

ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТІОКТОВОЇ КИСЛОТИ

Ключові слова: тіоктова кислота, фізико-хімічні властивості, технологічні показники

Тіоктова кислота є ендogenous антиоксидантом, яка утворюється в організмі під час окиснювального декарбоксілювання альфа-кетокислот. Саме цим фактом, передусім, зумовлений зростаючий інтерес до тіоктової кислоти, що відкриває нові можливості застосування її у терапії захворювань та патологічних станів, в основі яких лежить дисбаланс окиснювально-антиоксидантного гомеостазу [1]. У тіоктової кислоти відзначено також властивості, що потенціюють протизапальну дію глюкокортикоїдів, та імуностимулювальну активність. Окрім того, вона близька за фармакологічними властивостями до вітамінів групи В і має здатність зменшувати рівень цукру в крові та збільшувати вміст глікогену в печінці [2]. Таким чином, тіоктова кислота бере участь у багатьох фізіологічних процесах, пов'язаних з обміном речовин і є ефективним засобом метаболічної фармакотерапії. Аналіз даних літератури свідчить, що препарати тіоктової кислоти широко застосовують під час терапії захворювань в ендокринології, токсикології, урології, гастроентерології, хірургії, гепатології та ін. [3]. Результати клінічних випробувань свідчать, що абсолютна біодоступність тіоктової кислоти становить лише 30% (відносна – не більш 60%) внаслідок пресистемної біотрансформації. У разі парантерального застосування її інтер- і інтраіндивідуальний рівень у плазмі може суттєво змінюватися [4]. Тому ефективність препарату значною мірою залежить від технологічних особливостей виготовлення лікарської форми.

Останнім часом перспективним напрямом підвищення біодоступності активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) у твердих лікарських формах є застосування твердих дисперсій – багатокомпонентних систем, які складаються з високодиспергованої твердої фази АФІ у матриці носія з частковим утворенням комплексів змінного складу. Характерна особливість одержання твердих дисперсій – це можливість модифікації властивостей активного компонента та отримання на його основі нових лікарських препаратів із поліпшеною біодоступністю [5].

Метою роботи було вивчення фізико-хімічних властивостей тіоктової кислоти для розроблення складу і технології твердої лікарської форми з поліпшеною біодоступністю.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження була тіоктова кислота виробництва Shanghai modern pharmaceutical Co., LTD. У ході дослідження використано комплекс фізико-хімічних та технологічних випробувань [6]. Мікроскопічний аналіз виконували за допомогою лабораторного мікроскопа Konus-Akademy (Італія) з окуляром-каме-

рою ScoreTek DCM510 (Китай). Для візуалізації зображень використовували програмне забезпечення ScorePhoto™, що дає змогу вимірювати лінійні розміри в режимі реального часу і статичного зображення. Розміри частинок визначали під час спостереження окремих полів зору, вимірюючи максимальну хорду в горизонтальному чи вертикальному напрямках. Для визначення форми використовували параметр округлості, який обчислювали як відношення периметра кола з тією самою площею, що і частинка, до фактичного периметра частинки. Вологовміст субстанції визначали як втрату в масі (%) у процесі висушування за допомогою вологоміра на основі торсійних терезів типу ВТ-12-500 (Маріупільський завод технологічного обладнання, Україна). Плинність визначали з використанням лійки (розмір отвору $15 \pm 0,1$ мм) із вібропристроєм ВП12А (Маріупільський завод технологічного обладнання, Україна), що забезпечує амплітуду коливань від 0,04 мм до 0,1 мм з частотою 50 Гц. Насипний об'єм досліджували за допомогою тестера, що забезпечує 250 ± 15 зіскоків циліндра за хвилину з висоти $3 \pm 0,2$ мм. Гігроскопічність тіоктової кислоти оцінювали в ексікаторах із розчинами речовин, що мають фіксоване значення тиску пару води над своєю поверхнею. Термоаналітичні дослідження у динамічному режимі виконували на дериватографі Q-1000 фірми MOM (Угорщина) у повітряному середовищі за швидкості нагрівання 10 °/хв. Чутливість зйомки становила: термогравіметрична (ТГ) – $0,384$ мг/мм, диференціальнометрична (ДТА) – 1 мкV/мм, диференціальногравіметрична (ДТГ) – 2 мкV/мм, швидкість руху папера – $2,5$ мм/хв. За еталон було прийнято прогартований порошок алюмінію оксиду.

Результати дослідження та обговорення

Тіоктова кислота є кристалічним порошком світло-жовтого кольору зі слабким специфічним запахом та гірким смаком.

Термографічними дослідженнями було встановлено, що втрата маси в інтервалі температур 20 – 180 °С не спостерігається, що свідчить про відсутність низькомолекулярних летких компонентів у складі субстанції. Подальша втрата маси пов'язана з термічною деструкцією, яка відбувається у 2 етапи. На першому етапі, до температури 213 °С, відбувається невелика втрата маси, яка становить $1,22\%$. Подальший нагрів до температури 300 °С призводить до різкого зменшення маси, яке становить $69,83\%$. Таким чином, було встановлено, що досліджений зразок субстанції тіоктової кислоти не містить у своєму складі домішок летких компонентів і не зазнає термічного розкладання до 180 °С. Температура плавлення субстанції становить $61,5$ °С. На диференційно-термічних кривих повторного нагріву зразка не фіксуються які-небудь фазові переходи, що може бути пов'язано з аморфізацією субстанції в процесі охолодження.

Другий етап дослідження містив визначення фізико-хімічних показників. Вивчення кристалографічних характеристик субстанції тіоктової кислоти здійснювали за допомогою лабораторного мікроскопа Akademia за загального збільшення у 40 разів. Результати дослідження субстанції наведено на рис. 1.

Як видно з рис. 1, тіоктова кислота є полідисперсним порошком. Частинки є прозорими пластинами невизначеної форми з уламками на поверхні, здатними до агломерації, їхній розмір коливається від $0,15$ мкм до 2 мкм. Фактор округлості наближується до 1.

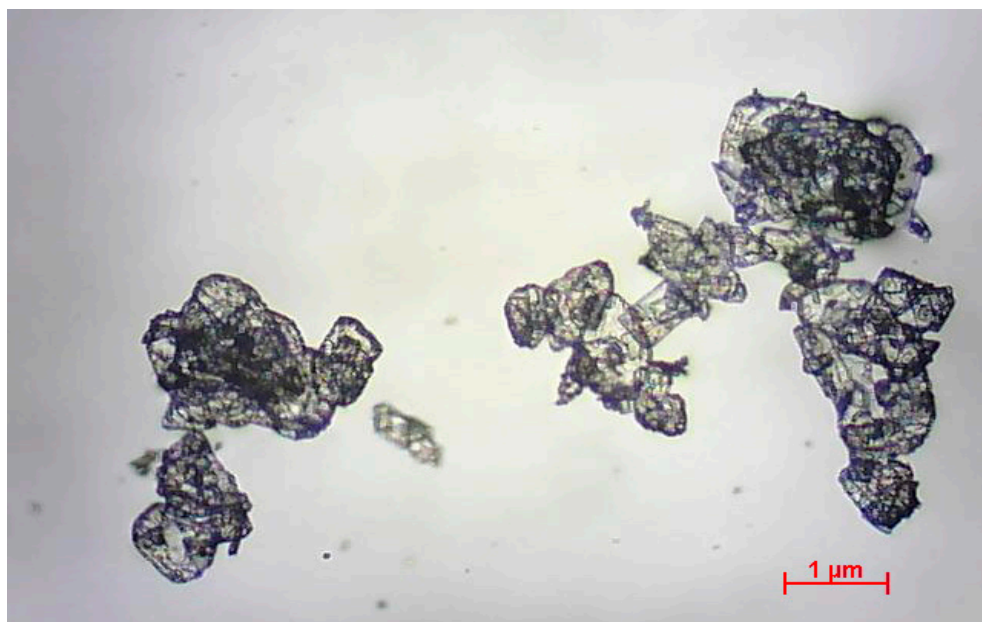


Рис. 1. Частинки тіоктової кислоти

Наступним етапом було визначення розчинності тіоктової кислоти у різних середовищах. Результати наведено в табл. 1.

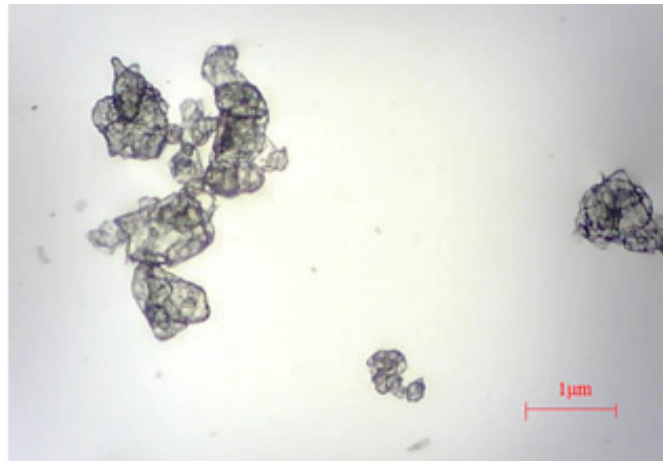
Т а б л и ц я 1

Вивчення розчинності тіоктової кислоти

Розчинник	Співвідношення	Результат
Вода очищена	1:1	не розчинна
	1:10	не розчинна
	1:30	не розчинна
Спирт етиловий 96%	1:1	мало розчинна
	1:10	розчинна
	1:30	добре розчинна
Спирт етиловий 70,0%	1:1	мало розчинна
	1:10	мало розчина
	1:30	розчинна
Спирт етиловий 40,0%	1:1	не розчинна
	1:10	не розчинна
	1:30	погано розчинна
Соняшникова олія	1:1	погано розчинна
	1:10	мало розчина
	1:30	мало розчинна

З даних, наведених у табл. 1 випливає, що субстанція не розчинна у воді очищеній та у низьких концентраціях етанолу. З підвищенням концентрації етилового спирта розчинність значно поліпшується і становить 30 мг/мл у 96%-му етанолі. Розчинність в олії спостерігається за концентрації 50 мг/мл.

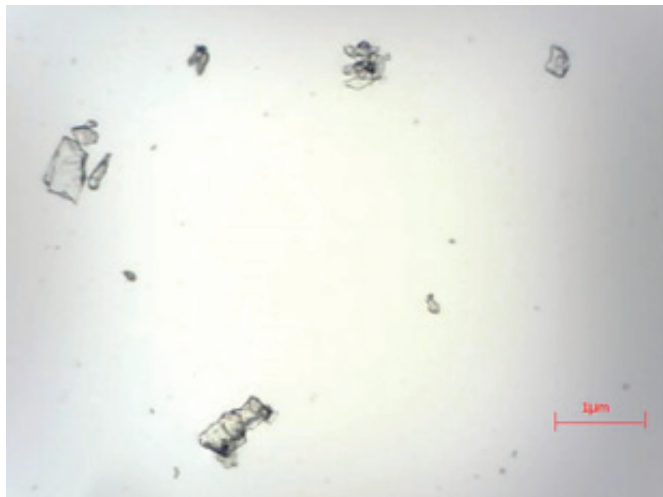
Для визначення якісних характеристик розчинності було застосовано мікроскопічний аналіз, результати якого наведено на рис. 2.



а



б



в

Рис. 2. Визначення розчинності тіоктової кислоти за допомогою мікроскопічного методу:

а – у воді, *б* – у 96%-му етанолі, *в* – у 40%-му етанолі

Як видно з рис. 2, додавання води веде до незначного поверхневого змочування. У полі зору спостерігаються частинки без зміни форми та без перерозподілу частинок у об'ємі розчинника. У полі зору зразка з 40%-м етанолом спостерігається

зміна форми частинок до прямокутної за рахунок крайового змочування, часткове розчинення з перерозподілом частинок. У разі додавання 96%-го етанолу до тіоктової кислоти спостерігається швидке розчинення з формування поодиноких частинок із розміром менш ніж 0,1 мкм із подальшим утворенням прозорого жовтого розчину. Додаткова мікронізація субстанції у лабораторному подрібнювачі за швидкості 1 500 об/хв не призводила до зміни кількісних характеристик процесу розчинності.

Наступними були дослідження з гігроскопічності. Відомо, що вміст вологи впливає на фізико-хімічну стабільність, характеристики дисперсної структури та технологічні властивості порошків. На рис. 3 наведено графік залежності вологопоглинання тіоктової кислоти від часу за відносної вологості повітря 100%.

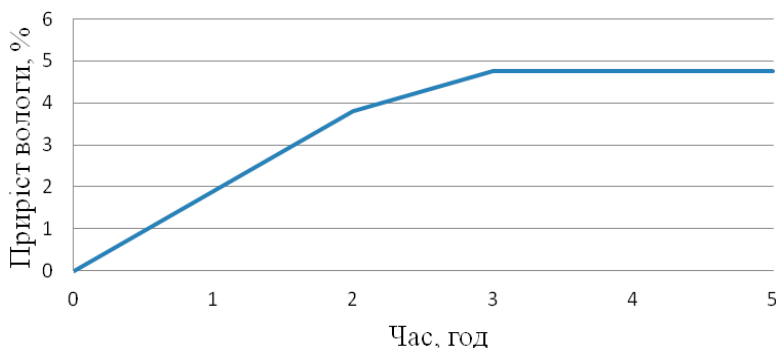


Рис. 3. Кінетика вологопоглинання тіоктової кислоти за відносної вологості повітря 100%

Як випливає з рис. 3, за 100%-ї відносної вологості повітря за три години експерименту субстанція абсорбувала 4,7% вологи, при цьому візуально визначалася зміна зовнішнього стану та кольору від яскраво-жовтого до помаранчевого. Дослідження за 45%-ї відносної вологості повітря показали, що вміст вологи в порошок зростає повільніше і становив 2,5%.

Фізико-хімічні властивості порошків перебувають у тісному взаємозв'язку з технологічними характеристиками. Тому подальше дослідження було спрямовано на визначення плинності, насипної густини, ущільнення (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Технологічні показники тіоктової кислоти

Параметри	Показники
Насипна щільність (ρ_n), г/мл	$0,25 \pm 0,01$
Насипна щільність після усадки ($\rho_{ус}$), г/мл	$0,35 \pm 0,01$
Відносна щільність (τ)	$139,35 \pm 5,27$
Коефіцієнт Гауснера	$1,39 \pm 0,06$
Показник Карра	$28,3 \pm 1,12$
Кут відкосу, °	$60 \pm 1,03$
Сила стиснення, кг/м ²	$2,19 \pm 0,10$
Коефіцієнт пресування	$0,50 \pm 0,02$
Вміст вологи, %	$0,50 \pm 0,02$

Примітка: $P \geq 95, n = 5$.

Як свідчать дані, наведені в табл. 2, субстанція тіоктової кислоти практично не має плинності. Кут укосу дорівнює 60° , що свідчить про велику силу зчеплення та електростатичний взаємозв'язок між частинками. Показник насипної густини менше 0,6 г/мл дає змогу віднести речовину до легких порошків. Коефіцієнт пресування становить 0,495, що свідчить про недостатню міцність модельного зразка після зняття тиску та потребу у модифікуванні властивостей субстанції або додаванні речовин із групи зв'язувальних.

Висновки

1. За даними термогравіметричного аналізу встановлено термічну стабільність зразка тіоктової кислоти в межах $20\text{--}180^\circ\text{C}$, що свідчить про можливість створення твердих дисперсій на її основі методом плавлення у визначеному інтервалі температур.

2. Визначення розчинності за методикою ДФУ II-вид. та за допомогою мікроскопічного методу показало, що субстанція добре розчиняється у 96%-му етанолі, що дає змогу зробити висновок про можливість одержання твердих дисперсій тіоктової кислоти методом розчинення.

3. У процесі дослідження встановлено фізико-хімічні і технологічні властивості субстанції тіоктової кислоти виробництва Shanghai modern pharmaceutical Co., LTD (Китай). Встановлено, що речовина є гігроскопічною, про що свідчить зміна зовнішнього вигляду та маси у разі вимірювання в умовах відносної вологості повітря 40% та 100%. Визначено, що субстанція не має задовільної плинності (показник Карра – 1,39, кут відкосу – 60°), коефіцієнт пресування становить 0,495, що свідчить про недостатню міцність модельного зразка після знаття тиску.

4. Таким чином, одержані результати дослідження дають змогу стверджувати про можливість створення твердих дисперсій тіоктової кислоти з метою поліпшення фізико-хімічних властивостей субстанції у разі виробництва твердих лікарських форм.

Список використаної літератури

1. Мокрий В. Я., Зябліцев С. В., Борис Р. М. Порушення системи перекисного окислення ліпідів при цукровому діабеті 2-го типу (огляд літератури) // *Международ. эндокринол. журн.* – 2015. – № 7 (11). – С. 41–44.

2. Нестерова М. В., Галкин В. В. Эффективность препаратов тиоктовой кислоты в лечении диабетической полиневропатии // *Мед. совет.* – 2015. – № 5. – С. 94–99.

3. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlez.com.ua/>

4. Михайлова И. В., Воробьева Н. В., Егорова С. Н. Исследование фармацевтического рынка препаратов тиоктовой кислоты // *Совр. проблемы науки и образования.* – 2014. – № 5. – С. 55–60.

5. Сеткина С. Б., Хишова О. М. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности // *Вестн. ВГМУ.* – 2014. – Т. 13, № 14. – С. 162–172.

6. Державна фармакопея України: в 3 т., 2-е вид. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 1125 с.

Надійшла до редакції 15 грудня 2016 року.

И. В. Ковалевская, Е. А. Рубан

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ

Ключевые слова: тиоктовая кислота, физико-химические свойства, технологические показатели

АННОТАЦИЯ

Анализ данных литературы свидетельствует, что препараты тиоктовой кислоты широко применяют при терапии различных заболеваний. При парантеральном применении ее интер- и интраиндивидуальный уровень в плазме может существенно меняться. Таким образом, биодоступность тиоктовой кислоты по результатам клинических испытаний составляет лишь 30% и эффективность препарата в значительной степени зависит от технологических особенностей изготовления лекарственной формы.

Целью работы было изучение физико-химических свойств тиоктовой кислоты для разработки состава и технологии твердой лекарственной формы с улучшенной биодоступностью.

Объектом исследования была тиоктовая кислота. В ходе исследования был использован комплекс физико-химических и технологических испытаний: микроскопический, термический анализы, исследования насыпной плотности, сыпучести, коэффициента прессования, гигроскопичности, растворения.

По данным термического анализа была установлена термическая стабильность образца тиоктовой кислоты в пределах 20–180 °С. Результаты могут быть использованы для обоснования температурного режима при получении твердых дисперсий кислоты тиоктовой методом плавления.

Определение растворимости по методике ГФУ II-изд. и с помощью микроскопического метода показало, что субстанция хорошо растворяется в 96%-м этаноле, что позволяет сделать вывод о возможности получения твердых дисперсий тиоктовой кислоты методом растворения.

В процессе исследования были установлены физико-химические и технологические свойства субстанции тиоктовой кислоты производства Shanghai modern pharmaceutical Co., LTD (Китай). Установлено, что вещество является гигроскопичным, о чем свидетельствует изменение внешнего вида и массы при измерении в условиях относительной влажности воздуха 40% и 100%. Определено, что субстанция не имеет удовлетворительной текучести (показатель Карра – 1,39, угол откоса – 60°), коэффициент прессования составляет 0,495, что дает возможность говорить о недостаточной прочности модельного образца после снятия давления.

I. V. Kovalevska, O. A. Ruban

National University of Pharmacy, Kharkiv

RESEARCH OF PHYSICO-CHEMICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF THIOCTIC ACID

Key words: thioctic acid, physico-chemical properties, technological parameters

ABSTRACT

Characteristics and relevance of article topic. Analysis of the literature data shows that the thioctic acid preparations are widely used in the treatment of various diseases. At its

parenteral application inter- and intraindividual level at the plasma can vary significantly. Therefore, the bioavailability of thioctic acid according to the results of clinical researches is only 30% and efficacy largely dependent on the technological features of the dosage form manufacturing process.

The goal of paper was researches of the thioctic acid physico-chemical properties for development of composition and technology of solid dosage form with improved bioavailability.

Thioctic acid was the object of the study. The complex of physical, chemical and technological tests were used during researches: microscopic, thermal analyzes studies of bulk density, flowability, compression ratio, hygroscopicity, dissolution.

Conclusions. According to thermal analysis, thermal stability of thioctic acid sample has been established within 20–180 °C. The results can be used for explanation the temperature regime in the preparation of solid dispersions of thioctic acid by the melting method.

Solubility determination according to SP of Ukraine II-ed. and microscopic method showed that the substance is readily soluble in 96% ethanol, which leads to the conclusion about the possibility of preparation thioctic acid solid dispersions by dissolution method.

During researches were established physico-chemical and technological properties of the thioctic acid substance, produced by Shanghai modern pharmaceutical Co., LTD (China). Were established that the substance is hygroscopic as evidenced by the change in appearance and weight. It was determined that the substance does not have a satisfactory yield (Carr index – 1,39, slope angle – 60°), compression ratio is 0,495, which is indicative of the lack of sample strength after the removal of pressure.

The results of the studies suggest that the physicochemical properties of the substance needed modifications in the manufacture of solid dosage forms with thioctic acid.

Електронна адреса для листування з авторами: inga.kovalevskaya@gmail.com