

УДК 615.454.1:615.011.4:615.014.22

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

Національний фармацевтичний університет

ВИЗНАЧЕННЯ ТЕМПЕРАТУРНИХ РЕЖИМІВ ВИРОБНИЦТВА М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З ЦИНКОВОЮ СІЛЮ КИСЛОТИ ГІАЛУРОНОВОЇ ТА ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Термогравіметричним аналізом встановлено хімічні та фізичні властивості речовин, які входять до складу мазі. Встановлено відсутність взаємодії речовин у готовій лікарській формі. Визначено температурні режими ведення технологічного процесу виробництва.

Ключові слова: термогравіметричний аналіз; температура розкладання; мазь; цинкова сіль кислоти гіалуронової; тіотриазолін

ВСТУП

При виготовленні лікарського препарату необхідно враховувати можливість виникнення взаємодії між компонентами, що входять до його складу. Ця взаємодія може привести як до підсилення фармакологічної активності, так і до повної її відсутності. Особливо важливо це для препаратів, при виробництві яких необхідно використовувати високі температури. Тому при виборі температурних режимів ведення технологічного процесу виробництва необхідно всебічно вивчити поведінку та взаємодію компонентів препарату при підвищенні температури.

З метою вивчення сумісності та структурних характеристик лікарських та допоміжних речовин, які входять до складу мазі, а також для визначення температурних режимів виробництва був проведений термогравіметричний аналіз. Необхідність проведення даного експерименту викликана також тією обставиною, що при виробництві мазі на емульсійній основі передбачається нагрівання водної та масляної фаз до певної температури, яка повинна перевищувати температуру плавлення емульгаторів [1]. Використані нами емульгатори (препарат ОС-20 та гліцерину моностеарат) мають температури плавлення більше 60 °С.

Тому необхідно визначити температурні режими, при яких емульгатори повністю розплавляються, але температурний фактор не призведе до розкладання діючих та допоміжних речовин.

Крім того, знання температурних режимів виробництва дозволить не тільки не перегрівати мазь, але і скоротити час технологічного процесу, що позитивно відіб'ється на собівартості продукції.

З метою вивчення сумісності та структурних характеристик лікарських та допоміжних речовин, що входять до складу мазі, а також для визначення температурних режимів ведення технологічного процесу виробництва лікарського засобу необхідно провести термогравіметричний аналіз, за допомогою якого можна вивчити термічні характеристики як окремих речовин, так і багатокомпонентних систем [4, 5, 6].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Мазь з цинковою сіллю кислоти гіалуронової та тіотриазоліном розроблено для лікування ран на другій та третій фазах ранового процесу. Окрім діючих речовин до її складу входять компоненти основи: олія кукурудзяна, ПЕО-400, препарат ОС-20, гліцерину моностеарат, ніпагін, ніпазол та вода очищена [3].

Об'єктами дослідження були зразки діючих речовин (цинкова сіль кислоти гіалуронової, тіотриазолін), а також зразки компонентів основи (окрім води).

Термогравіметрія являє собою метод, за допомогою якого реєструють зміну маси випробовуваного зразка від програмованої зміни температури [2].

Термогравіметричний аналіз проводили на дериватографі Q-1000 системи Ф. Паулік,

© Є. В. Гладух, Є. А. Безрукавий, Н. О. Ніколайчук, 2010

І. Паулік, Л. Єфдей з платино-платинородієвою термопарою при нагріванні зразків у керамічних тиглях від 20 до 300 °С на повітрі. Швидкість нагрівання складала 5 °С на хвилину. Еталоном служив загартований оксид алюмінію. Вага зразків складала 50 мг.

Записували криві:

- T (зміни температури);
- TG (зміни ваги);
- DTA (диференційована крива зміни теплових ефектів);
- DTG (диференційована крива зміни ваги).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з рис. 1, процес розкладання цинкової солі гіалуронової кислоти починається при температурі 60 °С. В інтервалі температур 60—218 °С зразок втрачає 9 % маси (крива TG). Після чого процес розкладання прискорюється, і при температурі 310 °С зразок втрачає 27 % маси.

Процес розкладання тіотриазоліну (рис. 2) проходить у два основні етапи. Перший спостерігається в інтервалі температур 145—175 °С (крива TG) з втратою в масі 2 %, другий — у інтервалі температур 175—237 °С з втратою у масі 10 %.

На першому етапі розкладання тіотриазоліну проходить повільно, а потім дуже прискорюється

(пік на кривій DTG). Максимальна швидкість розкладання спостерігається при температурі 210 °С. Процес супроводжується ендотермічним процесом з максимумом при температурі 155 °С (крива DTA), що свідчить про процес плавлення тіотриазоліну.

Розкладання олії кукурудзяної (рис. 3) починається при температурі 240 °С і проходить дуже повільно (крива TG). До початку розкладання спостерігається невеликий ендоефект (крива DTA) при температурі 190 °С.

Розкладання препарату ОС-20 проходить у два процеси (рис. 4), що перекриваються з втратою маси у першому процесі понад 30 % і у другому — близько 56 %. В наявності два ендотермічні ефекти при температурі 47 і 415 °С.

Аналізуючи дериватограми моностеарату гліцерину (рис. 5), слід зазначити, що процес розкладання починається при температурі 155 °С. При температурі 62 °С спостерігається ендотермічний ефект, що може свідчити про плавлення моностеарату гліцерину.

Розкладання ПЕО-400 (рис. 6) теж проходить за два процеси, що перекриваються, починаючи з температури 174 °С. Максимальна швидкість розкладання спостерігається при температурах 279 і 313 °С.

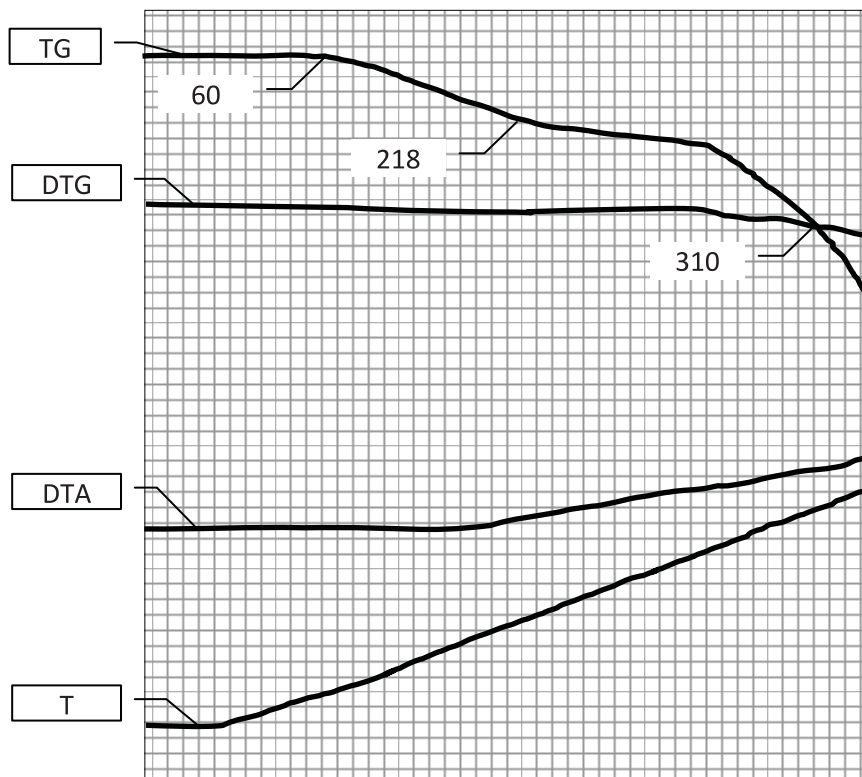


Рис. 1. Дериватограма цинкової солі гіалуронової кислоти.

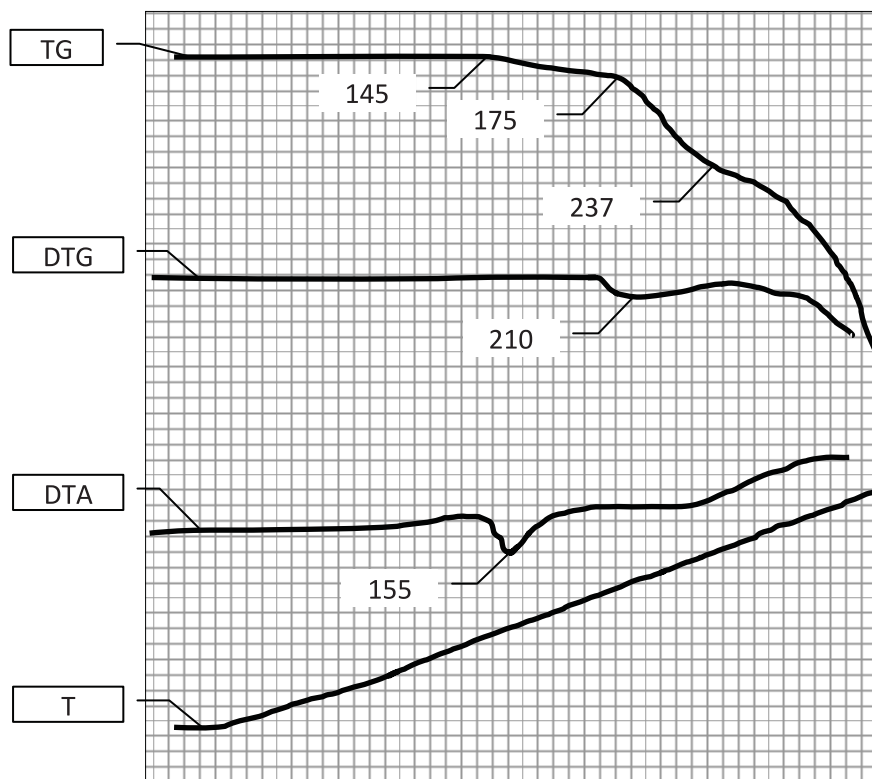


Рис. 2. Дериwатограма тiотриазолiну.

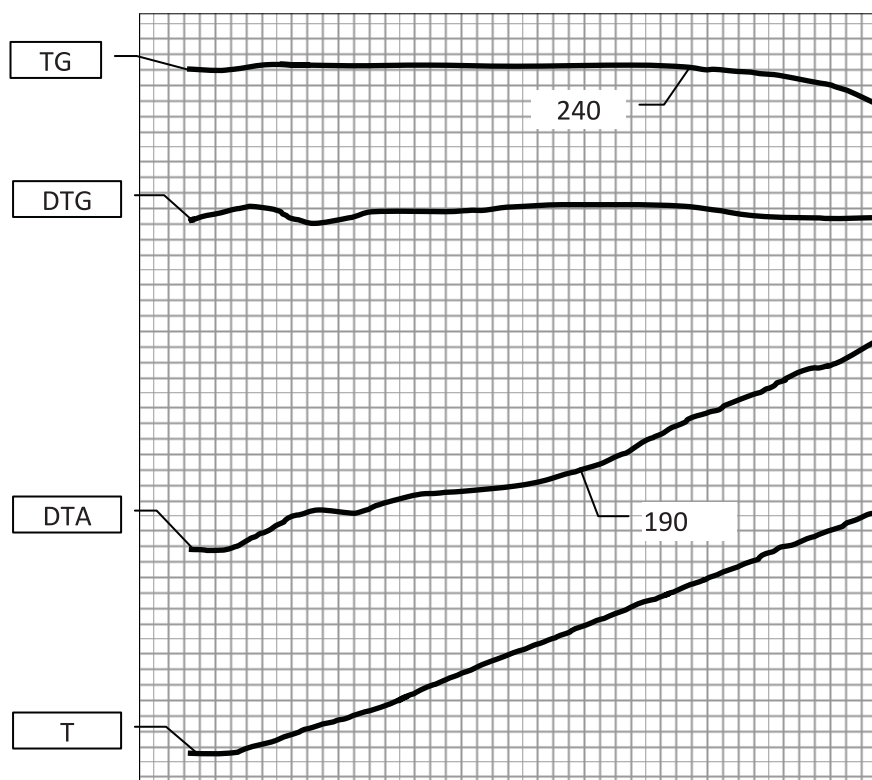


Рис. 3. Дериwатограма олiї кукурудзяної.

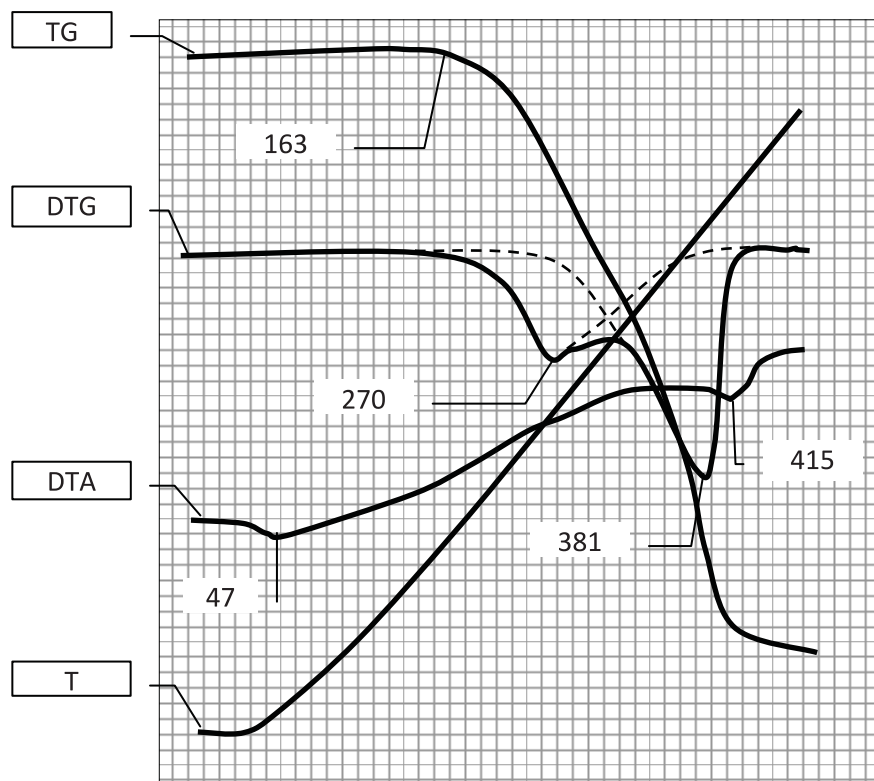


Рис. 4. Дериватограма препарату ОС-20.

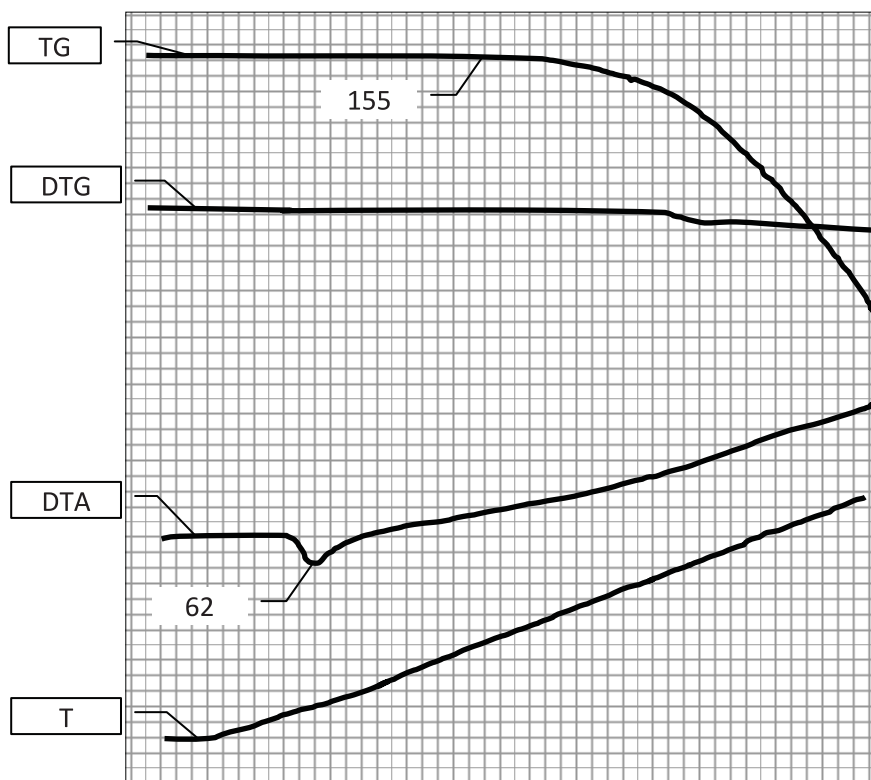


Рис. 5. Дериватограма гліцерину моностеарату.

Пунктиром відмічені можливі початок і кінець процесів, як би вони не перекривались. Слабко виражені ендотермічні ефекти при температурах 279 і 400 °С.

Як видно з дериватограми ніпагіну (рис. 7), розкладання починається при температурі 150 °С, після чого прискорюється і закінчується при температурі 281 °С (крива TG). Зразок втрачає масу понад 45 %. Максимальна швидкість розкладання ніпагіну спостерігається при температурі 280 °С (пік на кривій DTG). Процес розкладання супроводжується двома ендотермічними ефектами при температурах 130 та 280 °С.

Розкладання ніпазолу (рис. 8) починається при температурі 170 °С, після чого прискорюється і закінчується при температурі 300 °С (крива TG). Зразок втрачає масу понад 46 %. Максимальна швидкість розкладання ніпазолу спостерігається при температурі 300 °С (пік на кривій DTG). Процес розкладання супроводжується двома ендотермічними ефектами при температурах 100 та 300 °С.

Мазь (рис. 9) є сумішшю всіх вищезазначених компонентів. Втрата маси починається з температури 30 °С, що обумовлено наявністю у складі мазі 40,74 % води очищеної. Процес розкладання проходить у три стадії, які частково перекри-

ваються. Пунктиром відмічені можливі початок і кінець процесів, як би вони не перекривались. Перша — в інтервалі температур 30—88 °С з максимальною швидкістю розкладання при температурі 60 °С і втратою 15 % маси. Другий етап — в інтервалі температур 88—150 °С з максимальною швидкістю при 120 °С. Втрата в масі на цій стадії складає 2 %. Третя стадія починається при температурі 150 °С і супроводжується повною деструкцією мазі. Термограма показує наявність виражених ендотермічних ефектів при температурах 62, 90 і 120 °С.

За результатами проведеного аналізу встановлено, що речовина з найменшою температурою початку втрати маси — цинкова сіль кислоти гіалуронової. Її втрата маси починається при температурі 60 °С, що зумовлено наявністю великої кількості води у її молекулах, а руйнування її починається при температурі вище за 80 °С. Таким чином, температурні режими вироблення лікарського засобу повинні не перевищувати 80 °С.

Характер реєстрованих кривих має подібний характер як для окремих речовин, так і для готової мазі, що може свідчити про відсутність хімічної взаємодії між компонентами мазі.

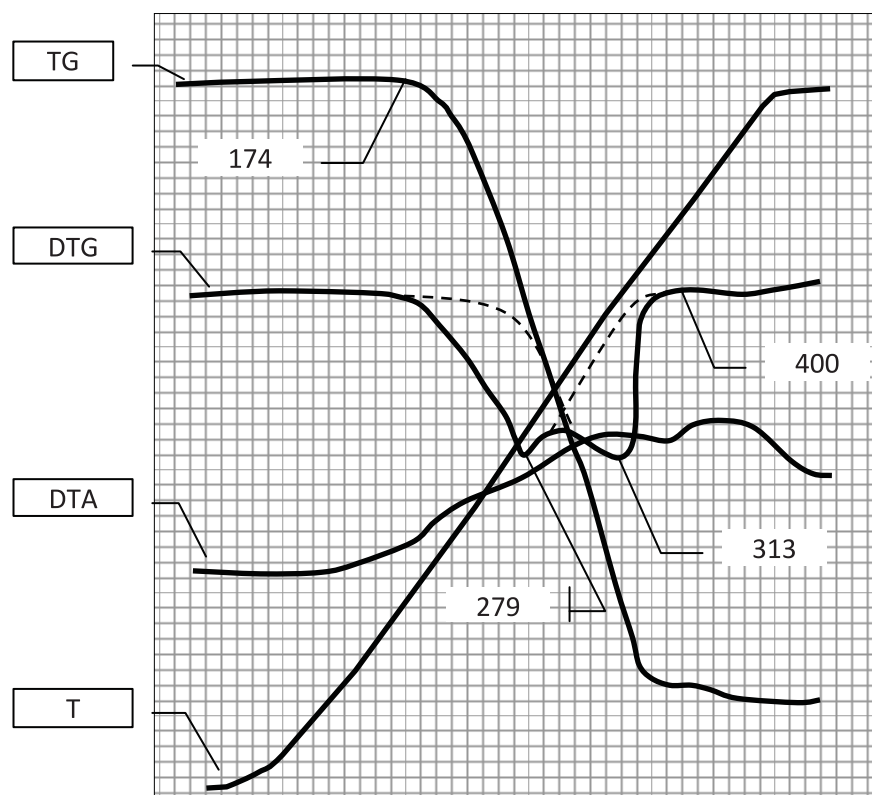


Рис. 6. Дериватограма ПЕО-400.

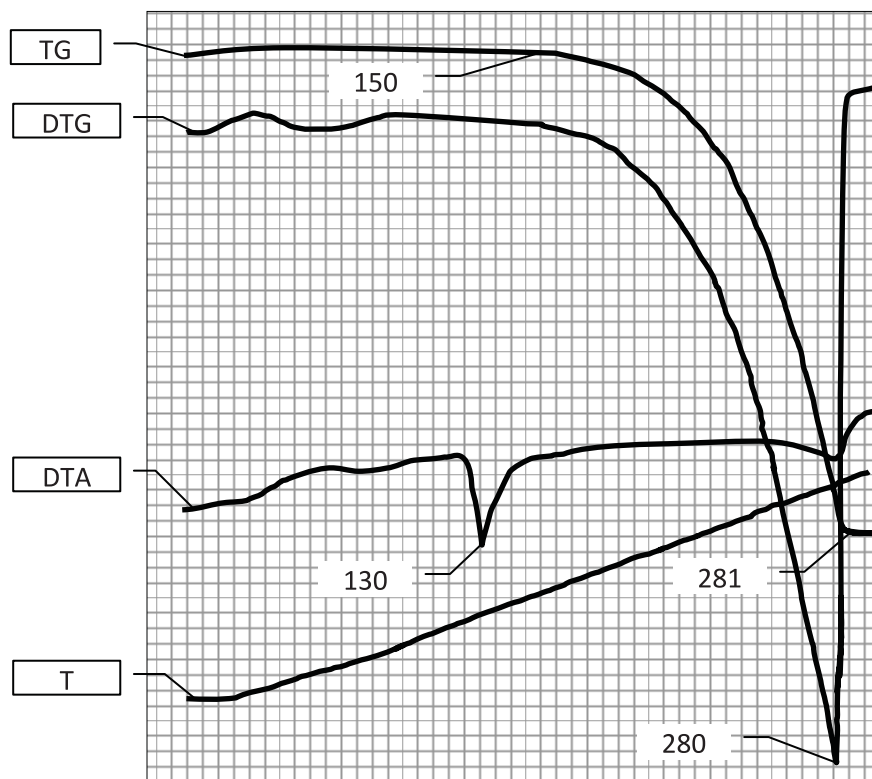


Рис. 7. Дериватограма ніфедіну.

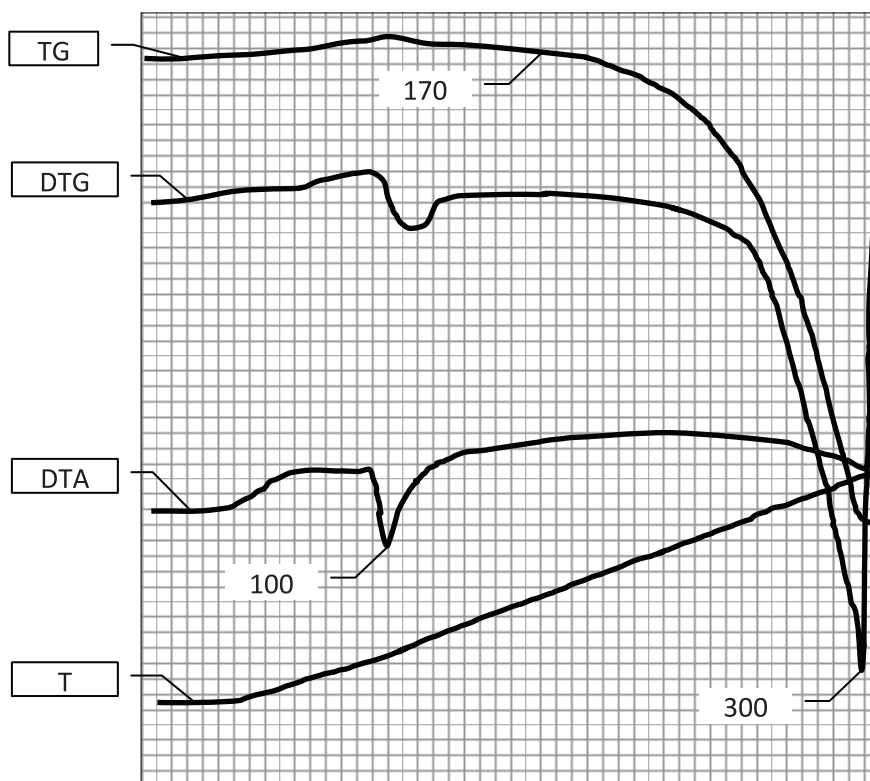


Рис. 8. Дериватограма ніпазолу.

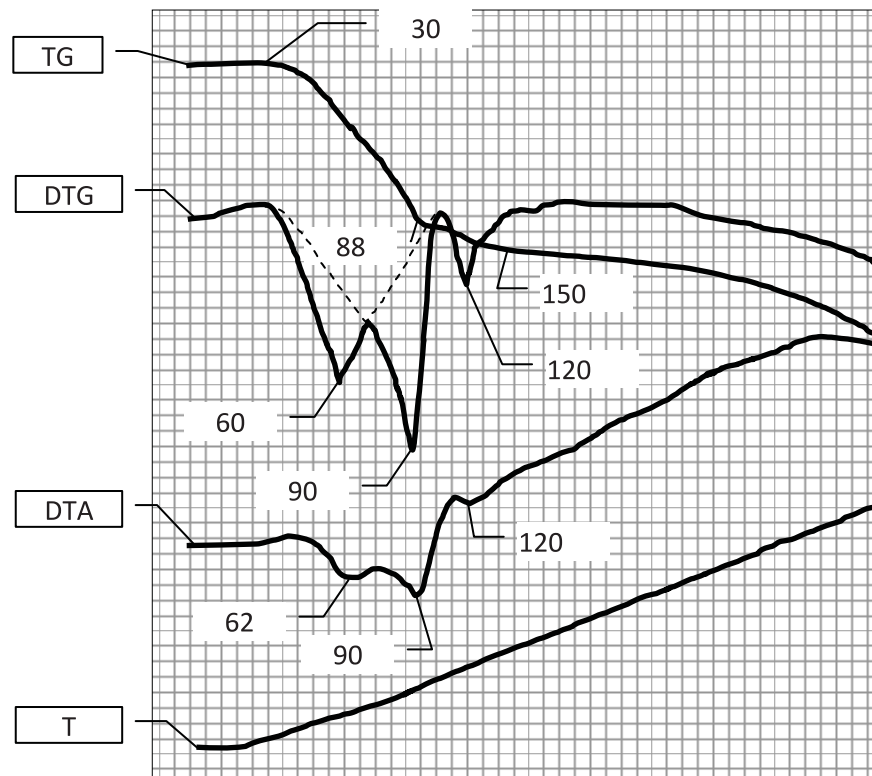


Рис. 9. Дериwатогpама мазі.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено відсутність взаємодії між діючими та допоміжними речовинами лікарського засобу.
2. Визначено температурні режими отримання мазі з цинковою сіллю кислоти гіалуронової та тіотриазоліном.
3. Вивчено хімічні та фізичні перетворення лікарських та допоміжних речовин під впливом підвищеної температури.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Гладух Є.В. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології таблеток і мазі з поліфенольними сполуками рослин роду вільха: дис. ... докт. фармац. наук: 15.00.01 / Є.В. Гладух. — Х., 2004. — 259 с.
2. Державна фармакопея України /Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: PIPEГ, 2001. — Доп. 1. — 2004. — 520 с.
3. Пат. 18435 Україна, МПК (2006) А 61 К 31/41, 9/06, А 61 Р 17/00. Лікарський засіб у формі мазі для застосування на другій та третій фазах ранового процесу / Є.А. Безрукавий, Є.В. Гладух — №u200604280. Заявл.: 17.04.2006. Опубл.: 15.11.2006. — Бюл. № 11. — 8 с.
4. Biernacki L. The thermal decomposition of manganese carbonate thermogravimetry and exoemission of electrons / L. Biernacki, S. Pokrzywnicki // J. of Thermal Analysis and Calorimetry: An International Forum for Thermal Studies. — 1999. — Vol. 55, № 1. — P. 227-232.
5. Küçük F. The decomposition kinetics of mechanically activated alunite ore in air atmosphere by thermogravimetry / F. Küçük, K. Yildiz // Thermochim. Acta. — 2006. — Vol. 448, № 2. — P. 107-110.
6. Xie W. Thermal Characterization of Materials Using Evolved Gas Analysis / W. Xie, W.-P. Pan // J. of Thermal Analysis and Calorimetry: An International Forum for Thermal Studies. — 2001. — Vol. 65, № 3. — P. 669-685.

УДК 615.454.1:615.011.4:615.014.22

Е. В. Гладух, Е. А. Безрукавий, Н. А. Николайчук

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРНЫХ РЕЖИМОВ ПРОИЗВОДСТВА МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С ЦИНКОВОЙ СОЛЬЮ КИСЛОТЫ ГИАЛУРОНОВОЙ И ТИОТРИАЗОЛИНОМ

Термогравиметрическим анализом установлены химические и физические свойства веществ, которые входят в состав мази. Установлено отсутствие взаимодействия веществ в готовой лекарственной форме. Определены температурные режимы ведения технологического процесса производства.

Ключевые слова: термогравиметрический анализ; температура разложения; мазь; цинковая соль кислоты гиалуроновой; тиотриазолин

UDC 615.454.1:615.011.4:615.014.22

Ye. V. Gladukh, Ye. A. Bezrukaviy, N. O. Nikolaychuk

DETERMINATION OF TEMPERATURE CONDITIONS OF PRODUCTION SOFT MEDICINAL FORM WITH ZINC SALT OF HYALURONIC ACID AND THIOTRIAZOLINE

Thermogravimetric analysis revealed the chemical and physical properties of substances, which are part of the ointment. The absence of interaction between substances in the finished dosage form. The temperature regimes of the technological process of production.

Key words: thermogravimetric analysis; decomposition temperature; ointment; zinc salt of hyaluronic acid; thiotriazoline

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Кафедра промислової фармації НФаУ

Тел: (0572) 67-57-97, 67-91-51

Надійшла до редакції:

09.11.2010