

Рекомендована д.ф.н., професором Д.І.Дмитрієвським

УДК 615.453.6:615.322:663.252.6

## ДЕРИВАТОГРАФІЧНИЙ АНАЛІЗ ПОРОШКУ ВИЧАВОК VITIS VINIFERA ТА ГРАНУЛ НА ЙОГО ОСНОВІ

Н.А.Домар, А.А.Січкарь, В.Є.Виноградов

Національний фармацевтичний університет  
Національний технічний університет “Харківський політехнічний інститут”

**Досліджено хімічні та фізичні перетворення лікарських і допоміжних речовин у складі таблеток з вичавок винограду культурного за допомогою термографічного методу. Встановлено відсутність хімічної взаємодії між діючими та допоміжними речовинами. На підставі проведених досліджень обґрунтовано оптимальну температуру сушіння вологих гранул при виробництві таблеток.**

У сучасній фармацевтичній практиці більшість таблетованих лікарських форм одержують таблетуванням грануляту. Це пов'язано з наявністю у діючої речовини відповідних фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей [7, 8].

На кафедрі промислової фармації Національного фармацевтичного університету проводиться розробка нового препарату імуномодуючої дії на основі рослинної сировини — вичавок винограду культурного. Виноградні вичавки — це густі залишки, відділені від соку (мезга), які складаються зі шкірочки, насіння, залишків рідини, гребенів [5]. Щороку від виробництва вин і соків залишаються тонни вичавок різного складу, що використовуються нераціонально.

На кафедрі мікробіології, вірусології та імунології під керівництвом професора Дикого І.Л. була доведена імуномодуюча активність сировини — вичавок винограду культурного сорту Каберне-Совіньон.

Попередніми дослідженнями [2, 3] встановлено, що порошок висушених та подрібнених вичавок винограду культурного (*Vitis Vinifera*) має погану плинність та пресуємість; доведена неможливість отримання таблеток прямим пресуванням. Тому для покращення фармакотехнологічних властивостей порошку вичавок необхідно застосовувати метод вологого гранулювання таблеткової маси [7, 8]. Експериментально доведено, що оптимальним зв'язуючим розчином для таблеткової маси є 20% водний розчин полівінілпіролідону.

Для здійснення процесу гранулювання необхідно знати параметри сушіння грануляту, а саме температуру та тривалість сушіння [14]. Тому ме-

тою проведених досліджень було визначення температурних режимів процесу сушіння вологих гранул, а також визначення оптимального часу сушіння.

### Матеріали та методи

Об'єктами дослідження були: порошок вичавок винограду культурного сорту Каберне-Совіньон (діюча речовина — ПВВ), суміш допоміжних речовин, що входять до складу грануляту без діючої речовини (сорбіт, бутилгідроксіанізол, натрію кроскармелоза), вологий та сухий грануляти, до складу яких входять ПВВ, сорбіт, бутилгідроксіанізол, натрію кроскармелоза, полівінілпіролідон.

Для вибору температурного режиму сушіння вологих гранул було використано дериватографічний аналіз, який дозволяє в динамічних умовах прослідкувати за тепловими ефектами, що виникають у речовинах та їх сумішах [1, 4, 6, 9-13].

Дериватографічне дослідження порошку вичавок та грануляту проводили на дериватографі Q-1000 із самописцем фірми “МОМ” виробництва Угорщини. Для отримання дериватограм з доброю роздільною здатністю були підібрані оптимальні умови їх отримання: середня маса наважки порошку чи гранул — близько 34 мг, температурний інтервал — від 30 до 450°C, швидкість нагрівання — 10°C/хв, чутливість дериватографа для кривої ТГ — 94,25 мг, ДТГ — 500 мкВ, ДТА — 250 мкВ, швидкість руху паперу — 2,5 мм/хв. Прилад одночасно записував криві: Т — зміну температури, ТГ — зміну маси, ДТГ — диференційну криву зміни маси, ДТА — диференційну криву нагрівання.

Сушіння грануляту проводилося в лабораторній сушарці псевдорозрідженого шару фірми “Glatt” (Німеччина). Для визначення часу сушіння грануляту до оптимальної залишкової вологості була досліджена кінетика цього процесу. Маса грануляту складала 1 кг.

### Результати та їх обговорення

Аналіз дериватограми субстанції (вичавки винограду культурного) з масою наважки 44 мг (рис. 1а) показує, що після нагрівання до температури 60°C порошок починає втрачати вологу, а на

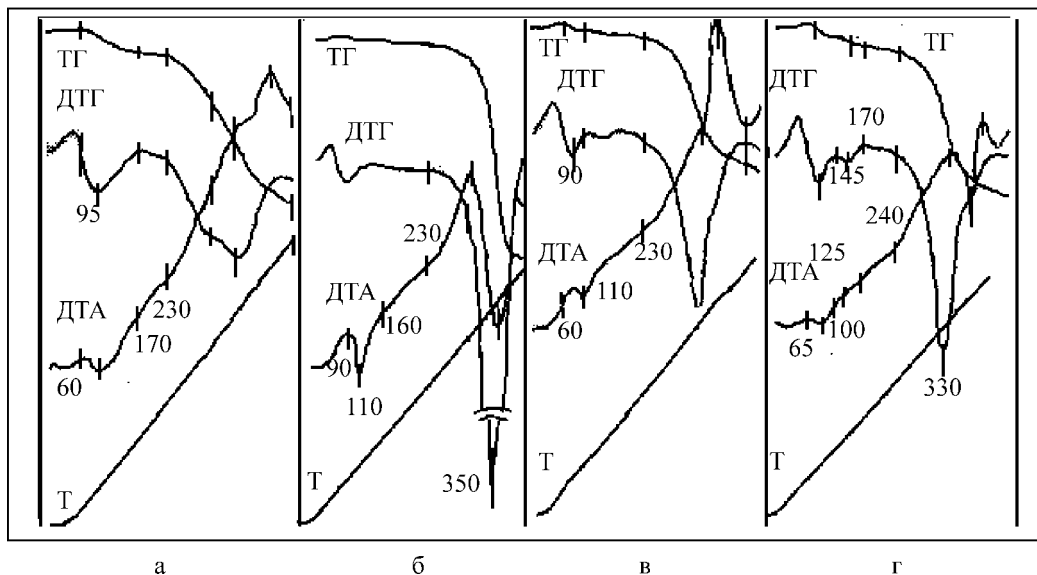


Рис. 1. Дериватограми: а) порошку вичавок винограду культурного; б) суміші допоміжних речовин; в) висушеного грануляту; г) вологого грануляту.

T — проста крива нагрівання; ДТА — диференційна крива нагрівання; TG — проста крива втрати маси; DTG — диференційна крива втрати маси.

дериватограмі зафіксований ендотермічний ефект в інтервалі температур 60-170°C. При температурі 95°C видалення вологи було найбільш інтенсивне (максимум ендотермічного ефекту). Втрата маси при максимальній температурі становила 2,14%. Після нагрівання до температури 230°C починається термоокиснювальна деструкція сировини, про що свідчить безперервна зміна маси та екзоєфекти на кривій ДТА.

Таким чином, для сушіння вичавок оптимальною є температура 60-95°C. Але є певні особливості сушіння цієї сировини. Вичавки містять поліфенольні сполуки — антоціани, які значною мірою визначають фармакологічні властивості препарату. Найсуттєвіший вплив на стійкість антоціанових пігментів має температурний фактор; вони залишаються стабільними при 80°C, крім цього, при цій температурі інактивуються внутрішньотканинні окиснювальні ферменти, що запобігає небажаним змінам молекулярного складу антоціанів і їх знебарвленню. Нагрівання вище вказаної температури приводить до втрати біологічної активності сполуками. Дані літератури свідчать також про наявність у вичавках ферменту — ліпази, яка впливає на якість сировини. Завдяки дії цього ферменту олія, яка знаходиться в кісточках вичавок, поступово гіркне. Фермент втрачає активність при температурі 80°C і вище, тому слід сушити сировину при 80°C.

Дериватограма суміші допоміжних речовин, які входять до складу гранул для отримання таблеток, представлена на рис. 1б. На диференційній кривій нагрівання (ДТА) спостерігається ендотермічний ефект в інтервалі температур 90-160°C з максимумом 110°C. Це свідчить про те, що суміш починає плавитись вже при температурі 90°C, при цьому

маса її залишається незмінною. При температурі 230°C починається екзотермічний процес вигорання зразка з різким зменшенням маси.

На рис. 1в наведена дериватограма висушеного при температурі 60°C грануляту. Диференційна крива втрати маси показує видалення залишкової вологи в інтервалі температур 60-110°C з максимумом при 90°C. Значення втрати маси складає 1,2%. У зразку гранул, зволжених водою, термічний ефект повністю відновлюється. Вже після 110°C починається плавлення компонентів суміші без зміни маси, а після 230°C — вигорання суміші (маса при цьому різко зменшується).

Вологий гранулят (рис. 1г) втрачає вологу поступово порціями, починаючи з температури 65°C, про що свідчать послідовні піки на диференційній кривій втрати маси (DTG) в інтервалі температур 65-125°C та 125-170°C з максимумами при 100°C та 145°C відповідно. У перший період втрата маси складає 2,75% по максимуму та 2,69% у другий період видалення вологи. У зразку гранул, зволжених водою, вказані термічні ефекти повністю відновлюються. При температурі 240°C починається руйнування зразка — він згорає, що супроводжується значним екзоєфектом на кривій ДТА та стрімким зменшенням маси.

Таким чином, можна зробити висновок, що температура сушіння грануляту не повинна перевищувати 80°C, тому що це найвища температура, при якій залишаються стабільними діючі речовини. Видалення вологи починається з 60-65°C у зразках, тому оптимальною температурою сушіння гранул можна вважати 65-80°C.

Дериватограма сушіння грануляту показала повну ідентичність теплових ефектів, які властиві субстанції та суміші допоміжних речовин, що

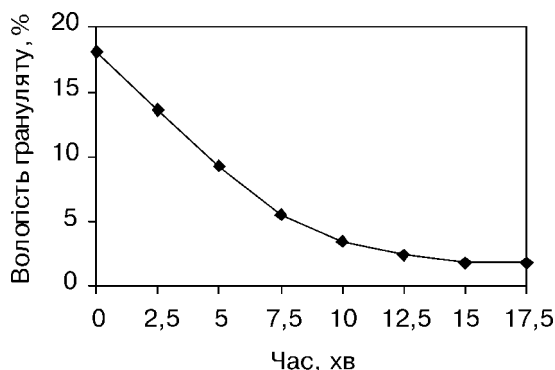


Рис. 2. Кінетика сушіння грануляту.

може свідчити про відсутність хімічної взаємодії між компонентами. Загальний вигляд реєстрованих кривих свідчить про відсутність ймовірної небажаної взаємодії між біологічно активними та допоміжними речовинами в процесі нагрівання. На основі цього можна стверджувати, що гранулят для отримання таблеток після сушіння є механічною сумішшю вихідних інгредієнтів лікарського засобу.

Графічне зображення процесу сушіння представлено на рис. 2, де видно, що зменшення вологості грануляту відбувається інтенсивно протягом перших 7,5 хв за прямолінійним законом. Потім процес сушіння уповільнюється, лінійний

закон втрати вологи порушується і через 15 хв від початку експерименту вологість грануляту наближається до рівноважної вологості 1,8–2,0%, тому що у цей період спостерігається припинення подальшого випару вологи з грануляту. Отже, час сушіння грануляту до оптимальної залишкової вологості 1,8–2,0% складає 15 хв.

Таким чином, за оптимальні технологічні параметри процесу сушіння грануляту до залишкової вологості 1,8–2,0% в сушарці псевдорозрідженого шару нами прийнято: температура сушіння — (65–80)°C і термін сушіння — 15 хв.

#### ВИСНОВКИ

1. Досліджено фізико-хімічні перетворення при нагріванні лікарських та допоміжних речовин у складі гранул для отримання таблеток з вичавками винограду.

2. Встановлено та доведено відсутність взаємодії між компонентами у складі таблеток під час нагрівання.

3. На підставі термогравіметричного аналізу обґрунтовано оптимальну температуру та час сушіння вологих гранул при виробництві таблеток з вичавок винограду культурного.

4. Визначено оптимальну тривалість висушування грануляту в сушарці псевдорозрідженого шару.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гладух Є.В., Тіманюк В.О. // *Мед. хімія.* — 2003. — №1. — С. 86–88.
2. Домар Н.А., Січкарь А.А., Кисличенко В.С., Пашнев П.Д. // *Тез. доп. II Міжнар. науково-практ. конф. "Дні науки — 2006" 17–28 квітня 2006 р.* — Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2006. — Т. 33. — С. 29–31.
3. Домар Н.А., Січкарь А.А., Пашнев П.Д. // *Тез. доп. конф. VI Нац. з'їзду фармацевтів, 28–30 вер. 2005 р.* — Х., 2005. — С. 215–216.
4. Матюхина Н.Л. *Использование метода дериватографии для стандартизации лекарственного растительного сырья: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук.* — Львов, 1987. — 21 с.
5. *Хімічний і технологічний контроль виноробства: Навч. посіб.* / О.І.Мамай, Г.Ф.Сльозко, О.В.Стоянова. — К.: Фірма "ІНККОС", 2004. — 224 с.
6. Cheng S.Z.D., Li C.Y., Calhoun B.H. et al. // *Thermochim. Acta.* — 2000. — №355. — P. 59–68.
7. *Enstanbung beim Tablettenherstellen* // *Chem. Ind. Techn.* — 1995. — Vol. 67, №1. — S. 32.
8. *European Pharmacopoeia.* — 4th ed., 2001. — 2416 p.
9. Giron D. // *Am. Pharm. Rev.* — 2000. — Vol. 3, №3. — P. 43–53.
10. Giron D. // *Encyclopedia of Pharm. Technol.* — 2002. — Vol. 3. — P. 2766–2793.
11. Giron D. // *P.S.S.T.* — 1998. — №1. — P. 191–262.
12. Grant D.J.W. // *J. Pharm. Sci.* — 1999. — Vol. 88. — P. 337–346.
13. Li Z., Grant D.J.W. // *J. Pharm. Sci.* — 1997. — Vol. 86. — P. 1073–1078.
14. Wang Z.H., Chen G. // *Chem. Eng. Sci.* — 1999. — №54. — P. 4233–4243.

УДК 615.453.6:615.322:663.252.6

ДЕРИВАТОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОРОШКА ВЫЖИМОК VITIS VINIFERA И ГРАНУЛ НА ЕГО ОСНОВЕ  
Н.А.Домар, А.А.Сичкарь, В.Е.Виноградов

Исследованы химические и физические превращения лекарственных и вспомогательных веществ в составе таблеток из выжимок винограда культурного с помощью термографического метода. Установлено отсутствие химического взаимодействия между действующими и вспомогательными веществами. На основании проведенных исследований обосновано оптимальную температуру сушки влажных гранул при производстве таблеток.

UDC 615.453.6:615.322:663.252.6

DERIVATOGRAPHIC ANALYSIS OF VITIS VINIFERA HUSKS POWDER AND HUSKS GRANULES

N.A.Domar, A.A.Sichkar, V.Ye.Vinogradov

Chemical and physical transformation of medicinal and auxiliary substances in the composition of grape cultural husks tablets have been studied by thermogravimetric method. It has been established the absence of chemical interaction of substances. On the basis of the performed research the optimal drying temperature of wet granules in tablets manufacturing has been substantiated.