

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ***Ж У Р Н А Л***

2

(Окремий відбиток)

ВИДАВНИЦТВО

„ЗДОРОВ'Я“

1975

лориметрування різних кількостей 0,1% розчину метилового або 0,03% розчину пропілового ефірів *n*-оксибензойної кислоти. Ступінь забарвлення одержаних розчинів підпорядковується закону Бугера—Ламберта—Бера в межах концентрацій від 1 до 8 мг консерванта в 10 мл кінцевого об'єму.

Вищенаведений метод дає змогу визначити концентрацію метилового та пропілового ефірів *n*-оксибензойної кислоти у водних розчинах з точністю до $\pm 2,0$, а в розчинах допоміжних речовин — до $\pm 3,2\%$.

Метод розчинності. Надлишкову кількість досліджуваних консервантів (сорбінової кислоти 0,1 г, метилового ефіру *n*-оксибензойної кислоти 0,05 г) вміщували у флакони на 20 мл з притертою пробкою, які містили по 10 мл розчину ПАР або ВМС різної концентрації (0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0 та 10,0% для ВМС). Флакони механічно збовтували у термостатованій камері до насичення розчину (24—36 годин) при 25°.

Після відстоювання на протязі години та відфільтрування речовини, що не розчинилася, проби фільтрату аналізували на вміст консерванта в розчині.

Метод рівноважного діалізу. Для діалізу використовували камеру, яка складалася з двох плексигласових секцій (7,5 × 7,5 × 2 см), що мали порожнину ($d = 4,5$; $h = 1,4$ см) місткістю до 20 мл, по краях чотири отвори для болтів (16). Доступ до порожнин камери забезпечували отвори з нарізними пробками. При збиранні камери целофанову мембрану затискали між двома блоками за допомогою болтів. У порожнину з одного боку мембрани вміщували 10 мл водного розчину консерванта, а з другого боку такий же об'єм розчину ПАР або ВМС. Отвори загвинчували пробками з поліетиленовими прокладками і камеру механічно збовтували до тих пір, поки настане рівновага концентрацій консерванта з обох боків мембрани (24—30 годин при 25°).

Для перевірки досягнення рівноваги та одержання даних по визначенню зв'язування консерванта мембраною використовували проби без допоміжних речовин. Досліди показали, що через мембрану з целофану проникали консерванти і не проникали ПАР. Метод діалізу не використовували для дослідження взаємодії консервантів з поліетиленгліколями, оскільки останні проникали через целофан.

Після досягнення рівноваги проби з обох боків мембрани аналізували на вміст консерванта.

Слід відзначити, що метод діалізу дає можливості визначити ступінь зв'язування, якщо взаємодія буде результатом можливого утворення комплексу або іншого механізму, наприклад переважної розчинності консерванта всередині міцели ПАР.

Обговорення результатів

Дані взаємодії сорбінової кислоти та ефірів *n*-оксибензойної кислоти з твіном 80, одержані методами розчинності та діалізу в нашому дослідженні (табл.), дещо відрізняються від даних, наведених в літературі (2, 5, 17).

Ефіри *n*-оксибензойної кислоти. Рис. 1 і 2 ілюструють взаємодію ефірів *n*-оксибензойної кислоти з допоміжними речовинами. Дані взаємодії представлені як величини R (відношення загальної концентрації консерванта до концентрації вільного або незв'язаного консерванта)

$$R = \frac{\text{загальна концентрація консерванта}}{\text{концентрація вільного консерванта}}$$

Необхідність у такому представленні результатів взаємодії витікає з того, що це відношення досить постійне при даній концентрації допоміжних речовин і придатне для обчислення вільного або зв'язаного консерванта, якщо відома загальна концентрація його в розчині.

Криві на рис. 2 демонструють більш сильне зв'язування пропілового ефіру *n*-оксибензойної кислоти у порівнянні з метиловим ефіром (рис.) для тих же допоміжних речовин, підтверджуючи тим самим, що із збільшенням кількості вуглецевих атомів у складноєфірному ланцюгу ефірів *n*-оксибензойної кислоти їх здатність асоціювати з допоміжними речовинами (ПАР) підсилюється. Це не що інше, як підтвердження участі гідрофобного зв'язування у загальному механізмі взаємодії досліджуваних речовин.

У ряді досліджуваних ПАР найбільшу тенденцію до взаємодії проявили: до метилового ефіру — твін 80, до пропілового ефіру *n*-оксибензойної кислоти — синтанол.

Порівняння даних зв'язування ефірів *n*-оксибензойної кислоти з досліджуваними розчинами допоміжних речовин, одержаних методом діалізу, та даних розчинності (табл.) показують, що величини *R*, вираховані при певній концентрації допоміжних речовин, добре погоджуються. Це дає змогу вважати, що розчинність складних ефірів *n*-оксибензойної кислоти та їх зв'язування в дослідках діалізу можуть бути приписані одному механізмові. Подібна відповідність спостерігалася при взаємодії бензойної кислоти з твіном 80 (16).

З наведених на рис. 1 та 2 даних видно, що ступінь зв'язування ефірів *n*-оксибензойної кислоти з поліетиленгліколями відносно невелика в порівнянні із зв'язуванням, що спостерігається для ПАР. Помітне підвищення розчинності ефірів у розчинах ПЕГ було виявлене при їх 2% концентрації. Приблизно однакову зв'язуючу спорідненість з 1% розчином твіну 80 проявляють 20% розчин ПЕГ 4000 для пропілового ефіру та 15% розчин ПЕГ 400 для метилового ефіру *n*-оксибензойної кислоти.

З передбачуваного механізму комплексоутворення, як варіанта взаємодії, можна припустити, що ПЕГ повинен виявити рівну або більш високу комплексоутворюючу здатність, ніж ПАР у тій же концентрації, але в експерименті цього

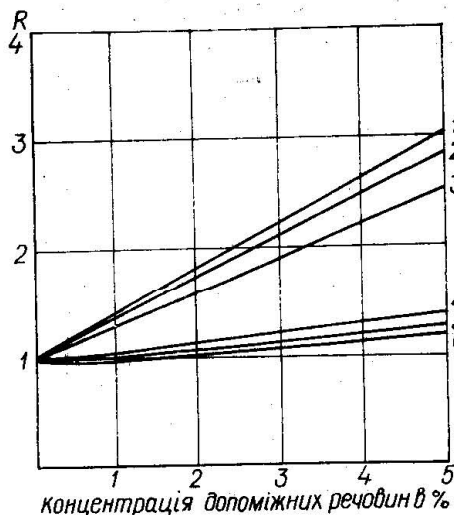


Рис. 1. Взаємодія метилового ефіру *n*-оксибензойної кислоти з допоміжними речовинами при 25°.

Позначення кривих 1—6 на рисунках наведені на стор. 43.

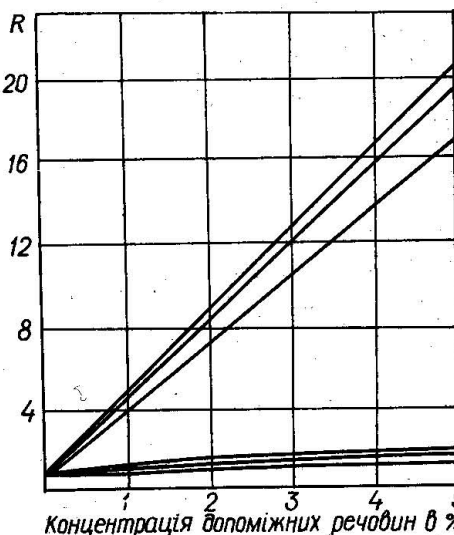


Рис. 2. Взаємодія пропілового ефіру *n*-оксибензойної кислоти з допоміжними речовинами при 25°.

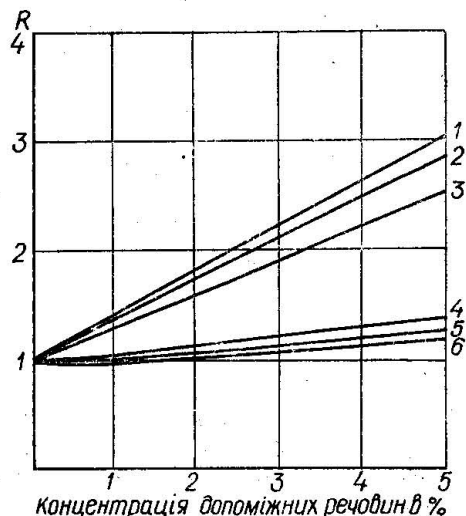


Рис. 3. Взаємодія сорбінової кислоти з допоміжними речовинами при 25°.

Порівняльні дані взаємодії консервантів з твіном 80

Консервант	Метилловий ефір <i>n</i> -оксибензойної кислоти				Сорбінова кислота		
	розчинність		діаліз		розчинність		діаліз
	Метод		Температура		Метод		Температура
	25°	25°(2)	25°	30°(17)	25°	30°(5)	25°
1% розчин твіну 80	1,5	1,7	1,6	1,65	1,4	1,4	1,3
2,5% розчин твіну 80	2,5	2,7	2,6	2,7	2,0	1,9	1,9

Примітка. З підвищенням температури ступінь взаємодії зменшується, що погоджується з наведеними в літературі даними.

не спостерігалось. Більше того, можна вважати, що ефіри *n*-оксибензойної кислоти проявляють меншу здатність до утворення водневого зв'язку з ефірним киснем в поліетиленоксидному ланцюгу неіоногенних ПАР у порівнянні з ПЕГ, що мають гідроксильні групи в кінці свого ланцюга. ПЕГ 400 і ПЕГ 4000 виявили подібне підвищення розчинності ефірів *n*-оксибензойної кислоти (рис. 1 і 2), хоч перший, маючи меншу молекулярну вагу, містить у десять разів більше гідроксильних груп у тій же концентрації. Ці явища дають можливість припустити, що утворення комплексів не є єдиним механізмом у спостережуваній взаємодії.

Сорбінова кислота. Дані, наведені на рис. 3, показують, що сорбінова кислота значно слабше взаємодіє з досліджуваними матеріалами, ніж ефіри *n*-оксибензойної кислоти.

Механізм взаємодії, очевидно, подібний такому для ефірів *n*-оксибензойної кислоти, оскільки і сорбінова кислота здатна асоціювати з електрофільними атомами кисню поліетиленоксидних ланцюгів ПАР та ПЕГ з допомогою водню карбоксильної групи. Крім того, наявність гідрофобної частини в молекулах неіоногенних ПАР (твін 80, оксанол, синтанол) дає можливість гідрофобного зв'язування з сорбіновою кислотою, що і пояснює більш сильну взаємодію її з неіоногенними ПАР, у порівнянні з ПЕГ.

ПЕГ також мають електрофільні атоми кисню, які здатні асоціювати з кислим воднем сорбінової кислоти, але не мають великих гідрофобних груп, тому вони взаємодіють значно менше, ніж неіоногенні ПАР.

ВИСНОВКИ

1. Методом розчинності та рівноважного діалізу встановлено взаємодію сорбінової кислоти та метилового і пропілового ефірів *n*-оксибензойної кислоти з ПАР (твін 80, оксанол, синтанол) та ПЕГ 400, ПЕГ 1500, ПЕГ 4000.

2. Усі консерванти оборотно взаємодіяли з вивченими допоміжними речовинами.

Припустимий механізм взаємодії — комбінація водневого зв'язування та міцелярної розчинності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Перцев І. М., Башура Г. С., Дмитрієвський Д. І., Пилипенко М. К., Садовничий Ю. О., Фармацевтичний журнал, 1973, № 5, 19.
2. Ashworth R. W., Heard D. D., J. Pharm. Pharmac., 1966, 18, Suppl., 98 S.—3. Barr M., Tice L. F., J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 1957, 46, 7, 445.—4. Beckett A. H., Robinson A. E., Soap, Perfumery Cosmetics, 1958, 31, 454.—5. Blaug S. M., Ahsan S. S., J. Pharm. Sci., 1961, 50, 138.—6. Donbrow M., Rhodes C. T., J. Pharm. Pharmac., 1965, 17, 258.—7. Evans W. P., ibid, 1964, 16, 323.—8. Hadgraft J. W., ibid, 1974, 6, 816.—9. Handschak W., Lebensmittel—Ind., 1962, 9, 10, 305.—10. Higuchi T., Lach J. L., J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 1954, 43, 465.—11. Jacobs J. J., Anderson R. A., Wat-

son T. R., J. Pharm. Pharmac., 1971, 23, 786.—12. Matsumoto M., Aoki M., Chem. Pharm. Bull., 1962, 10, 4, 251.—13. Mulley B. A., Metcalf A. D., J. Pharm. Pharmac., 1956, 8, 776.—14. Navarre M. G., Amer. Perfum. Arom., 1959, 73, 1, 31.—15. Patel N. K., Foss N. E., J. Pharm. Sci., 1964, 53, 1, 94.—16. Patel N. K., Foss N. E., J. Pharm. Sci., 1965, 54, 1495.—17. Patel N., Kostenbauder H. B., J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 1958, 47, 289.—18. Pisano E. D., Kostenbauder H. B., *ibid*, 1959, 48, 310.—19. Thoma K., Ullmann E., Fickel O., Arch. Pharmaz., 1970, 303, 4, 297.

Надійшла 26.IX 1973 р.

ON THE INTERACTION OF SOME CONSERVANTS WITH ADJUVANT SUBSTANCES

I. M. PERTSEV, D. I. DMITRIYEVSKY, G. S. BASHURA and M. K. PILIPENKO

SUMMARY

A study is presented of the intramolecular interactions between chemical conservants (sorbic acid, methyl and propyl ether of para-oxybenzoic acid) and some non-ionogenic surface active substances (tvin 80, oханол, synthanol) and polyethylenglycol with a molecular weight of 400, 1500, 4000.

By means of solubility and dialysis methods it was found that the interaction of all above conservants was stronger with non-ionogenic surface active substances than with polyethylenglycol. The supposed mechanisms of interaction are discussed.

УДК 515.453.6

РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО КИШКОВОРОЗЧИННОГО ПЛІВКОУТВОРЮЮЧОГО СКЛАДУ НА ОСНОВІ АЦЕТИЛФТАЛІЛЦЕЛЮЛОЗИ ДЛЯ ПОКРИТТЯ ТАБЛЕТОК У ПСЕВДОЗРІДЖЕНОМУ ШАРІ

Т. А. ГРОШОВИЙ, Е. П. УСТЯНИЧ, В. Т. ПОЗДНЯКОВА, Ю. Б. БОРИСЕНКО
*Львівський медичний інститут, Львівський ордена Леніна політехнічний інститут,
Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут*

Нанесення захисних покриттів на таблетки вітчизняна і здебільшого зарубіжна фармацевтична промисловість здійснюють в основному методом дражування. Недоліками методу дражування є довготривалість і періодичність процесу, складність герметизації апаратури при нанесенні плівок на основі органічних розчинників і значні втрати плівкоутворювача за рахунок налипання на стінки котла. Найбільш поширеним як захисне ентросолюбільне покриття є спиртовий і спиртово-ацетоновий розчини ацетилфталілцелюлози (АФЦ). Для покриття таблеток АФЦ в дражувальному котлі запропоновано багато прописів, однак їх не можна використовувати для покриття таблеток в апараті псевдозрідженого шару без попередньої перевірки (1, 7—12).

З метою розробки оптимального плівкоутворюючого складу на основі ацетилфталілцелюлози для покриття таблеток у псевдозрідженому шарі ми брали три зразки АФЦ (4), синтезованих у Володимирському науково-дослідному інституті синтетичних смол (табл. 1), і один (№ 4) — виробництва Олайнського заводу хімічних реактивів, який містить 21,3% ацетильних і 36,6% фталільних груп.

Як моделі для покриття було використано таблетки ацетилсаліцилової кислоти, калію хлориду, екстракту валеріани, а також модельні крохмально-цукрові і цукрові таблетки. Найбільш характерними для вивчення властивостей кишковорозчинних плівок є таблетки екстракту валеріани, оскільки вони містять у своєму складі магнію карбонат основний, який легко взаємодіє з соляною кислотою шлункового соку.

Процес покриття проводили окремо для кожного виду таблеток за методикою, описаною раніше (2). В одному досліді використовували