

Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Чушовим

УДК 615.453.42:615.213

## ТЕРМОГРАВІМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ КАПСУЛ З ДИБАМКОМ

Н.О.Ніколайчук, Є.В.Гладух, О.А.Рубан, Є.А.Безрукавий

Національний фармацевтичний університет

**Термогравіметричним методом досліджені хімічні і фізичні перетворення лікарської (дибамку) і допоміжних речовин (лактози моногідрату, крохмалю картопляного, натрію кроскармелози, тальку, кальцію стеарату) у складі грануляту. Встановлено відсутність взаємодії компонентів, обґрунтована оптимальна температура сушки грануляту.**

При розробці технології капсул дибамку нами вивчені оптимальні умови проведення окремих операцій і стадій, зокрема, для визначення часу сушіння грануляту була вивчена кінетика цього процесу. Крім того, при підвищеній температурі можлива взаємодія між речовинами багатокомпонентної лікарської форми [4, 5, 6, 7].

Кожна речовина має характерну термічну поведінку, тому за допомогою термогравіметричного аналізу можна досліджувати як індивідуальні речовини, так і багатокомпонентні суміші [8, 10].

Через це визначення висушування грануляту проводили, використовуючи термогравіметричний аналіз для наступних зразків: дибамк, лактози моногідрат, крохмаль картопляний, натрію кроскармелоза, тальк, кальцію стеарат та одержаний гранулят дибамку.

Для вибору температурного режиму сушки вологих гранул використовували диференційний термічний аналіз, який дозволяє в динамічних умовах прослідкувати за тепловими ефектами, що виникають у речовинах та їх сумішах [1, 9, 11, 12, 13, 14].

### Матеріали та методи

Термогравіметричний аналіз проводили за методикою ДФУ, доп. 1, п. 2.2.34 [2, 3] на дериватографі Q-1000 та Q-1500-D системи Ф.Паулік, І.Паулік, Л.Єфдей з платино-платинородієвою термопарою при нагріванні зразків у керамічних тиглях від 15 до 300°C на повітрі. Швидкість нагрівання складала 5°C за хвилину. Еталоном служив прожарений оксид алюмінію. Вага зразків складала 50-100 мг. Записували криві T, TG, DTA, DTG. Крива T — зміна температури; TG — зміна маси; DTG — диференційована крива зміни маси, DTA — диференційована крива зміни теплових ефектів.

Термогравіметричне дослідження субстанції проводили на кафедрі біофізики НФаУ під керівництвом проф. В.О.Тіманюка в умовах сухого нагріву

речовини. Використання диференційно-термічного (крива DTA) та диференційно-термогравіметричного (крива DTG) методів дозволило зробити певні висновки щодо поведінки речовини за умов нагрівання.

### Результати та їх обговорення

Дериватограми досліджених зразків наведені на рис. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7.

Як видно з рис. 1, термічне перетворення N,N'-добензиламідів малонової кислоти починається при температурі 138°C (що відповідає температурі плавлення). Відсутність будь-яких термічних змін при 100 С свідчить про те, що зразок субстанції не містить води (фізично-сорбованої або структурно зв'язаної). При температурі 138°C на кривій DTA спостерігається ендотермічний максимум та затримка температури, характерні для процесу плавлення речовини. Втрати речовини у вазі при цьому не відбувається. Маса залишається незмінною аж до температури 223°C, до якої криві TG і DTG залишаються на одному рівні.

При аналізі дериватограм допоміжних речовин і грануляту з дибамком встановлено, що серед допоміжних речовин найменшу температуру розпаду має крохмаль картопляний — 56°C, далі йдуть кальцію стеарат — 86°C та лактози моногідрат — 183°C.

Початкова температура розкладання речовин може бути обумовлена втратою води. Для усіх допоміжних речовин характерний початковий по-

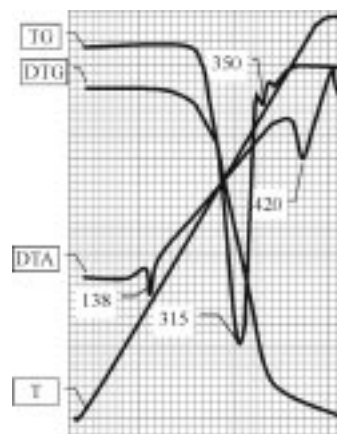


Рис. 1. Дериватограма субстанції дибамк.

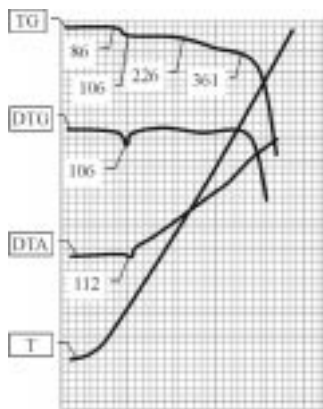


Рис. 2. Дериватограма кальцію стеарату.

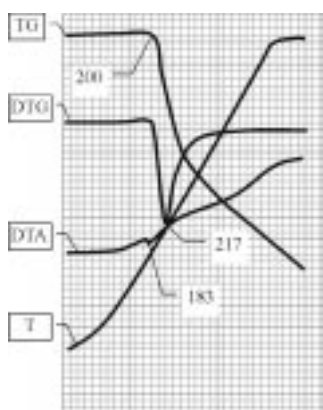


Рис. 3. Дериватограма лактози моногідрату.

вільний розпад, потім швидкість руйнування значно збільшується.

Для кальцію стеарату (рис. 2) втрата маси у перший період складає 3% у інтервалі температур 86-106°C, у другому — 5,5% з 226 до 361°C і за останній інтервал температур втрата маси більша за 60%. Максимальне розкладання кальцію стеарату відмічається при температурі 106°C.

Для лактози моногідрату (рис. 3) втрата маси складає 23% в інтервалі температур 200-237°C, такі ж втрати маси і в інтервалі температур 237- 310°C. Максимум розкладання спостерігається при температурі 217°C.

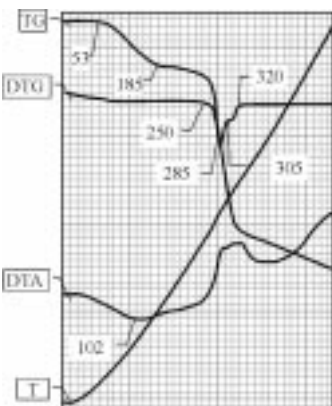


Рис. 6. Дериватограма натрію кроскармелози.

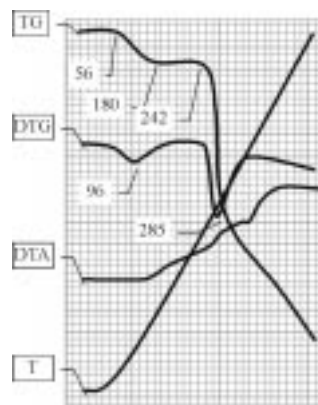


Рис. 4. Дериватограма крохмалю картопляного.

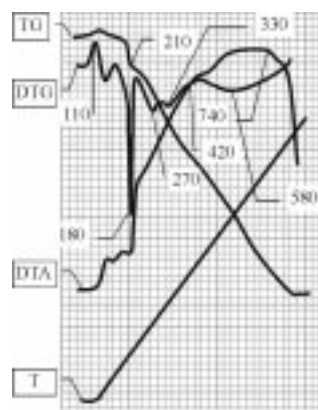


Рис. 5. Дериватограма тальку.

Для крохмалю картопляного (рис. 4) характерна незначна втрата маси в інтервалі температур 56-180°C (близько 9%), подальший нагрів до температури 242°C не призводить до зміни маси зразка і лише після досягнення температури 268°C відзначається різке зменшення маси — 55%. Для крохмалю характерні два максимуми розкладання при температурах 96 і 285°C.

Як видно з рис. 5, процес термічного розкладання зразка відбувається в температурному інтервалі 110-740°C і характеризується значним екзотермічним ефектом. З термоаналітичних кривих також видно, що термічне руйнування зразка про-

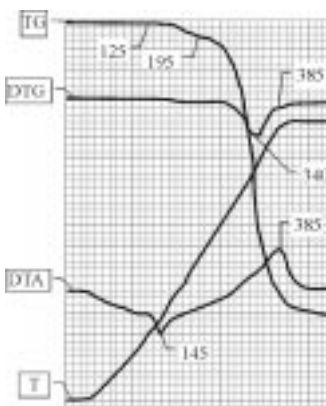


Рис. 7. Дериватограма гранульованої маси з дибамком.

ходить у чотири стадії. Перша стадія характеризується інтенсивним розкладанням і здійснюється у вузькому температурному інтервалі 110-200°C. Найбільша швидкість процесу на цій стадії досягається при 180°C. Втрата ваги складає при цьому 11%. Решта стадій термічної деструкції проходить з незначною швидкістю і характеризується істотнішими втратами у вазі. Друга стадія має максимальну швидкість при 270°C, втрата ваги — 24%. Третя стадія має максимум при 330°C, втрата складає 28%. Четверта стадія розвивається в інтервалі температур 420-740°C, відбувається подальше вигорання речовини. Втрати ваги при 580°C складає вже 75%. При 740°C відбувається повне вигорання речовини, втрати складають 97%.

Необхідно відмітити, що для всіх речовин, що вивчаються, максимальна втрата маси спостерігається на останніх стадіях розкладання, де проходить практично згорання речовини.

Дериватограма грануляту з дибамком (рис. 7) показала повну ідентичність теплових ефектів ок-

ремних речовин, що може свідчити про відсутність взаємодії між компонентами і доводить, що гранулят є механічною сумішшю вихідних інгредієнтів лікарського засобу. Початок розкладання грануляту починається з температури 125°C та інтенсивно здійснюється в інтервалі температур 195-340°C.

Виходячи з даних термогравіметричного аналізу, для дослідження кінетики сушіння грануляту ми обрали температуру 50±1°C.

#### ВИСНОВКИ

За результатами проведеного термогравіметричного аналізу лікарських допоміжних речовин у складі гранульованої маси дибамку встановлено, що:

1. Термічні ефекти, які вказують на руйнування зв'язків, мають схожий характер у індивідуальних речовин і готового грануляту.

2. Загальний вигляд реєстрованих кривих надає можливість прогнозувати відсутність імовірної небажаної хімічної взаємодії між діючою та допоміжними речовинами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гладух Є.В. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології таблеток і мазі з поліфенольними сполуками роду вільха: Дис. ... докт. фармац. наук: 15.00.01. — Х., 2004. — 259 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РИРЕГ, 2001. — 532 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — Х.: РИРЕГ, 2004. — Доп. 1. — 494 с.
4. Спиридонов В.Н., Кобзарь А.И., Чуешов В.И. // Фармаком. — 2002. — №2. — С. 97-100.
5. Технология и стандартизация лекарств: сб. науч. тр. в 2-х т. / Под ред. В.П.Георгиевского, Ф.А.Конева. — Х.: ИГ "РИРЕГ", 2000. — Т. 2. — 784 с.
6. Biernacki L., Pokrzywnicki S. // J. of Thermal Analysis and Calorimetry: An International Forum for Thermal Studies. — 1999. — Vol. 55, №1. — P. 227-232.
7. De Farias R.F., Airoidi C. // J. of Thermal Analysis and Calorimetry: An International Forum for Thermal Studies. — 1998. — Vol. 53, №3. — P. 751-756.
8. Filho R.O.C., Franco P.I.B.M., Conceicao E.C. et al. // J. of Thermal Analysis and Calorimetry: An International Forum for Thermal Studies. — 2008. — Vol. 93, №2. — P. 381-385.
9. Furkan Kucuk, Kenan Yildiz // Thermochimica Acta. — 2006. — Vol. 448, №2. — P. 107-110.
10. Matrakova M., Pavlov D. // J. of Power Sources. — 2006. — Vol. 158, №2. — P. 1004-1011.
11. May J.C., Del Grosso A., Etz N. et al. // J. of Thermal Analysis and Calorimetry: An International Forum for Thermal Studies. — 2006. — Vol. 83, №1. — P. 31-33.
12. Rivenc R., Schilling M.R. // J. of Thermal Analysis and Calorimetry: An International Forum for Thermal Studies. — 2008. — Vol. 93, №1. — P. 239-245.
13. Schiraldi A., Fessas D. // J. of Thermal Analysis and Calorimetry: An International Forum for Thermal Studies. — 2003. — Vol. 71, №1. — P. 225-235.
14. Xie W., Pan W.-P. // J. of Thermal Analysis and Calorimetry: An International Forum for Thermal Studies. — 2001. — Vol. 65, №3. — P. 669-685.

УДК 615.453.42:615.213

ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАПСУЛ С ДИБАМКОМ

Н.А.Николайчук, Е.В.Гладух, Е.А.Рубан, Е.А.Безрукавий  
Термогравиметрическим методом исследованы химические и физические превращения лекарственного (дибамк) и вспомогательных веществ (лактозы моногидрат, крахмал картофельный, натрия кроскармеллоза, тальк, кальция стеарат) в составе гранулята. Установлено отсутствие взаимодействия компонентов, обоснована оптимальная температура сушки гранулята.

UDC 615.453.42:615.213

THERMOGRAVIMETRIC ANALYSIS OF CAPSULES WITH DIBAMK

N.O.Nikolaychuk, Ye.V.Gladukh, O.A.Ruban, Ye.A.Bezrukaviy  
Physical and chemical transformations of the active substance DIBAMK and auxiliary substances (lactose monohydrate, potato starch, sodium croscarmellose, talc, calcium stearate) in the granulated material composition have been researched by thermogravimetric analysis. The absence of interaction between the components has been determined, the optimal temperature conditions of drying the granulated material have been grounded.