

Рекомендована д.ф.н., професором П.Д.Пашневим

УДК 615.453:615.218.3

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ І ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЛЮКОРИБІНУ. ПОВІДОМЛЕННЯ 1

О.А.Рубан

Національний фармацевтичний університет

Досліджені фізико-хімічні і фармакотехнологічні властивості порошку глюкорибіну (плинність, насипний об'єм, насипна густина, здатність до усадки, вологовміст), які дозволяють прогнозувати цілеспрямований вибір допоміжних речовин для розробки таблеткової лікарської форми. Визначені кристалографічні характеристики та проведений термогравіметричний аналіз субстанції.

Алергічні захворювання представляють одну з найважливіших проблем сучасної медицини. За даними ВООЗ на них страждають 35% населення планети. Кожні 10 років кількість хворих подвоюється [12].

За останні роки в Україні значно зросла кількість хворих на алергози — екземи, поліноми, дерматит, свербіж, алергічний риніт, кропив'янку та інші. Останнім часом привертає увагу різкий зріст захворюваності серед дітей, особливо у великих містах, де її рівень складає 30%. Це пов'язано з погіршенням екологічної ситуації, неконтрольованим споживанням антибіотиків, антибактеріальних та інших лікарських речовин, стресами, незбалансованим харчуванням [5, 7, 12].

Фармакотерапія алергічних хвороб достатньо ефективна, але при лікуванні хворих, особливо дітей з ендокринними порушеннями, нирковою недостатністю, патологіями печінки, порушеним обміном речовин використання її недоцільне. В цих випадках найкращим показанням є використання фітопрепаратів [8].

На кафедрі хімії природних сполук НФаУ під керівництвом проф. Кисличенко В.С. з листя смородини чорної була одержана субстанція глюкорибін — полісахаридний комплекс галактоарабіноглюкан з поліпептидними ланцюгами. Глюкорибін виявляє протиалергічну дію, яка обумовлена блокадою H_1 -гістамінових рецепторів та зв'язуванням гістаміну. Препарат проявляє протиалергічну дію при алергічних реакціях “негайного” та “повільного” типів, не викликає седативного та снотворного ефектів [4]. Все це зумовило необхідність створення на його основі різних лікарських форм.

Метою проведених досліджень було вивчення фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей глюкорибіну для розробки оптимального складу і технології таблеткової лікарської форми.

Матеріали та методи

Об'єктом досліджень був глюкорибін — порошок коричневого кольору зі специфічним запахом смородини, мало розчинний у воді, практично не розчинний у органічних розчинниках.

Дослідження проводилось на п'яти лабораторних зразках. Кристалографічні характеристики та визначення лінійних розмірів проводилось за допомогою мікроскопу МБІ-15. Частки порошку, що спостерігалися в полі мікроскопа, фотографували. Для конкретної частинки на фотознімках підбирали відповідну правильну геометричну фігуру і заміряли її довжину і ширину з урахуванням збільшення. Для характеристики ступеня ізометричності порошку розраховували формфактор за формулою:

$$K = \frac{Ш}{Д},$$

де: Ш — середня ширина частинок, мкм;

Д — середня довжина частинок, мкм.

Відомо, що для ізометричних частинок $K > 0,5$, для анізометричних — $K \leq 0,5$.

Технологічні властивості визначали за методами Державної фармакопеї України (ДФУ) 1-ого видання [1]. Вологовміст субстанції визначали як втрати в масі (виражені в %) при висушуванні інфрачервоним промінням на вологомірі на базі торсійних терезів типу ВТ-12-500. Термогравіметричне дослідження глюкорибіну проводили на дериватографі Q-1000. Для отримання дериватограм з доброю розрізнявальною здатністю були підбрані оптимальні умови їх отримання: наважка порошку — 400 мг, температурний інтервал — від 20 до 500°C, швидкість нагрівання — 5°C/хв, чутливість дериватографа для кривої ТГ — 50 мг, ДТГ — 2,5 мВ, ДТА — 100 мкВ, швидкість руху паперу — 5 мм/хв. Для дослідження наважку порошку поміщали в тигель і у піч дериватографа, включали нагрівання. Отримані таким чином дані прилад фіксував графічно в координатах: по осі абсцис — час, по осі ординат — приріст темпера-

Таблиця

Фармакотехнологічні властивості порошку глюкорибіну

№ серії	Плинність, с	Насипний об'єм до усадки, мл (m _n =20,0 г)	Насипний об'єм після усадки, мл, V=2500	Здатність до усадки, мл	Насипна густина до усадки, г/мл	Насипна густина після усадки, г/мл	Вологовміст, %
010905	22,20±0,84	42,60±0,55	24,40±0,55	10,70±0,67	0,47±0,01	0,82±0,02	4,16±0,11
020905	21,80±0,84	42,40±0,55	24,60±0,55	11,10±0,42	0,47±0,01	0,81±0,02	4,18±0,13
050905	22,00±0,71	42,60±0,55	24,20±0,45	10,90±0,22	0,47±0,01	0,83±0,01	4,20±0,14
060905	22,40±0,55	42,60±0,55	24,80±0,45	10,60±0,65	0,47±0,01	0,81±0,01	4,06±0,09
070905	21,80±0,45	42,40±0,55	24,20±0,45	10,60±0,55	0,47±0,01	0,83±0,01	4,16±0,09

* Примітка — середнє з п'яти визначень.

тури, різницю температур і зміну маси. Дериватограма являла собою сукупність одночасно записаних простої $T=f(\tau)$ і диференційної кривої нагрівання $dT/d\tau(\tau)$, а також простої $m=f(\tau)$ і диференційної кривої втрати маси $dm/d\tau=f(\tau)$.

Результати та їх обговорення

Одержані дані показують, що досліджуваний препарат являє собою полідисперсний порошок з частинками ізодіаметричної форми у вигляді безформних грудок та їх уламків з лінійними розмірами від 10 до 90 мкм (рис. 1). Поверхня частинок слабо шорсткувата.

Фармакотехнологічні і фізико-хімічні властивості субстанції наведені у табл.

Як видно з даних табл., порошок володіє достатнім показником плинності, що дозволить забезпечити швидкість безперервної роботи таблеткового пресу на рівні 150-180 тис. табл./год. Субстанція глюкорибіну має помірні значення здатності до усадки та вологовмісту [3, 4, 9, 10, 11, 15].

Дані фармакотехнологічних досліджень дозволяють прогнозувати можливість застосування методу прямого пресування та використання незначної кількості допоміжних речовин з групи наповнювачів, а враховуючи практичну нерозчинність глюкорибіну у воді — розпушувачів [12-14].

Для більш досконалого обґрунтування складу таблеткової маси з глюкорибіном необхідне визначення пресуємості та сили виштовхування таблеток з матриць [2, 12].

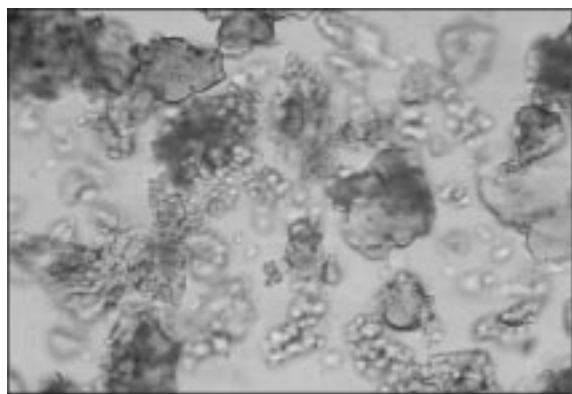


Рис. 1. Субстанція глюкорибіну в гліцерині при збільшенні у 200 разів.

При одержанні субстанції глюкорибіну з листя смородини на ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров’я” для зменшення мікробіологічного забруднення проводиться нагрівання розчину з наступним висушуванням. Враховуючи цю обставину, доцільно знати поведінку речовини при підвищених температурах з метою встановлення відсутності інактивації, збереження стабільності та активності.

За даними термогравіметричного аналізу (рис. 2) встановлено, що глюкорибін в інтервалі температур 20-400°C характеризується трьома процесами розкладення. Перші два відбуваються в інтервалі температур 60-200°C.

Втрати в максимумі при 80°C складають 1,7%, що обумовлено випарюванням вологи. При температурі 100°C втрата в масі складає близько 4,5%, що узгоджується з даними табл. по вологовмісту

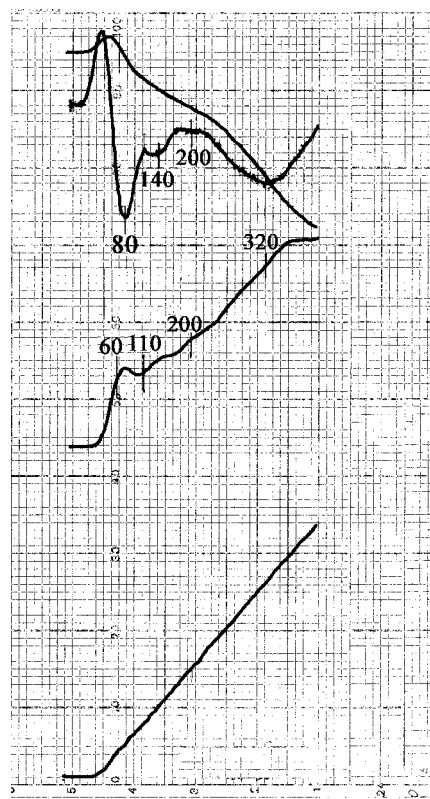


Рис. 2. Дериватограма глюкорибіну.

субстанції. При температурі 140°C порошок втрачає 7% маси. При третьому максимумі — 19% маси. Перші два процеси мають два нечітких ендоефекти, а третій відбувається з виділенням тепла. Таким чином, на підставі проведеного дослідження встановлено, що порошок глюкорибіну є відносно термостабільною речовиною, яка не змінює хімічну структуру при температурі, меншій за 140°C.

ВИСНОВКИ

1. Вивчені фізико-хімічні і технологічні властивості порошку глюкорибіну, що дозволить прогнозувати цілеспрямований вибір допоміжних речовин для розробки таблеткової форми.
2. Встановлена кристалографічна характеристика глюкорибіну.
3. Проведений термогравіметричний аналіз субстанції.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр."* — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Зайцев О.І., Пашичев П.Д., Гладух Є.В. // *Вісник фармації.* — 2002. — №3 (31). — С. 34-36.
3. Казаринов Н.А., Штейнгарт М.В., Скакун Н.Н. // *Фармаком.* — 1999. — №3/4. — С. 47-52.
4. Кисличенко В.С., Криворучко Е.В. // *Вестник проблем современной медицины.* — 1996. — №3. — С. 10-19.
5. Пухлик Б.М., Бондарчук О.Б., Корицька І.В. та ін. // *Укр. пульмонолог. журн.* — 1993. — №1. — С. 11-15.
6. *Создание твердых лекарственных форм: Метод. указ. / Э.С.Саратов, А.А.Коканов, В.И.Чуешов и др.* — Ашхабад: ГОДНГМИ, 1992. — С. 20-34.
7. *Allergy Principles and Practice / Ed. by E.Middleton Jr.* — Vol. 2. — St. Louis etc.: The C.V. Mosby Company, 1988. — P. 891-929.
8. Andres C., Ndiaye A., Thonas A. et al. // *Drug. and Ind. Pharm.* — 1995. — Vol. 21, №16. — P. 1875-1885.
9. Bueb W., Warnke G., Bauer K.H. // *Drug. and Ind. Pharm.* — 1994. — Vol. 20, №9. — P.1555-1569.
10. Busse W.W., Kopp D.E., Middleton E.Jr. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 73, №6. — P. 801-809.
11. Fyfe C.A., Blazek-Welsh A.I. // *J. Control Release.* — 2000. — Sep 3. 68 (3). — P. 313-333.
12. Kornchankul W., Parik N., Sakr A. // *Drugs made Germ.* — 2001. — Vol. 44, №3. — P. 78-87.
13. Nawak N., Kuyawa K., Zademavski R. et al. // *Fett Wiss. Yechnd.* — 1992. — Vol. 94, №4. — P. 149-152.
14. Noritaka Seko, Kazumi Danjo, Akinobu Otsuka // *Chem. Pharm. Bull.* — 1993. — Vol. 53. — P. 70-79.
15. Silva G.D., Publio M.C., Olivera W.P. // *Drug Dev. and Ind. Pharm.* — 2001. — Vol. 27, №4. — P. 213-219.

УДК 615.453:615.218.3

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛЮКОРИБИНА

Е.А.Рубан

Изучены физико-химические и фармакотехнологические свойства порошка глюкорибина, которые позволяют прогнозировать целенаправленный выбор вспомогательных веществ для разработки таблетированной лекарственной формы. Исследованы кристаллографические характеристики и проведен термогравиметрический анализ субстанции.

UDC 615.453:615.218.3

THE PHYSICO-CHEMICAL AND PHARMACO-TECHNOLOGICAL RESEARCH OF GLUCORIBIN

Ye.A.Ruban

The physical, chemical, pharmaceutical and technological properties of glucoribin powder, which allow to predict a purposeful choice of auxiliary substances for tablet medicinal form development, have been studied. The crystallographic characteristic have been researched and the thermogravimetric analysis of the substance has been carried out.