

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Рекомендована д.ф.н., професором П.Д.Пашнєвим

УДК 615.453:619:541.12.03

ТЕРМОГРАФІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЕТЕРИНАРНИХ ПАЛИЧОК “АНТИСЕПТ-АПІ”

О.О.Ковальова, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

Термогравіметричним методом вивчені фізичні перетворення лікарських речовин у складі ветеринарних паличок “Антисепт-Апі”. За результатами досліджень встановлено відсутність взаємодії діючих речовин та обґрунтовано оптимальну температуру сушіння вологих гранул при виробництві паличок.

Актуальним питанням при розробці технології твердих лікарських форм є вибір температурного режиму сушки, яка повною мірою впливає на фармацевтичну взаємодію компонентів суміші [6, 9, 10].

Термічний аналіз, зокрема дериватографія є одним з найпоширеніших методів фізико-хімічних досліджень, що дозволяє досліджувати поведінку індивідуальних речовин та композицій в умовах програмованого нагрівання. На практиці класифікація та кількісна оцінка різних процесів, що відбуваються при нагріванні зразків, здійснюється за кривими тепловиділення або зміни маси при обробці термограм. Особливу зацікавленість викликає визначення кінетичних параметрів цих процесів, а також оцінка механізмів їх перебігу [3].

Зміна хімічної структури вихідної лікарської або допоміжної речовини з помітною швидкістю починається, як правило, після його нагрівання до певної температури (вузького температурного інтервалу). Перетворення, що відбуваються до цієї температури, носять фізичний характер: розчинення в кристалізаційній воді, поліморфні перетворення, видalenня сорбційної та кристалізаційної води, сублімація, плавлення та кипіння [3].

Можливі найбільш вірогідні хімічні перетворення, яких зазнає лікарська речовина, коли досягає певної температури, можна поділити на три основні класи: термічна деструкція, окиснювальна деструкція та гідролітична деструкція. Характер перебігу кожного з указаних перетворень залежить від природи лікарської речовини та умов нагрівання [3].

Проведення даних досліджень дозволяє оцінити термостійкість лікарських речовин і таким чином обґрунтувати температурний режим технологічного процесу виробництва лікарського препарату. Крім того, термогравіметричний аналіз може бути параметром оцінки відсутності хімічної взаємодії між лікарськими та допоміжними речовинами у складі лікарської форми [3].

З огляду на вищевикладене сушка вологих гранул є важливим технологічним процесом, у ході якого можуть змінюватися фармакотехнологічні властивості грануляту і взаємодія між компонентами складу лікарського препарату з імовірною втратою біологічної активності діючих речовин, що може привести до зниження якості кінцевого продукту [1, 4, 5].

Тому метою наших досліджень було вивчення кінетики сушки діючих складових (настойки прополісу 20% та ципрофлоксацину гідрохлориду) та вологих гранул за допомогою методу деривативної термогравіметрії, у результаті якої реєструються зміни маси випробуваного зразка в залежності від температури відповідно до контролюваної програми [2, 6, 7, 8].

Матеріали та методи

Термогравіметричному аналізу піддавали зразки субстанції ципрофлоксацину гідрохлориду, настойки прополісу 20% та вологих гранул.

Дослідження зразків проводили на дериватографі Q-1500D з самописцем фірми “МОМ” (Угорщина). Для одержання дериватограм з потрібною роздільною здатністю були підібрані оптимальні умови їх проведення: наважка — 400 ± 30 мг, температурний інтервал — від 24 до 350°C , швидкість нагрівання — $5^\circ\text{C}/\text{хв}$. Записували криві T, TG, DTA, DTG. Крива T — зміна температури; TG — зміна маси; DTG — диференційована крива зміни маси; DTA — диференційована крива зміни теплових ефектів. Чутливість дериватографа для кривої TG — 50 мг, для DTG — 2,5 мВ, DTA — 100 мкВ, швидкість руху паперу — 5 мм/хв.

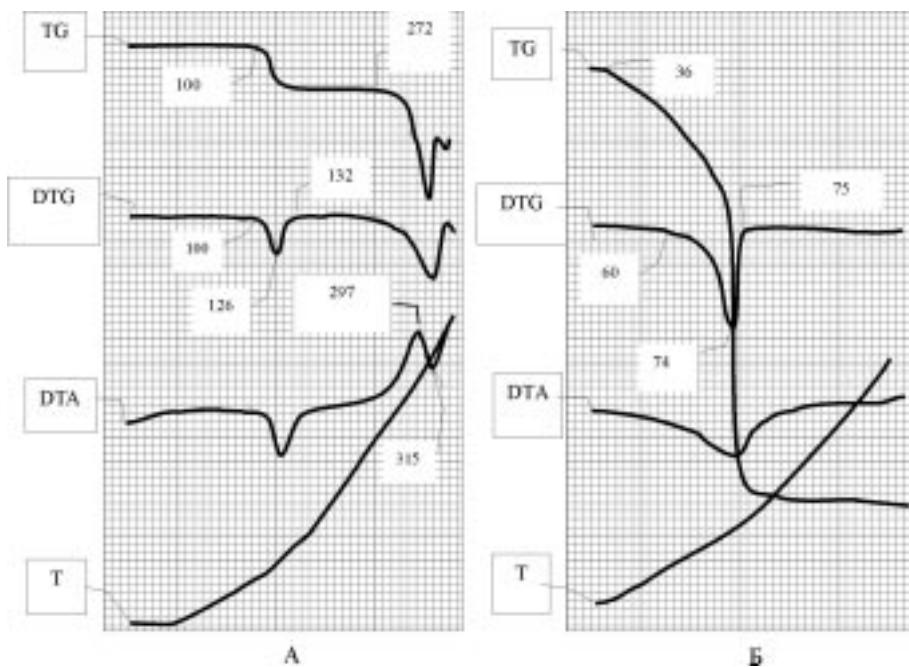


Рис. 1. Дериватограми: А — цiproфлоксацину гідрохлориду; Б — настоїки прополісу 20%.

Результати та їх обговорення

За даними рис. 1 (А) встановлено, що термічний процес розкладання цiproфлоксацину гідрохлориду починається при температурі 100°C, про що свідчить крива зміни маси (TG), і проходить у декілька стадій.

Перша стадія спостерігається в інтервалі температур 100–132°C з втратою у масі 5% і з максимумом розкладання при 126°C. В інтервалі температур 272–315°C спостерігається друга стадія розкладання субстанції з втратою маси 22% та максимумом розкладання при 315°C.

Далі з підвищенням температури вище 315°C дериватограф фіксує багато піків, що вказує на

вирування субстанції, а подальший аналіз припиняється.

При аналізі дериватограми настоїки прополісу 20% (рис. 1Б) встановлено наявність поодинокого процесу розкладання з втратою маси 80% в інтервалі температур 36–75°C з максимумом розкладання при 74°C. Вочевидь, при 36°C відбувається видалення спирту етилового. При температурі 75°C починається процес розкладання з утворенням нової речовини, яка має інші значення теплотності та більш високу температуру розкладання, про що свідчить крива DTA.

Дані дериватографічного аналізу вологих гранул (рис. 2) вказують на наявність ендотермічних ефектів, які реєструються на диференційній кривій нагрівання DTA, в інтервалі температур 55–71°C, 71–213°C. При температурі від 36°C до 55°C починається видалення спирту етилового з гранул.

Цей факт підтверджували наступним чином: зразок вологих гранул висушували при температурі 55°C, після чого термічний ефект на дериватограмі висушених гранул в інтервалі температур 36–55°C був відсутнім, зміна інших ендотермічних ефектів не спостерігалась. При зволоженні зразка висушених гранул спиртом етиловим — відновлювався цей термічний ефект. Наступний ендотермічний ефект пов'язаний з термічним розкладанням суміші.

Отримані дериватографічні дані, вказують на те, що процес сушіння гранул проходить в інтервалі температур 36–55°C. За даними на реестрованій кривій DTG (рис. 2) видно, що при температурі 55°C починається ендотермічний ефект, максимум якого припадає на температуру 60°C. Таким чином, за оптимальне значення температури сушки вологого грануляту було обрано $50 \pm 5^\circ\text{C}$.

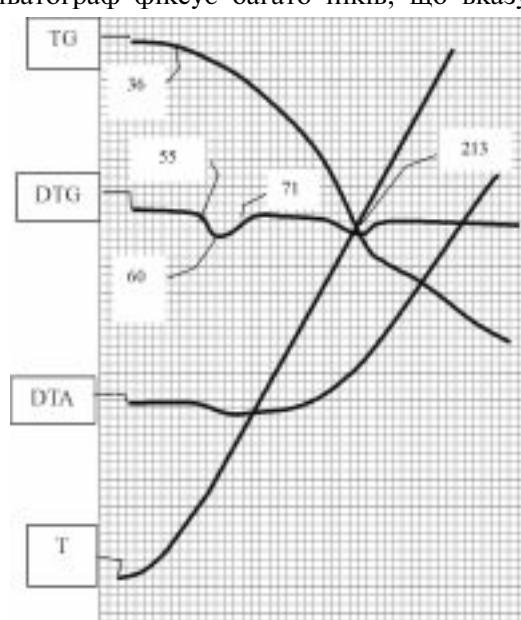


Рис. 2. Дериватограма вологих гранул з настоїкою прополісу 20% та цiproфлоксацину гідрохлоридом.

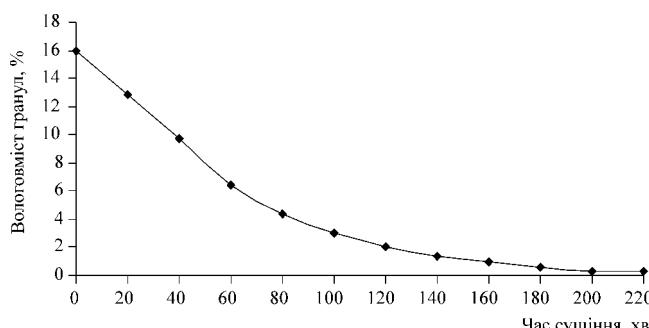


Рис. 3. Кінетика процесу сушіння вологих гранул у сушарці псевдозрідженого шару.

Термічні ефекти досліджуваних зразків (ципрофлоксацину гідрохлориду, настойки прополісу 20%) носять подібний характер як в індивідуальних речовинах, так і в гранулах. Загальний вигляд реєстрованих кривих свідчить про відсутність йомо-вірної небажаної взаємодії між біологічно активними речовинами в процесі нагрівання.

На основі отриманих даних можна стверджувати, що гранулят для отримання ветеринарних паличок “Антисепт-Апі” після сушіння є механічною сумішшю вхідних діючих компонентів.

З метою визначення часу сушіння вологих гранул з настоїкою прополісу 20% та ципрофлоксацину гідрохлоридом до попередньо встановленої

залишкової вологи (0,45-0,6% — індивідуально підібране значення) були проведені дослідження кінетики процесу сушіння у сушарці псевдозрідженого шару.

Графічне зображення процесу сушіння представлено на рис. 3, де видно, що інтенсивна втрата вологи у гранулах спостерігається протягом перших 120 хв за прямолінійним законом, а потім цей процес уповільнюється. Через 200 хв від початку експерименту спостерігається повне припинення подальшої втрати вологи і вологість грануляту наближається до рівноважного значення 0,31-0,34%. Для отримання гранул із залишковою вологовою 0,45-0,6% час сушіння складає 180 хв.

Таким чином, за оптимальні технологічні параметри процесу сушіння грануляту до залишкової вологи 0,45-0,6% в сушарці псевдозрідженого шару нами прийнято: температура сушіння — $50\pm5^{\circ}\text{C}$ і час сушіння — 180 хв.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено фізичні перетворення під впливом тепла діючих речовин, які входять до складу ветеринарних паличок “Антисепт-Апі”.
2. Встановлено відсутність взаємодії діючих речовин у паличках.
3. За результатами термографічного аналізу обґрунтовано оптимальну температуру сушіння вологих гранул при виробництві ветеринарного препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гладух Є.В., Тиманюк В.О. // Мед. хімія. — 2003. — Т. 5, №1. — С. 86-88.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Доп. 2. — Х.: РІРЕГ, 2008. — 620 с.
3. Рубан О.А., Гладух Є.В. // Укр. журн. клін. та лабораторної медицини. — 2009. — Т. 4, №2. — С. 65-69.
4. Тиманюк В.А., Животова Е.Н. Біофізика: Учеб. для студ. вузов. — Х.: Ізд-во НФАУ; Золотые страницы, 2003. — 704 с.
5. Cheng S.Z.D., Li C.Y., Calhoun B.H. et al. // Thermochim. Acta. — 2000. — №355. — P. 59-68.
6. European Pharmacopoeia. — 4-th ed., 2001. — 2416 p.
7. Giron D. // Encyclopedia of Pharm. Technol. — 2002. — Vol. 88. — P. 337-346.
8. Giron D. // Am. Pharm. Rev. — 2000. — Vol. 3, №3. — P. 43-45.
9. Pray W.S., Pray J.J. // US Pharmacist. — 2004. — Vol. 11. — P. 246-250.
10. Wang Z.H., Chen G. // Chem. Eng. Sci. — 1999. — №54. — P. 4233-4243.

УДК 615.453:619:541.12.03

ТЕРМОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАЛОЧЕК “АНТИСЕПТ-АПИ”

О.А.Ковалева, А.И.Тихонов

Термогравиметрическим методом изучены физические превращения лекарственных веществ в составе ветеринарных палочек “Антисепт-Апи”. По результатам исследований установлено отсутствие взаимодействия действующих веществ и обосновано оптимальную температуру сушки влажных гранул при производстве палочек.

UDC 615.453:619:541.12.03

THERMOGRAPHIC ANALYSIS OF STICKS “ANTISEPT-API”

O.A.Kovalyova, A.I.Tikhonov

Physical transformations of medicinal substances in composition of veterinary sticks “Antisept-Api” have been studied by thermogravimetric method. On the basis of the performed researches the absence of interaction of medicinal substances and the optimal temperature of moist granules in sticks manufacturing has been substantiated.