

Вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей катіазину

С.П.Кустова, М.О.Бойко

Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського» АМН України
Харків, Україна

Вивчено фізико-хімічні та технологічні властивості вітчизняної оригінальної субстанції катіазину. Досліджені параметри порошку катіазину дозволяють прогнозувати склад та кількість допоміжних речовин, а також способи отримання високоякісних пероральних лікарських форм.

Ключові слова: катіазин, субстанція, фізико-хімічні та технологічні дослідження.

ВСТУП

На сьогодні в Україні лікування репродуктивних розладів у чоловіків має ряд суттєвих обмежуючих факторів. Серед них слід відзначити наявність дефіциту вітчизняних гормональних і негормональних препаратів, а також високу вартість терапії закордонними лікарськими засобами.

У Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України» протягом останніх років вивчається оригінальна біологічно активна сполука 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)амід цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти (катіазин), яка в малій дозі стимулює сперматогенез при відсутності гормонального та антигормонального ефекту. Катіазин — нетоксична речовина, тривале введення якої в різних дозах не впливає на життєво важливі органи та їх функції. Це свідчить про можливість застосування катіазину в медицині в якості засобу для корекції порушень сперматогенної функції [1]. Тому актуальним є розробки його лікарських форм, які здатні забезпечувати достатній фармакологічний ефект.

Відомо, що на якість кінцевого продукту впливає низка факторів, між яких першорядними вважаються властивості основної діючої

речовини лікарського засобу [2].

Метою дослідження було вивчити фізико-хімічні та технологічні властивості субстанції катіазину для розробки оптимального складу пероральних лікарських форм.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Кристаліграфічні характеристики субстанції та визначення лінійних розмірів часток проводили згідно з Державною Фармакопеею України 1 вид. (ДФ України 1 вид.), розд. 2.9.13 за допомогою мікроскопа МС-10 (Австрія) зі збільшенням у 150 та 600 разів [3].

Розчинність субстанції катіазину вивчали згідно ДФ України 1 вид., розд. 1.4. Здатність до змочування встановлювали візуально, спостерігаючи за поведінкою краплі води, яку нанесли на поверхню порошку [3].

Насипну масу, як масу вільно насипного порошку в одиниці об'єму, вивчали згідно з методикою ДФ України 1 вид., розд. 2.9.15 на приладі для визначення насипного об'єму ТОВ НВК «Техномед» мод. НО 1. Плинність порошку катіазину встановлювали згідно з ДФ України 1 вид., стор. 164 за допомогою вібраційного пристрою ВП-12А, який використовується для визначення характеристик сипучих матеріалів. Пресованість або стійкість до роздавлювання стандартних спресовок, отриманих на гідравлічному пресі під тиском 1200 кг/см², вивчали за методикою [3].

Дослідження проводили на п'яти серіях субстанції, виготовлених в лабораторних умовах.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Необхідною частиною фармацевтичної розробки твердих лікарських форм, зокрема таблеток, є дослідження кристалічної структури

Розчинність катіазину

Розчинність	Приблизна кількість розчинника (мл), необхідна для розчинення 1 г речовини
дуже легкорозчинний	–
легкорозчинний	ДМФА (3)
розчинний	ДМСО (10), пропіленгліколь (35)
помірно розчинний	–
малорозчинний	96% спирт етиловий (250), поліетиленоксид-400 (300)
	спирт метиловий (200)
дуже малорозчинний	хлороформ, гліцерин (>1000)
практично нерозчинний	вода, бензол, толуол, гексан, природні та синтетичні олії, тетрахлорвуглець (>10000)

активної субстанції. За даними кристалографії, субстанція катіазину являє собою дрібнодисперсний порошок з кристалами неправильної форми у вигляді сфер, призм та їх уламків. Проведений мікроскопічний аналіз серій субстанції виявив, що основна маса часток має розмір від 2 до 24 мкм, середній розмір складає $9,83 \pm 0,49$ мкм. Найпоширенішою в процентному співвідношенні (близько 62% від загального об'єму) є фракція розміром 6,01-12 мкм.

Необхідно зазначити, що внаслідок складної поверхні часток порошок катіазину схильний до накопичення електричного статичного заряду, який створюватиме потенційні труднощі на стадіях просіювання або змішування.

Для прогнозу ступеня розчинності твердих лікарських засобів відповідно до вимог ДФ України 1 вид. [3] було проведено вивчення розчинності катіазину. Так, встановлено, що катіазин легкорозчинний у диметилформаміді (ДМФА), розчинний в диметилсульфоксиді (ДМСО) та пропіленгліколі, малорозчинний у спиртах та поліетиленоксиді-400, практично нерозчинний у воді та багатьох розчинниках (табл. 1).

Гіроскопічність є головним параметром природи частинок твердих речовин, що впливають на плинність останніх. Тому під час роботи вивчали здатність порошку катіазину до змочування, яка характеризує взаємодію з різними рідинами, перш за все з водою, і пов'язана з наявністю на поверхні твердих часток субстан-

ції певної кількості гідрофільних груп. Було визначено, що крапля води, яку наносили на поверхню порошку катіазину, не розтікалася і зберігала майже сферичну форму.

Це свідчить про те, що випробувана субстанція характеризується повним незмочуванням та відсутністю вологосорбційних властивостей. Такі властивості катіазину вказують на неможливість утворення в процесі виробництва або зберігання вологих таблеткових мас, а також ні в якій мірі не впливають на плинність та пресованість останніх.

Вивчення технологічних властивостей порошку катіазину проводили згідно з вище наведеними методиками, результати досліджень наведені в табл. 2. Дані таблиці свідчать, що технологічні властивості п'яти серій субстанції катіазину вірогідно не відрізняються одна від одної, що дозволяє характеризувати їх за середнім значенням і працювати із середньосуспендованою пробою.

Насипна маса сухих речовин є важливим фактором, що визначає параметри та конструктивні рішення технологічних стадій виробництва, а саме швидкості завантаження, використання спеціального, стандартного або додаткового обладнання. Порошки розрізняються в залежності від значень насипної маси. Під час дослідження встановлено, що цей показник для субстанції катіазину знаходиться в діапазоні значень класу середніх $1,1-0,6$ г/см³ (табл. 2).

ТАБЛИЦЯ 2

Технологічні властивості субстанції катіазину, $M \pm m$ (n=5)

Показники	Серія				
	ЦІ-164	ЦІ-167	ЦІ-170В	ЦІ-171В	ЦІ-169В
Плинність, г/с	$2,26 \pm 0,06$	$2,54 \pm 0,06$	$2,74 \pm 0,05$	$2,10 \pm 0,01$	$2,18 \pm 0,03$
Кут природного укусу, град.	$35 \pm 1,5$	$33 \pm 1,1$	$35 \pm 1,9$	$40 \pm 0,9$	$36 \pm 1,5$
Насипна маса, г/см ³	$0,71 \pm 0,03$	$0,66 \pm 0,01$	$0,71 \pm 0,02$	$0,68 \pm 0,01$	$0,71 \pm 0,02$
Пресованість, кг/см ²	$5,9 \pm 0,19$	$6,1 \pm 0,15$	$5,9 \pm 0,13$	$6,0 \pm 0,13$	$5,9 \pm 0,10$
Здатність до змочування	Не змочується водою				

Ще один із показників технологічних параметрів — кут природного укосу, який визначає відносну плинність маси, а також спроможність порошку до витікання на стадіях перевантажень або завантажень. Параметри кута природного укосу субстанції катіазину дозволяють відносити цю речовину до вільноплинних матеріалів 30-38 град.

Із даних табл. 2 видно, що значення спресованості порошку катіазину відповідає задовільним вимогам цього технологічного показника.

Отже, резюмуючи, можна сказати, що фізико-хімічні та технологічні параметри порошку субстанції катіазину сприяють використанню звичайних зв'язуючих компонентів таблеткової маси, а також застосуванню найбільш економічного методу її виготовлення, а саме прямого пресування.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено кристалографічні, фізико-хімічні та технологічні властивості вітчизняної оригінальної субстанції катіазину.

2. Досліджені характеристики порошку катіазину дозволяють прогнозувати склад та кількість допоміжних речовин, а також спосіб отримання високоякісних пероральних лікарських форм нового засобу для корекції порушень сперматогенної функції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України [Текст] / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Пат. 38130 UA, МПК А61К 31/16, С07С 61/06, С07D 277/00. 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)амід цис-

1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти, що стимулює сперматогенез [Текст] / Ф.Г.Яременко, І.М.Свидло, В.М.Вакула [та ін.] (UA); заявник і патентовласник Український науково-дослідний інститут фармакотерапії ендокринних захворювань (UA). — №2000063139; заявл. 01.06.00; опубл. 15.05.01, Бюл. №4. — 6 с.

3. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: учебник для слушателей институтов, факультетов повышения квалификации специалистов фармации [Текст]. В 2 т. Т.2. / Под ред. И.М.Перцева, И.А.Зупанца. — Х.: Изд-во НФаУ, 1999. — 448 с.

С.П.Кустова, М.А.Бойко. Изучение физико-химических и технологических свойств катиазина. Харьков, Украина.

Ключевые слова: катиазин, субстанция, физико-химические и технологические исследования.

Изучены физико-химические и технологические свойства отечественной оригинальной субстанции. Исследованные параметры порошка катиазина позволяют прогнозировать состав и количество вспомогательных веществ, а также способы получения высококачественных пероральных лекарственных форм.

S.P.Kustova, M.A.Boyko. The studying of the physical-chemical and technological properties of the kathiazin substance. Kharkiv, Ukraine.

Key words: kathiazin, substance, physical-chemical and technological properties.

The physical-chemical and technological properties of the native original kathiazin substance have been studied. The researched parameters of the kathiazin powder allow forecasting of the quantitative and qualitative composition of the auxiliary substances and method of obtaining high-quality oral medicinal forms.

Надійшла до редакції 05.09.2011 р.