

Рекомендована д.ф.н., професором Є.В.Гладухом

УДК 615.453.3:616.33-002.44:549.67

ВИВЧЕННЯ ВОЛОГОПОГЛИНАННЯ МОДЕЛЬНИХ СУМІШЕЙ З ЦЕОЛІТОМ ПРИРОДНИМ

В.Д.Рибачук

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати досліджень по вивченню вологопоглинання модельних сумішей на основі цеоліту природного та допоміжних речовин з груп наповнювачів, зв'язувальних та антифрикційних субстанцій. Встановлено, що як наповнювачі для створення фармацевтичних препаратів на основі цеоліту природного найбільш доцільно використовувати сорбіт, маніт та цукрозу; як зв'язувальні речовини — мікрокристалічну целюлозу та таблетозу-80; як антифрикційні — тальк, кальцію та магнію стеарат. Доведена недоцільність комбінування цеоліту природного з аеросилом, крохмалем кукурудзяним, крохмалем картопляним та полівінілпіролідом внаслідок поглинання ними значної кількості вологи. Встановлені оптимально допустимі умови вологості у виробничих приміщеннях при роботі з даними допоміжними речовинами.

До головних завдань при розробці та впровадженні нових фармацевтичних препаратів відноситься забезпечення його стабільності. Одним з критичних параметрів, що підлягає обов'язковому вивченню та контролю в процесі їх виробництва та зберігання, є вологопоглинання [2].

Волога, яка адсорбується з повітря виробничих приміщень, негативно впливає на стабільність фармацевтичних препаратів, особливо твердих лікарських форм, змінюючи їх фізичні та хімічні властивості. Вона здатна прискорювати руйнівні процеси (зокрема, гідроліз), ініціювати реакції взаємодії між діючими та допоміжними речовинами, викликати агломерацію та розчинення складових компонентів препарату. Надлишковий вміст вологи впливає на час розпадання або розчинення, механічну міцність та інші якісні характеристики таблеток і гранул, а також процеси гранулювання та пресування [3, 4, 8].

Адсорбція вологи з повітря не завжди є зворотним процесом, тому поглинена в такий спосіб вода в деяких випадках не може бути видалена з вихідних речовин звичайним висушуванням. Саме через це вживання заходів, спрямованих на запобігання перебігу даних процесів, є обов'язковим [8].

Сумарна величина гігроскопічності фармацевтичного препарату складається з суми величин гігроскопічності його компонентів. Тому при розробці фармацевтичного препарату обов'язкове вивчення кінетики вологопоглинання не тільки діючої речовини, а також її модельних сумішей з допоміжними речовинами, що дасть змогу раціонально підібрати допоміжні речовини для виключення їх негативного впливу на стабільність активних фармацевтичних інгредієнтів та препарату в цілому [6, 7-10].

У запропонованій роботі ми поставили за мету вивчити вплив допоміжних речовин на кінетику вологопоглинання їх модельних сумішей з цеолітом природним, що в майбутньому дасть змогу правильно обирати складові компоненти при створенні твердих лікарських форм на його основі.

Матеріали та методи

В якості об'єктів дослідження вивчалися модельні суміші на основі цеоліту природного та допоміжних речовин, що широко використовуються у виробництві твердих лікарських форм. Нами використані допоміжні речовини з групи наповнювачів (сахароза, аеросил, крохмаль кукурудзяний, сорбіт, маніт), зв'язувальні речовини (мікрокристалічна целюлоза (МКЦ)), полівінілпіролідон (ПВП), таблетоза-80 (крохмаль картопляний) та антифрикційні субстанції (тальк, магнію та кальцію стеарат) [2].

Модельні суміші готували шляхом безпосереднього змішування компонентів у лабораторному змішувачі. Співвідношення речовин згідно з даними літератури обирали як 1:1 [5, 7]. Після ретельного змішування речовини висушувались у камері при температурі 60°C до отримання постійної маси (втрата маси при наступному циклі висушування не перевищувала 0,02%). Вологопоглинання вивчалось у штучно створених умовах з вологістю повітря 22%, 35%, 50%, 60%, 75%, 90% та 100% і температурою 20±2°C. У зазначених умовах зразки витримували протягом 12 год. Вміст вологи в матеріалі визначали гравіметричним методом згідно з методикою ДФУ [1].

Результати та їх обговорення

Першим етапом наших досліджень було вивчення кінетики вологопоглинання модельних сумішей цеоліту природного та допоміжних речовин

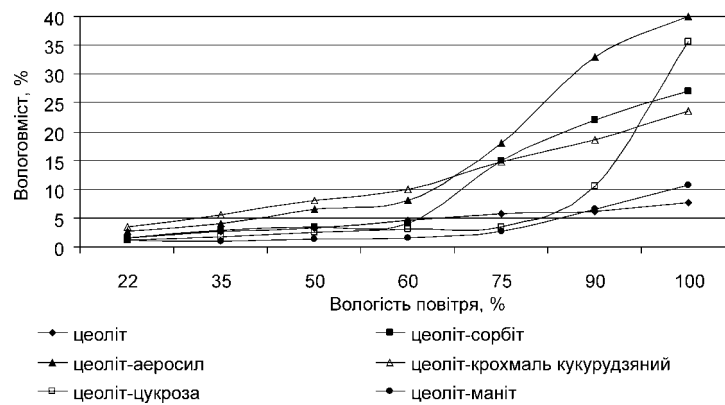


Рис. 1. Вологопоглинання модельних сумішей цеоліту природного з різного виду наповнювачами.

групи наповнювачів. Отримані дані наведені на рис. 1. Як свідчать експериментальні дані, вологопоглинання спостерігається для усіх зразків, а інтенсивність абсорбції залежить від відносної вологості повітря. Аналізуючи графічні дані, слід відмітити, що додавання до цеоліту природного аеросилу та крохмалю кукурудзяного призводить до збільшення вологопоглинання суміші при експозиції в умовах навіть з незначною вологістю та особливо інтенсивно при вологості повітря понад 60%. Зазначений факт свідчить про небажаність використання даних допоміжних речовин разом з цеолітом при створенні препаратів. Графічні дані свідчать, що використання сорбіту, цукрози та маніту в комбінації з цеолітом можливе лише в умовах з відносною вологістю повітря виробничих приміщень, що не перевищує 60%, 75% та 90% відповідно, а при збільшенні цього показника спостерігається різке збільшення вологості матеріалу. Необхідно також відмітити, що зразки, які містять цукрозу та маніт, характеризувалися меншим значенням вологовмісту в порівнянні з контрольним зразком порошку цеоліту при зберіганні в однакових умовах. Таким чином, нами зроблено висновок, що в якості наповнювачів серед об'єктів, що вивчалися, найбільш доцільно використовувати сорбіт, маніт та цукрозу за умов дотримання зазначених умов вологості повітря у виробничих приміщеннях.

Другим кроком наших досліджень було вивчення вологопоглинання сумішей цеоліту природного зі

зв'язувальними речовинами, які широко застосовуються при отриманні таблеток як прямим пресуванням, так і з вологою грануляцією. Отримані експериментальні дані наведені на рис. 2. Як свідчать дані експерименту, при додаванні до цеоліту природного ПВП та крохмалю картопляного спостерігається суттєве збільшення на 5-15% кількості поглиненої води порівняно з контрольним зразком без вмісту допоміжних речовин. Значення вологопоглинання для даних зразків дають змогу зробити висновок про недоцільність використання ПВП та крохмалю картопляного у складі лікарських форм з цеолітом природним. При додаванні МКЦ в умовах з вологістю повітря до 60% спостерігається незначне збільшення вологопоглинання в межах 1%, що не позначається на властивостях модельних систем і є несуттєвим. Подальше збільшення вологості середовища викликає збільшення вологопоглинання в межах 5%. На відміну від інших зв'язувальних речовин, при додаванні таблетози-80 вологовміст суміші порівняно з порошком цеоліту знижується при зберіганні в умовах з різною вологістю. Підсумовуючи проаналізовані дані, ми зробили висновок, що для подальших досліджень найбільш доцільно використовувати МКЦ та таблетозу-80 в якості зв'язувальних речовин при виробництві таблеток та гранул цеоліту природного.

Заключним кроком при вирішенні поставленої мети було дослідження впливу антифрикційних речовин на вологопоглинання цеоліту природного-

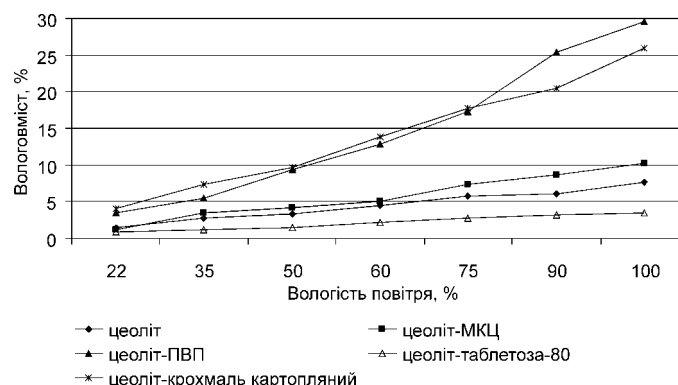


Рис. 2. Вологопоглинання модельних сумішей цеоліту природного з різного виду зв'язувальними речовинами.

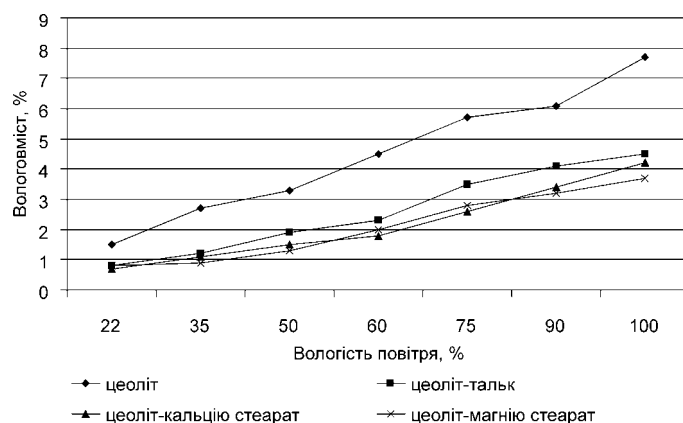


Рис. 3. Вологопоглинання модельних сумішей цеоліту природного з антифрикційними речовинами.

го. Отримані дані наведені на рис. 3. Дані експерименту свідчать, що при додаванні тальку, кальцію та магнію стеарату вологовміст матеріалу характеризується меншими значеннями вологості порівняно з контрольним зразком цеоліту. Нами зроблено висновок, що тальк, кальцію та магнію стеарат можуть застосовуватись як антифрикційні речовини при отриманні твердих лікарських форм цеоліту природного.

Таким чином, одержані дані мають теоретичне та практичне значення і є оптимальними при розробці складу фармацевтичних препаратів на

основі цеоліту природного та створенні відповідних умов їх виробництва.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено вологопоглинання модельних сумішей цеоліту природного з допоміжними речовинами (наповнювачами, зв'язувальними та антифрикційними субстанціями).

2. Експериментально обґрунтовано вибір допоміжних речовин для створення фармацевтичних препаратів на основі цеоліту природного та визначені оптимальні умови їх виробництва.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: PIPEP, 2001. — 556 с.
2. Перцев І.М., Дмитрієвський Д.І., Рибачук В.Д. та ін. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність. — Х.: Золоті сторінки, 2010. — 600 с.
3. Шигарова Л.В., Минина С.А. // Хим.-фарм. журн. — 2000. — №6. — С. 32-33.
4. Allen L.V. // Int. J. Pharm. Compounds. — 2000. — №4 (4). — P. 306-325.
5. Ash M., Ash I. Handbook of pharmaceutical additives. — NY: Synapse Information Resources, 2007. — 633 p.
6. Bolhuis G.K., Armstrong N.A. // Pharm. Dev. Technol. — 2006. — №11. — P. 111-124.
7. Buggins T. // Adv. Drug Del. Rev. — 2007. — №59. — P. 1482-1503.
8. Encyclopedia of pharmaceutical technology. — 2-nd ed. // Ed. by J. Swarbrick and J. C. Boylan. — New York: Marsel Dekker, Inc., 2002. — Vol. 1, 2, 3.
9. Nachaegari S.K., Bansal A.K. // Pharm. Tech. — 2004. — №28. — P. 52-64.
10. Yoshinari T. // Int. J. Pharm. — 2003. — №258 (1-2). — P. 121-131.

УДК 615.453.3:616.33-002.44:549.67

ИЗУЧЕНИЕ ВЛАГОПОГЛОЩЕНИЯ МОДЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ С ЦЕОЛИТОМ ПРИРОДНЫМ

В.Д.Рибачук

Приведены результаты исследований по изучению влагопоглощения модельных смесей на основе цеолита природного и вспомогательных веществ групп наполнителей, связывающих и антифрикционных субстанций. Установлено, что в качестве наполнителей для создания фармацевтических препаратов на основе цеолита природного наиболее целесообразно использовать сорбит, маннит и сахарозу; на основе связывающих веществ — микрокристаллическую целлюлозу и таблетозу-80; антифрикционных — тальк, кальция и магния стеарат. Доказана нецелесообразность комбинирования цеолита природного с аэросилом, крахмалом кукурузным, крахмалом картофельным и поливинилпирролидоном вследствие поглощения ими значительного количества влаги. Установлены оптимально допустимые условия влажности в производственных помещениях при работе с данными вспомогательными веществами.

UDC 615.453.3:616.33-002.44:549.67

STUDY OF MOISTURE ABSORPTION BY MODEL MIXTURES WITH NATURAL ZEOLITE

V.D.Rybachuk

The research results of moisture absorption of model mixtures on the basis of natural zeolite and excipients of groups of fillers, binders and lubricants are given. It has been found that to create pharmaceutical medications on the basis of the natural zeolite it is expedient to use Sorbitol, Mannitol and Sucrose as fillers; microcrystalline cellulose and Tablettose-80 as binders; talc, calcium and magnesium stearate as lubricants. Inexpediency of combining natural zeolite with silicon dioxide, maize starch, potato starch and polyvinylpyrrolidone has been proven because of their hygroscopicity. The possible terms of optimum humidity in production areas when working with these excipients have been determined.