Масс-спектрометрия органических соединений*. М., Химия, 1986, с. 88.
9. *Практишников Н. Д.* — *Практикум по органической химии*. М., Гос. хим. издат., 1956, с. 170.
10. *Юрьев Ю. К.* — *Практические работы по органической химии*. Изд. МГУ, вып. I и II, 1961, с. 251.
11. *Гинзбург О. Ф., Петров А. А.* — *Лабораторные работы по органической химии*. М., Высшая школа, 3-е изд. 1974, с. 94.
12. *Вайсбергер А., Проскауэр Э.* — *Органические растворители*. М., ИЛ, 1958, с. 387.

*Армянский химический журнал*, т. 44, № 7—8, стр. 472—476 (1991 г.)

УДК 541.64+615.33

## САНИТАРНО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДВУХСЛОЙНОЙ САМОКЛЕЮЩЕЙСЯ ПОЛИМЕРНОЙ ПЛЕНКИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ЛИНКОМИЦИН

А. В. ГАЗАРЯН, О. П. СОЦКИЙ, К. М. КОЧАРЯН, Г. А. ОВЕЯН,  
Л. В. СУКИАСЯН, Ф. А. САРКИСЯН, Г. А. ЧУХАДЖЯН и Ш. А. КАЗАРЯН

Ереванский государственный медицинский институт им. М. Гераци

Поступило 28 II 1991

Разработана технология получения двухслойной самоклеющейся пленки, содержащей линкомицин в количестве 51,2—56,2  $\text{мкг/см}^2$ . Изучение динамики выхода линкомицина в дистиллированную воду показало, что основная часть линкомицина мигрирует в воду в течение первых трех суток инкубации. Выделившееся количество линкомицина не превышает терапевтическую дозу. Установлено, что водные вытяжки из пленок не обладают гемолитическим действием.

Пленки обладают удовлетворительными санитарно-химическими свойствами и могут найти применение в практической медицине.

Табл. 2, библиографические ссылки 5.

Ранее нами была разработана технология получения двухслойной самоклеющейся пленки, включающей гидрофобный и гидрофильный слои, которые при контакте с влажной поверхностью живой ткани приклеиваются к поврежденным участкам органов [1]. Состав гидрофильного слоя пленки позволяет в зависимости от цели включать ряд лекарственных веществ. Последние, ковалентно или адсорбционно связываясь с полимерной матрицей гидрофильного слоя, медленно мигрируют в окружающую среду, создают высокий местный терапевтический уровень лекарственного вещества [2].

Начиная с 1978 г. эта пленка под названием «Диплен» без наличия в ней лекарственных веществ успешно применялась в клиниче-

ской практике: в хирургии, проктологии, офтальмологии, гинекологии, стоматологии, нейрохирургии. При употреблении на покровах тела и видимых слизистых «Диплен» играет роль повязочного материала. Клинический опыт свидетельствует о перспективности применения данной пленки, в частности, в экстремальных условиях, при массовом поражении населения, что имело место при землетрясении в Армении [3]. Естественно, введение в состав пленки лекарственных веществ расширяет границы ее применения для нужд практической медицины.

Настоящая работа посвящена санитарно-химическому исследованию пленки «Диплен», содержащей линкомицин, с целью изучения возможности ее применения в медицине.

### Методика и результаты эксперимента

Эксперименты проводились на пленках типа «Диплен», содержащих в качестве лекарственного средства линкомицин. Пленки готовились следующим образом.

*Исходные материалы.* 1. *Пластификаторы для гидрофильного слоя.* Применялись полиэтиленгликоли различных молекулярных весов по МРТУ 42 № 3179—63 и № 3175—63, а также образцы фирмы «Schuchardt München» (ФРГ). Перед употреблением образцы освобождались от легколетучих компонентов выдерживанием в вакууме при 2 мм ост рт ст при 45° в течение 2 ч. 2. *Пластификаторы для гидрофильного слоя.* Твины 20, 40, 60 и 80 применялись по МРТУ 42 № 3307-63, а также импортные образцы фирмы «Fegak Berlin» (ФРГ). Во всех образцах рН колебался от 6 до 8, содержание кислот было не более 1%, тяжелые металлы отсутствовали или их содержание составляло не более 0,001%. 3. *Полимеры:* а) для гидрофобного слоя применяли гомополимер 2-оксиптилметакрилата с N-винилпирролидоном и винилацетатом. Препараты очищались двукратным осаждением водой из спиртовых растворов и высушивались в вакууме; б) для гидрофильного слоя применяли частично омыленный поливинилацетат (ПВА), содержащий от 15 до 20% неомыленных ацетатных групп, после двукратного переосаждения водой из растворов этилового спирта. 4. *Методика приготовления пленок.* Гидрофобную основу (подложка пленки) отливали из спиртового раствора смеси полимера и пластификатора, взятых в соотношении 10:1 (вес. час.) на силиконизированной поверхности стекла или металла. После высыхания в течение 3—4 ч при комнатной температуре (20—22°) образовывался тонкий прозрачный равномерно распределенный гидрофобный слой пленки; затем на высохшую поверхность гидрофобного слоя наносился водный раствор частично омыленного ПВА и пластификатора (10:1), содержащий в своем составе необходимое количество антибиотика (линкомицин). После 24-часового высушивания при комнатной температуре двухслойная пленка легко отделялась от поверхности. Полученные пленки упаковывались в мешочки из полиэтилена низкой плотности, широко употребляемого в пищевой

промышленности для упаковки продуктов питания, герметично сваривались и стерилизовались облучением из источника  $Co^{60}$  на воздухе дозой 2,5 *Мрад* и хранились в таком виде до употребления.

Пригодность полученных двухслойных, содержащих линкомицин, пленок для применения в медицине определялась путем оценки их соответствия нормам и требованиям, предъявляемым к полимерам, предназначенным для применения в медицине [4]. Согласно этим нормам, образцы подвергали обработке водой и 4% раствором уксусной кислоты, погружая их в жидкость с температурой 60° на 30 мин, и определяли содержание фенола, формальдегида, тяжелых металлов, расход перманганата калия, остаток после испарения раствора (для водонерастворимых полимеров). Данные этих исследований приведены в табл. 1.

Таблица 1

Санитарно-гигиеническая характеристика пленок, содержащих линкомицин

С бъект. температура время	Среда	С определяемое вещество или показатель	Требование стандарта (частей на миллион)
Пленка 8×8 см 60°С 30 мин	вода	фенол	отсутствие (допустимый предел — 40)
	вода	формальдегид	отсутствие (допустимый предел — 4)
	4% $CH_3COOH$	тяжелые металлы (Pb и др.)	отсутствие (допустимый предел — 1)
		расход $KMnO_4$	2—26 (допустимый предел — 10)
вода	остаток после испарения	50—150 (допустимый предел — 30)	

Как видно из данных табл. 1, полученные пленки удовлетворяют требованиям стандарта. Показатели остатка после растворения и расхода  $KMnO_4$  завышены, т. к. пленки частично растворимы за счет гидросфильного слоя в воде, а нормы установлены для водонерастворимых материалов.

На следующем этапе наших исследований мы поставили перед собой задачу определить содержание линкомицина в пленках, динамику миграции данного антибиотика из пленок в окружающую среду. В качестве модельной среды использовали дистиллированную воду [5]. Изучаемый образец пленки заливали водой при соотношении поверхности материала к объему жидкости, равном 1  $см^2$ : 1  $см^3$ , и выдерживали при 25° в течение 3 сут при постоянном перемешивании на магнитной мешалке. По истечении этого времени водную вытяжку сливали и анализировали на содержание в ней линкомицина, затем тот же образец пленки заливали новой порцией воды и через 7 сут от начала эксперимента в водной вытяжке определяли количество линкомицина колориметрическим методом. Аналогичным образом анализировали вытяжки, взятые на 21 и 30 сутки. В те же сроки исследовались вытяжки из пленок, полученные без смены контактирующей жидкости. Полученные результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2

Динамика выделения линкомицина  
из двухслойной пленки „Диплен“  
в дистиллированную воду

Время, сут	Изменение концентрации линкомицина в инкубационной среде, мг	
	со сменой жидкости	без смены жидкости
8	20,5 ± 3,2 (10)	22,47 ± 2,5 (10)*
7	1,55 ± 0,35 (10)	10,63 ± 3,3 (10)
21	следы	10,57 ± 2,8 (10)
30	0	1,98 ± 0,8 (10)

Примечание: взятые для анализа образцы пленки имели площадь 400 см<sup>2</sup>,  
объем дистиллированной воды—40) см<sup>3</sup>. х — число исследованных образцов пленки.

Анализ выделения линкомицина в воду в условиях эксперимента, близких к условиям эксплуатации, т. е. со сменой контактирующей жидкости, показал, что основная масса линкомицина мигрирует в воду в течение первых 3 сут (92,9%); на 7 сут определялось лишь 7,03% линкомицина в водной вытяжке; на 21 и 30 сут антибиотик практически не выявлялся. Концентрация водных растворов линкомицина, как видно из той же таблицы, выдержанных в тех же условиях, но без смены контактирующей жидкости, изменяется значительно, что указывает на их малую стабильность в данных условиях.

Количественное определение линкомицина в водных вытяжках (табл. 2) позволило установить количество линкомицина, приходящееся на 1 см<sup>2</sup> площади пленок: оно колебалось в пределах 51,2—56,2 мкг/см<sup>2</sup>.

С точки зрения санитарно-гигиенической оценки полученных пленок определенный интерес представляло изучение токсикологических свойств водных вытяжек. С этой целью нами исследовалась гемолитическая активность водных вытяжек, полученных из двухслойных пленок, содержащих линкомицин. Как показали исследования, вытяжки, полученные путем настаивания в дистиллированной воде при 70° в термостате в течение 3 сут, гемолитическим действием не обладают. Процент гемолиза не превышал 0,5—0,8% (допустимый предел—2%), что свидетельствует о малой токсичности веществ, мигрирующих из пленки в модельную среду.

Таким образом, двухслойные самоклеющиеся пленки, полученные по разработанной нами технологии и содержащие в качестве лекарственного средства линкомицин, имеют удовлетворительные санитарно-химические свойства и могут найти применение в практической медицине.

ՀԻՆԿՈՄԻՑԻՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԵՐԿՇԵՐՏ ԻՆՔՆԱՍՈՍՆՁՎՈՂ ՊՈԼԻՄԵՐԱՑԻՆ  
ՔԱՂԱՆՔԻ ՍԱՆԻՏԱՐԱՒԻՄԻԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ

Վ. ՂԱԶԱՐԻԱՆ, Օ. Պ. ՍՈՏՅԻ, Կ. Մ. ԿՈՉԱՐԻԱՆ, Գ. Ա. ՀՈՎԵՅԱՆ, Լ. Վ. ՍԱՐԻՍԻԱՆ,  
Յ. Ա. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Դ. Ա. ՎՈՒՆԱԿՅԱՆ և Շ. Հ. ՂԱԶԱՐԻԱՆ

Մշակված է 51—56 մկգ/մմ<sup>2</sup> լինկոմիցին պարունակող երկշերտ ինքնա-  
սոսնձվող թաղանթի ստացման տեխնոլոգիա: Հինկոմիցինի անջատման դի-  
նամիկայի հետազոտությունը ցույց է տալիս, որ թաղանթի պարունակության  
մեջ մտնող պրեպարատի հիմնական զանգվածը ազատվում է ինկուբացիայի  
առաջին երեք օրերի ընթացքում 25° պայմաններում: Հաստատված է, որ թա-  
ղանթի ջրային մզվածքները չեն պարունակում թունավոր նյութեր՝ ֆենոլ,  
ֆենոլֆորմալդեհիդ, ծանր մետաղներ և օժտված չեն հեմոլիտիկ հատկու-  
թյամբ: Թաղանթներն ունեն բավարար սանիտարա-քիմիական հատկու-  
թյուններ և կրող են երաշխավորվել բժշկական պրակտիկայում օգտագործելու հա-  
մար:

SANITARY AND CHEMICAL INVESTIGATION OF BILAYER  
SELF-STICKY POLYMER FILM CONTAINING LYNCOMICYNUM

A. V. GHASARIAN, O. P. SOTSKY, K. M. KOCHARIAN, G. A. HOVEYAN,  
L. V. SUKIASIAN, F. A. SARKISSIAN, G. A. CHUKHAIAN  
and Sh. H. GHAZARIAN

The technology for producing of bilayer self-sticky polymer film has been developed. The film includes 51—56 Mg/CH<sub>2</sub>O/ lyncomicynum. The rate of the release of lyncomicynum into distilled water has shown that the bulk of the drug releases for 3 days of incubation period at 25°C. It has been found that water extract of the films does not include toxic compounds, phenol, formaldehyde, heavy metals. This extract does not provoke any hemolytical effect. The films have good sanitary and chemical features and could be recommended for use in practical medicine.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авт. свид. 722214 (1979), СССР/Геворкян И. Х., Чухаджян Г. А.—Бюлл. изобр., 1980, № 10.
2. Лившиц В. С., Курганов В. И.—Хим-фарм. ж., 1990, т. 24, № 2, с. 150.
3. Чухаджян Г. А., Газарян А. В., Соцкий О. П., Саркисян Ф. А., Жамакочян Г. К., Арутюнян Л. Р.—Тезисы докладов международного симпозиума «Медицинские аспекты последствий землетрясений в Армении», Ереван, 1990, с. 60.
4. Сборник руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения. М., 1987, с. 18.
5. Бойкова З. К., Петрови Л. И., Богомоловый В. А.—Хим.-фарм. ж., 1989, т. 23, с. 979.