

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

УДК 582.681.71:548

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МЕТОДУ ЗАМОРОЖУВАННЯ І ТЕХНІКИ СУБЛІМАЦІЇ НА ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОРОШКІВ КАВУНА

Л.В.Соколова, С.О.Тихонова

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського  
Національний фармацевтичний університет

Наведені результати впливу методу заморожування і техніки сублімації на деякі фармакотехнологічні характеристики порошків кавуна. Встановлено, що попереднє заморожування гомогенізату кавуна у флаконах методом пристінкового заморожування у ваннах, заповнених охолодженим до  $-45^{\circ}\text{C}$  спиртом етиловим 95%, з подальшою їх сублімаційною сушкою саме у флаконах значно покращує фармакотехнологічні властивості сублімованого порошку кавуна.

Сублімаційне сушіння (ліофілізація) при виготовленні фармацевтичних препаратів успішно використовується протягом багатьох років. Однак, як і будь-яка інша технологія, ліофілізація продовжує розвиватися, чому присвячено багато сучасних наукових досліджень, і зокрема отриманню субліматів із рослинної сировини [1-9]. Процес ліофілізації (швидке зневоднення клітин при високому тиску) — практично єдиний спосіб для збереження всіх цінних поживних властивостей клітинного рослинного матеріалу.

Дослідження провідних науковців Франції, Німеччини, Перу, Болгарії, Америки доводять високу ефективність сублімаційних порошків рослин у медичній і фармацевтичній практиці, крім того, вивчаються різні технологічні і фізичні методи впливу на оптимізацію процесів ліофілізації [2, 3, 8, 9].

Так, дослідження Брайана Букура і Тімоті Сміта (США, BVL Laboratories Inc., 2008 р., Pharma Manufacturing.com) присвячені вимірюванню вологості і ступеню заморожування методами мікроскопії і диференціальної скануючої калориметрії, які надають інформацію про теплові події і умови, які будуть у кінцевому підсумку впливати на ліофілізацію рослинного матеріалу.

Аналіз сучасних тенденцій з питань ліофілізації підкреслює актуальність досліджень, які направлені на вивчення різних технологічних прийомів і методів отримання сублімованих порошків рослин.

Метою наших досліджень було вивчення впливу методу заморожування і техніки сублімації на

деякі фармакотехнологічні характеристики порошків кавуна.

### Матеріали та методи

Об'єктами дослідження були сублімовані порошки кавуна, отримані методом ліофілізації шляхом попереднього заморожування у лотках і у флаконах.

Визначення плинності порошків проводили за методикою ДФУ (п. 2.9.16, с.163) на вібраційному пристрої моделі ВП-12 А Маріупольського заводу технологічного обладнання. Наважку порошків брали з точністю 0,5% поміщали до закритої знизу лійки і після ущільнення протягом 20 с відкривали вихідний отвір і визначали час повного витікання зразка з лійки.

Вологість визначали за методикою ДФ ХІ. Аналітичну пробу порошку подрібнювали до розміру частинок 1,0 мм, перемішували і брали три наважки масою 3,0 г (похибка  $\pm 0,01$ ). Кожну наважку поміщали у попередньо висушений і зважений разом з кришкою бюкс і поміщали у нагріту до  $100-105^{\circ}\text{C}$  сушильну шафу. Перше зважування проводили через 3 год. Висушування проводили до постійної маси. Постійна вага вважалася досягнутою, коли різниця між двома зважуваннями через 60 хв висушування і 60 хв охолодження в екскаторі не перевищувала 0,01 г.

Вологість (X) у відсотках вираховують за формулою:

$$X = \frac{(m - m_1) \cdot 100}{m},$$

де: m — маса порошку до висушування, г;  $m_1$  — маса порошку після висушування, г.

### Результати та їх обговорення

Для отримання порошків методом сублімаційної сушки для попереднього заморожування і наступної сушки можна використовувати флакони, чашки, лотки, ампули. Враховуючи фізико-хімічні властивості досліджуваної субстанції кавуна, ми використовували лотки та ін'єкційні флакони. До важливих факторів, які впливають на якість отриманого продукту, відносяться попереднє заморожування матеріалу для сублімації та

Таблиця

Фармакотехнологічні властивості сублімаційних порошків кавуна  
в залежності від методу заморожки перед сушінням і техніки сушіння

Параметри	Сублімаційний порошок кавуна	
	заморожений і висушений у флаконах	заморожений і висушений в металевих лотках
Зовнішній вигляд	Порошок рожево-червоного кольору аморфний, однорідний, не грудкується, дуже солодкого смаку	Порошок рожево-червоного кольору місцями неоднорідний, гігроскопічний, сильно грудкується
Вихід, % від загрузки	10,26±0,54	11,52±0,32
Плинність, с	Не сипучий, налипає до лійки	Не сипучий, налипає до лійки
Вологість, %	4,22±0,09	5,54±0,11
Ситовий аналіз	100% дрібні фракції	100% дрібні фракції

можливе підвищення температури замороженого матеріалу при їх переміщенні з холодильних камер у сублімаційну сушарку.

Для визначення оптимальної техніки та методу заморожування соку кавуна перед проведенням сублімаційної сушки проводили наступне: свіжі ягоди кавуна звичайного промивають проточною водою, очищують від шкірки, минаючи м'якоть; перетирають у фарфорову ємність через пластмасове або лавсанове сито, щоб уникнути окиснення вітамінів, зокрема кислоти аскорбінової, а також для видалення насіння; до отриманого соку додають кріопротектор і структуроутворювач.

Одержану суміш ділили на дві частини, однією заповнювали ін'єкційні флакони на 1/2 від загального об'єму, які піддавали пристінковому заморожуванню на установці HZ 12/50 протягом 5 хв. Принцип дії установки для пристінкового заморожування полягає у постійному поступовому обертанні флаконів за допомогою обертального пристрою у ваннах, заповнених охолодженням до -45°C 95% спиртом етиловим з подаванням на них цього ж спирту. Обертальний пристрій морозильної ванни знімається і дозволяє контролювати кількість і місткість флаконів. При заморожуванні флакони можуть бути поміщені вертикально, горизонтально, із нахилом з таким розрахунком, щоб максимально заповнити поверхню флакону і збільшити тим самим поверхню випаровування. В нашому випадку флакони знаходилися горизонтально з нахилом. Після пристінкового заморожування флакони поміщали в морозильну камеру.

Другу частину соку кавуна поміщали в металеві лотки з товщиною шару 2-3 мм і піддавали заморожуванню в холодильній камері при -40°C. Флаконами і лотками заповнювали касети і поміщали в субліматор. Сублімаційну сушку соку кавуна здійснювали на установці LZ-30. В початковому періоді роботи по висушуванню знижували тиск в субліматорі від  $1 \cdot 10^{-1}$  до  $1 \cdot 10^{-5}$  мм рт.ст. і температуру заморожених матеріалів від -35°C до -50°C. Через 2-2,5 год включали підігрів і через 12-16 год проводили постійне підвищення температури від

мінусової до плюсової. Температура продукту в кінцевому періоді висушування не перевищувала +40°C.

Для отриманих сублімаційних порошків кавуна, заморожування яких проводили як у флаконах, так і у лотках визначили їх основні фармакотехнологічні показники, наведені у таблиці.

Результати досліджень показують, що попереднє заморожування, а потім сушіння соку кавуна шляхом сублімації з використанням флаконів дозволяє отримати продукт із задовільними органолептичними характеристиками — у вигляді сухого розсипчастого однорідного субстрату, що не грудкується. Порошки кавуна, сушіння яких проводилося в лотках, містять на 1,32% більше вологи, що спричиняє неоднорідність і більшу гігроскопічність. Техніка і метод заморожування з наступною сублімаційною сушкою не впливають на плинність порошків кавуна: вони налипають до воронки, що пов'язано із високим кількісним вмістом відновлюючих цукрів. Підсумовуючи викладене, можна зробити висновок, що фітосубстанція кавуна не придатна для приготування твердих лікарських форм, враховуючи значення плинності, фракційного складу та можливої карамелізації. Оптимальною лікарською формою на основі сублімованого порошку кавуна, на наш погляд, є сухі мікстури.

#### ВИСНОВКИ

Отримані експериментальні дані свідчать, що сублімовані порошки кавуна, заморожування яких здійснювали у флаконах, мають кращі фармакотехнологічні показники, що пов'язано з більшою поверхнею випаровування та меншою товщиною шару гомогенізату. Слід зазначити, що використання флаконів зводить до мінімуму контакт отриманого порошку кавуна з навколишнім середовищем безпосередньо після отримання, так як немає потреби перенесення порошку в іншу тару, а є лише необхідність закупорки і закатки флакону. Новизна досліджень захищена патентом України №46453 на корисну модель "Спосіб отримання фітосубстанції на основі кавуна звичайного" [1].

## ЛІТЕРАТУРА

1. Пат. 46453 А Україна, А 61 К 36/00. Спосіб отримання фітосубстанції на основі кавуна звичайного / Л.В.Соколова, С.В.Горобець, О.О.Вовчук та ін. — №2009 06117. Заявл.: 15.06.09. Опубл.: 25.12.2009. — Бюл. №24. — 4 с.
2. Пат. 2251411 Россия, МПК7 А 61 К 9/08, А 61 К 9/19, А61К38/12, А 61 Р 31/10. Стабилизированная фармацевтическая композиция в лиофилизированной форме / Савай Сейдзи, Касай Акихиро, Отомо Казуми. №2001108569/15. — Заявл.: 2000.06.29. Опубл.: 2005.05.10.
3. Пат. 2003115501 Россия, МПК7 А 61 К 9/08. Лиофилизированная композиция / Новартис АГ Хогевест Петер Ван. №2003115501/15. — Заявл.: 2003.05.23. Опубл.: 2004.11.20.
4. Соколова Л.В., Горобець С.В. // Фармац. часопис. — 2009. — №2. — С. 74-77.
5. Соколова Л.В. // Фармац. часопис. — 2009. — №3. — С. 53-55.
6. Соколова Л.В., Барна О.М. // Фармац. часопис. — 2009. — №4. — С. 44-46.
7. Соколова Л.В. // Фармац. часопис. — 2009. — №1. — С. 43-46.
8. Barresi A.A. "In-line Control of the Lyophilization Process: A Gentle PAT Approach to Using Software Sensors", *Internet. J. Refrigeration*, [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com) (2008).
9. Gamma-irradiation of lyophilised wound healing wafers / K.H.Matthews, H.N.E.Stevens, A.D.Auffret, M.J.Humphrey // *Intern. J. of Pharmac.* — 2006. — Vol. 313, Iss. 1-2, 26 Apr. — P. 78-86.

УДК 582.681.71:548

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕТОДА ЗАМОРОЗКИ И ТЕХНИКИ СУБЛИМАЦИИ НА ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОРОШКОВ АРБУЗА  
Л.В.Соколова, С.А.Тихонова

Приведены результаты влияния метода заморозки и техники сублимации на некоторые фармакотехнологические характеристики порошков арбуза. Установлено, что предварительное замораживание гомогенизата арбуза во флаконах методом пристеночной заморозки в ваннах, заполненных охлажденным до -45°C спиртом этиловым 95%, значительно улучшает фармакотехнологические свойства сублимированного порошка арбуза.

UDC 582.681.71:548

THE INFLUENCE OF THE FREEZING METHOD AND SUBLIMATION ON THE PHARMACOTECHNOLOGICAL PROPERTIES OF POWDERS FROM WATERMELON  
L.V.Sokolova, S.A.Tikhonova

The article presents the results of the influence of the freezing method and sublimation on the pharmacotechnological characteristics of sublimated powders from watermelon. It has been found that pre-freezing of watermelon homogenates in vials by the wall-surface freezening in the bath filled with cold (-45°C) 95% ethyl alcohol improves the pharmacotechnological properties of the sublimated powder from watermelon significantly.