

І.В. Ковалевська, О.А. Рубан, В.І. Чушов, І.В. Сайко

## ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ І ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛІКАРСЬКИХ ПОРОШКІВ, ЯКІ ВОЛОДІЮТЬ КАРДІОТОНІЧНОЮ ДІЄЮ

Національний фармацевтичний університет, м.Харків

**Ключові слова:** *серцево-судинні захворювання, порошки, дисперсність, фактор форми, плинність, насипний об'єм, вологопоглинання*

У статті наведені результати дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей порошків рослинних екстрактів, дипіридамолу, тіотриазоліну та їх суміші (плинність, насипний об'єм, насипна щільність, ущільненість, вологовміст, вологопоглинання). Вивчені їх кристалографічні характеристики. Властивості, що дослідженні дозволяють прогнозувати вибір допоміжних речовин для розробки складу та технології твердої лікарської форми.

В останні роки в багатьох країнах світу збільшилася кількість людей із захворюваннями серцево-судинної системи. За даними статистики, протягом останніх 20 років в індустріально розвинених країнах спостерігається прогресуюче підвищення частоти випадків серцево-судинних захворювань, що є однією з основних причин смертності осіб віком понад 35 років [4]. За матеріалами доповіді робочої групи Європейського товариства кардіологів смертність від серцево-судинних захворювань у європейських країнах в останнє десятиріччя (на 100 тис. населення) становила: в Ісландії – 1169, Швеції – 1234, Греції – 1248, Норвегії – 1396, Англії – 1506, Болгарії – 2101, Польщі – 2500, Росії – 2881, Україні – 2940 (!) випадків. У зв'язку з цим профілактика та лікування найбільш поширених захворювань серцево-судинної системи є однією з найбільш актуальних завдань вітчизняної медицини.

Серцево-судинні захворювання найчастіше виникають на фоні порушення кровообігу. Достатньо тривалий час антишемічну ефективність метаболічної терапії заперечували і лікування серцево-судинних захворювань розглядали тільки з погляду поліпшення гемодинаміки [3]. Дія традиційних лікарських засобів була направлена в основному на зниження потреби міокарду в кисні або на збільшення його надходження. Проте препарати, що впливають на гемодинамічні параметри, фактично не захищають клітину міокарду від метаболічних змін, складових основи прогресу патологічного процесу. У зв'язку з цим, препарати, дія яких направлена на стабілізацію метаболізму міокарду, повинні бути обов'язковим компонентом терапії серцево-судинних захворювань [5].

Перспективним напрямком пошуку нових ефективних антишемічних препаратів є створення лікарських форм, що володіють протишемічною, метаболічною, антиагрегантною та антиоксидантною активністю та мають мінімальну кількість побічних ефектів. Як приклад такого фармакологічного засобу можна запропонувати комбінацію тіотриазоліну, дипіридамолу та рослинних екстрактів глоду та меліси, які в комплексі володіють метаболічним, антиоксидантним і антиагрегантним ефектами [6,7,8].

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження були лікарські субстанції рослинних екстрактів плодів глоду та трави меліси, тіотриазоліну, дипіридамолу. Кристалографічні характеристики та визначення лінійних розмірів проводились за допомогою електронного біоломінісцентного мікроскопу "Біолам". Для часток порошку, що спостерігались в полі мікроскопа, підбирали правильну геометричну форму та заміряли її довжину та ширину з урахуванням збільшення. Для характеристики ступеня ізометричності часток порошку розраховували фактор форми за формулою:

$$K = \frac{Ш}{Д},$$

де Ш – середня ширина часток, мкм;

Д – середня довжина часток, мкм.

Технологічні властивості визначали за методиками Державної фармакопії України (ДФУ) 1-го видання та М.Л.Єзерського [1,2]. Вологовміст субстанцій визначали як втрати в масі (виражені в %) при висушуванні у вологомірі на основі торсійних терезів типу ВТ-12-500. Плинність визначалась з використанням лійки (розмір отвору  $15 \pm 0,01$  мм) з вібропристроєм ВП12А МЗТО, що забезпечує амплітуду коливань від 0,04 мм до 0,1 мм з частотою 50 Гц. Насипний об'єм досліджували на струшувальному пристрої, що забезпечує  $250 \pm 15$  зіскоків циліндра за хвилину з висоти ( $3 \pm 0,2$  мм). Гігроскопічність досліджуваних речовин оцінювали в ексикаторах з розчинами речовин, що мають фіксоване значення тиску пару води над своєю поверхнею (певну відносну вологість повітря, %).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою розробки оптимального складу та технології лікарської форми були вивчені фізико-хімічні, кристалографічні та технологічні властивості основних компонентів. За результатами кристалографії, встановлено, що субстанція тіотриазоліну являє собою полідисперсний кристалічний порошок у вигляді пластинчастих багатогранників та їх уламків. Середній розмір часток домінуючої фракції складає 0,3-0,09 мм, фактор форми  $K=0,55$  (рис.1). Субстанція дипіридамолу – це кристалічний порошок жовтого кольору, частки якого мають форму паличок. За результатами ситового аналізу дипіридамолу має домінуючу фрак-

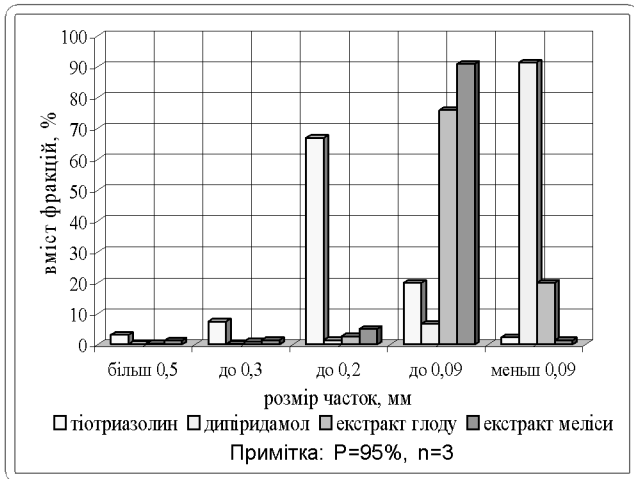


Рис. 1 Фракційний склад досліджуваних зразків

цію з розміром часток менш 0,09 мм, фактор форми  $K=0,19$ . Субстанції рослинних порошків – це субстанції коричневого кольору з частками кулястої форми з шорсткою поверхнею. Екстракт глоду має дві домінуючі фракції з розміром часток від 0,2мм и менш з  $K=0,7$ , а екстракт меліси тільки одну домінуючу фракцію з розміром часток 0,2-0,09 мм з  $K=0,77$ .

З даних кристалографії та ситового аналізу можна зробити висновок, що досліджувані субстанції за рахунок високого ступеня дисперсності та значної питомої поверхні взаємодії між собою та анізотричності можуть мати незадовільну плинність.

Плинність, насипна маса, ущільненість – комплексні показники порошку, які залежать від розміру і форми часток, щільності матеріалу і його вологості, сил взаємодії між частками порошку і їх щільності укладання, а також наявності в ньому спеціальних домішок. Інтенсифікація процесів переробки порошкоподібних матеріалів вимагає підвищення їх плинності. Саме ці показники визначають в значній мірі особливості технологічної переробки матеріалу. Тому нами були досліджені фармакотехнологічні характеристики діючих речовин та їх суміші. Результати досліджень наведені в таблиці 1.

Як видно з таблиці, жодна субстанція та їх суміш не володіють необхідними показниками для технологічної переробки порошку. Якщо тіотриазолін має за-

довільні реологічні властивості, то характеристики ущільненості часток потребують введення допоміжних речовин. Так ущільненість субстанції дипіридамола та рослинних екстрактів більш 0,28, що характерно для речовин з поганою плинністю та високим ступенем взаємодії часток порошку. Відомо, що зі зменшенням ізометричності часток і збільшенням шорсткості їх поверхні плинність зменшується. Тому, із-за полідисперсного складу порошків суміш діючих речовин не має необхідної плинності. А різні значення насипної густини та густини після усадки дозволяють зробити висновок, що субстанції порошків та їх суміш будуть ущільнюватись при технологічній переробки матеріалу.

Слід відзначити, що препарати на основі рослинних екстрактів гігроскопічні, що досить важливо при виборі лікарської форми, умов зберігання та виду упаковки. Тому нами проведено визначення кінетики вологопоглинання суміші діючих речовин при різній вологості повітря. Експериментальні дані наведені на графіках (рис. 2,3).

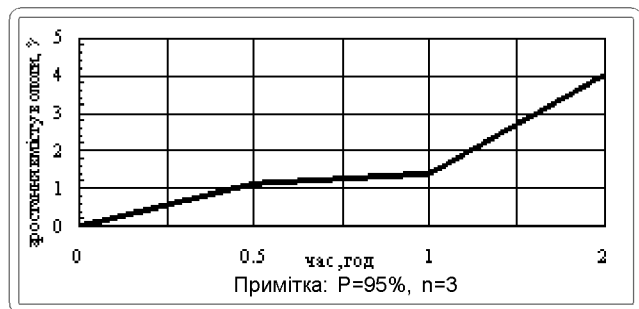


Рис. 2 Вологопоглинання суміші діючих речовин при 100% відносній вологості

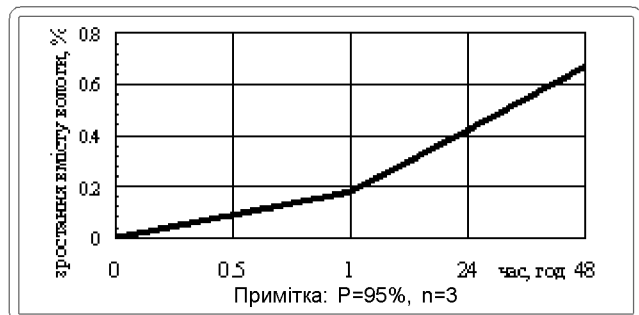


Рис. 3 Вологопоглинання суміші діючих речовин при 45% відносній вологості

Таблиця 1

Технологічні властивості досліджуваних зразків

Речовина	Плинність, сек.	Вологість, %	Насипна густина, г/см <sup>3</sup>	Густина після усадки, г/см <sup>3</sup>	Ущільненість, г/см <sup>3</sup>
тіотриазолін	23 ± 1,04	1,05 ± 0,060	0,61 ± 0,015	0,85 ± 0,019	0,28 ± 0,02
дипіридамола	∞	0,94 ± 0,016	0,23 ± 0,029	0,32 ± 0,044	0,31 ± 0,01
екстракт глоду	49,95 ± 1,35	3,09 ± 0,100	0,53 ± 0,004	0,75 ± 0,030	0,31 ± 0,02
екстракт меліси	36,3 ± 1,33	6,32 ± 0,150	0,45 ± 0,028	0,65 ± 0,032	0,30 ± 0,02
суміш діючих речовин	141 ± 7,50	3,23 ± 0,090	0,48 ± 0,007	0,66 ± 0,030	0,29 ± 0,02

Примітка: P=95%, n=3

Як видно з рисунка 2, при 100% відносній вологості повітря вже через годину вміст вологи у суміші зростає на 1,5%, через дві години досягає 4% і суміш починає частково змінювати свій зовнішній вигляд. При 45% відносній вологості повітря (рис.3) вміст вологи зростає більш повільно. Вивчення вологопоглинання суміші порошків дозволяє зробити висновок про доцільність створення твердої лікарської форми у вигляді капсул.

#### ВИСНОВКИ

1. Досліджені основні кристалографічні, фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості тіотриазоліну, дипіридамола, екстрактів глоду, меліси та їх суміші.

2. Встановлено, що досліджувані субстанції мають високий ступень дисперсності зі значною питомою поверхнею взаємодії між собою.

3. Досліджувані субстанції та їх суміш не володіють показниками необхідними для технологічної переробки порошку.

4. Отримані результати є підставою для подальших досліджень з метою пошуку особливостей технологічної переробки порошку та вибору виду лікарської форми.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Езерский М.Л. Основные характеристики порошкообразных материалов и методы их измерения // Москва. - 1989. -47с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр" -1-е вид-Х.:PIPEГ, 2001. -556с.
3. Горчакова Н. Кардіпротектори: перспективи досліджень // Вісник фармакології та фармації. -2005. -№11-С.2-7.
4. Державна програма запобігання та лікування серцево-судинних і судинно-мозкових захворювань на 2006-2010 роки / Офіційний вісник України. -2007. -№91. -С.15.
5. Чекман И.С., Горчакова Н.А. Препараты метаболического типа действия в кардиологии // Лікування та діагностика. -2003. -№4. -С.50-56.
6. R. Lesyk, B. Zimenkovsky, V. Lukyanchuk, D. Atamanyuk, O. Vovk, G. Kazmirchuk. Chemistry and pharmacology of 4-thiazolidone derivatives // Annals of Polish Chemical Society. -Vol.2, part1. -2003. -P.293-298.
7. Chlabicz J., Galasinski W. The components of Melissa officinalis L. that influence protein biosynthesis in-vitro // J. Pharm. Pharmacol. -1986. -Vol.38, №11. -P.791-794.
8. Smits P., Straatman C., Pijpers E., Thien T. Dose-dependent inhibition of hemodynamic response to dipyrindamole by caffeine. Clin Pharmacol 1991; 50:529-537.

Надійшла 21.04.2008р.

И.В. Ковалевская, О.А. Рубан, В.И. Чушов, И.В. Сайко

#### Изучение физико-химических и фармако-технологических свойств лекарственных порошков, обладающих кардиотоническим действием

В статье приведены результаты исследования физико-химических и фармакотехнологических свойств порошков растительных экстрактов, дипиридамола, тиотриазолина и их смеси (сыпучесть, насыпной объем, насыпная плотность, уплотняемость, влагосодержание, влагопоглощение). Изучены их кристаллографические характеристики. Результаты исследований позволяют прогнозировать выбор вспомогательных веществ для разработки состава и технологии твердой лекарственной формы.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, порошки, дисперсность, фактор формы, сыпучесть, насыпной объем, влагопоглощение

I.V. Kovalevska, O.A. Ruban, V.I. Tsuyeva, I.V. Sayko

Phisico-chemical and pharmaco- technological properties of powders of plant extracts of Crataegus and Melissa, dipyrindamole, thiotriazoline and their mixture (flowability, poured volume, poured density, shrinkability, moisture contents, moisture absorption) have been studied. The results allow us to predict the purposeful choice of auxiliary substances for development of composition and technology of medicinal form. Crystallographic characteristics of the powders have also been studied.

**Key words:** diseases of heart, powders, dispersion, factor of form, flowability, poured volume, moisture absorption

#### Відомості про авторів:

**Ковалевська І.В.**, здобувач кафедри промислової фармації НФаУ;

**Рубан О.А.**, канд. фарм. н., доцент кафедри промислової фармації НФаУ;

**Чушов В.І.**, професор, д. фарм. н., зав. кафедрою промислової фармації НФаУ;

**Сайко І.В.**, канд. фарм. н., доцент кафедри промислової фармації НфаУ.

#### Адреса для листування:

Ковалевська І.В., 61146, м.Харків, вул.Блюхера, 4. Тел.: (80572)67-91-51, 8(067)1743562. E-mail: z1503k@yandex.ru.