

Н.О. Ніколайчук, Є.В. Гладух, О.І. Зайцев, О.С. Кухтенко

ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДИБАМКУ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: дибамк, фізико-хімічні, технологічні властивості

Вивчено фізико-хімічні і технологічні властивості дибамку. Досліджено кінетику вологопоглинання субстанції при 90% відносній вологості.

Одним з важливих завдань фармацевтичної науки є розробка раціональних терапевтичних лікарських форм для лікування судомних захворювань різної етіології, оскільки, як в нашій країні, так і за її межами, спостерігається тенденція до їх зростання. Слід відзначити обмеженість номенклатури вітчизняних лікарських препаратів, а ті що представлені на фармацевтичному ринку, не повністю задовольняють вимоги практичних клініцистів, та мають суттєві побічні ефекти.

Сучасні досягнення в органічній хімії розкрили значні можливості для одержання синтетичних протисудомних засобів, що може слугувати підставою для отримання нових оригінальних за структурою та фармакологічною дією лікарських засобів. На кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом проф., д.ф.н. В.А.Георгіянци синтезовано нову субстанцію протисудомної дії – Дибамк – похідна N,N'-добензиламідів маленової кислоти, яка на доклінічному рівні проявила досить високу фармакологічну дію [4,5].

У зв'язку з цим, створення лікарського препарату з дибамком у формі капсул з вираженою протисудомною дією є актуальною задачею фармації.

Капсульована лікарська форма, на відміну від інших, не потребує обов'язкового введення допоміжних речовин, якщо основні діючі компоненти мають задовільні технологічні характеристики і їх доза заповнює желатинову оболонку. Коли перша умова не задовольняється, необхідно вводити допоміжні речовини, які б покращували технологічні характеристики порошкових сумішей для заповнення капсул. Для виконання другої умови слід вводити наповнювачі, щоб забезпечити наповнення всього об'єму капсули. [8,9,10].

Фізико-хімічні властивості порошкоподібних матеріалів, в тому числі лікарських порошоків, зумовлені їх кристалографічною структурою, і, в свою чергу, визначають деякі технологічні характеристики: об'ємні властивості (насіпну масу, об'ємну щільність), плинність порошоків та ін. Форма та розмір кристалічних часток визначаються структурою кристалічної решітки та умовами зросту часток в процесі кристалізації [1,2,3].

Оскільки об'ємно-технологічні властивості мас в значній мірі визначаються формою та розміром часток порошоків, дослідження цих показників дозволяє прогнозувати раціональну технологію та оптимальний склад суміші [6].

Мета досліджень – вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей дибамку для розробки оптимального складу і технології капсульованої лікарської форми.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При розробці складу капсул для визначення виду та кількості допоміжних речовин на першому етапі стало вивчення технологічних та фізико-хімічних властивостей діючої субстанції – дибамк.

Кристалографічні характеристики дибамку вивчали методом світлооптичної мікроскопії, використовуючи систему візуального аналізу препаратів. Зображення виводили на монітор комп'ютера з мікроскопу за допомогою камери Sony CCD-IRIS. Для дослідження брали часточки дибамку подрібненого, що просіяні крізь сито з розміром отворів 0,25 мм.

За методиками ДФУ [7] нами було проведено вивчення фармако-технологічних характеристик дибамку: плинності, кута природного укосу, насипної густини, насипного об'єму, вологовмісту та вологопоглинання.

Для визначення вологопоглинання порошку дибамку його розміщували в замкнутому просторі (ексикатор), де при температурі 20°C підтримували постійну вологість повітря 90%. Відносна вологість повітря створювалась водою. Вологість контролювалась психрометром Ассмана, а вологовміст визначали експрес-воломіром на основі торсійних вагів ВТ-500.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення форми й розмірів часток порошку дибамку (результати спостережень наведені на рисунку 1) показало, що досліджуваний зразок являє собою полідисперсний порошок з частками анізодіаметричної форми у вигляді безформних брильок та їх осколків. Поверхня часток гладенька.

Виходячи з отриманих даних, можна припустити, що дибамк, завдяки анізодіаметричній будові часток, має незадовільну плинність.

Проведені кристалографічні дослідження дають змогу передбачити незадовільну плинність порошку дибамку та прогнозувати доцільність введення допоміжних речовин.

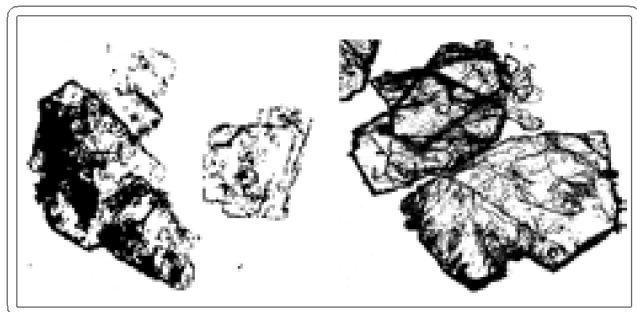


Рис. 1 Форма часток дибамку

Результати фармако-технологічних та фізико-хімічних властивостей дибамку представлені в таблиці 1.

Аналіз технологічних характеристик діючої субстанції показав, що дибамк не має плинності, тому відсутнє значення кута природного укосу, та володіє низькими вологосорбційними властивостями, які можна пояснити його гідрофобною природою. Значна різниця в параметрах насипного об'єму та насипної густини після усадки в залежності від зіскоків циліндру вказує на здатність порошку до грудкування з утворенням досить стійких до руйнування систем, що є небажаним в технологічному процесі капсульованих лікарських форм, бо може привести до нерівномірності дозування.

Вивчення адсорбції вологи повітря зразками дибамку показало, що при експозиції в ексикаторі з 90% відносною вологістю протягом 6 годин спостерігалось незначне збільшення маси препарату (рис.2) без зміни його агрегатного стану, тобто дибамк не відноситься до гігроскопічних речовин.

Проведені нами дослідження по вивченню кристалографічних та технологічних властивостей дибамку, свідчать про необхідність застосування допоміжних речовин, які б зменшували грудкування препарату та підвищували його плинність у виробництві капсульованих лікарських форм. А враховуючи значні електростатичні властивості

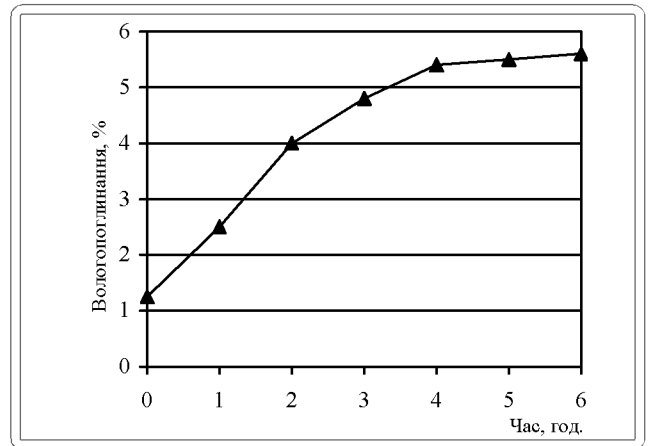


Рис. 2 Вологопоглинання дибамку при 90 % вологості повітря

субстанції, доцільно вводити допоміжні речовини, що знімають статичний заряд з поверхонь часток.

Як відомо, насипна густина після усадки кількісно характеризує здатність порошку до заповнення одиниці об'єму і залежать від питомої маси, дисперсності, форми і характеру поверхні часток препаратів. Плинність є комплексною характеристикою порошкової системи і залежить від об'ємних характеристик (насипної густини та насипної густини після усадки) і разом з ними впливає на рівномірність заповнення капсул.

Отримані дані вказують на необхідність підвищення плинності порошку. З цією метою в фармацевтичній промисловості використовують або метод грануляції, або введення допоміжних речовин.

При подрібненні дибамку збільшується сумарна контактна поверхня, а значить і сили зчеплення між частками порошку, в результаті чого значення плинності, яке відсутнє, буде ще погіршувати при технологічному процесі виробництва лікарської форми. Тому наступним етапом наших досліджень було встановлення розміру часток дибамку. Ступінь подрібнення вивчали ситовим методом. Розподіл за фракціями відбувався нерівномірно: найдрібніша фракція складала 9,89%, найбільша – 0,46%. За вимогою ДФУ розмір часток порошоків для внутрішнього застосування повинен бути 0,16 мм. Дана фракція при ситовому аналізі складала 63,66%. Тобто необхідним було проводити додаткове подрібнення субстанції. Результати ситового аналізу подрібненого дибамку наведені у таблиці 2.

Після подрібнення дибамку результати аналізу показують, що розмір більшості часток (близько 96%) знаходиться в межах від 0,2 до 0,09 мм. Ситовий аналіз дозволяє

Таблиця 1

Технологічні властивості дибамку

Параметри	Значення
Плинність, сек	не витікає
Кут природного укосу, град.	відсутній
Насипний об'єм до усадки, мл	17,48±0,02
Насипний об'єм після усадки, V ₁₀ , мл	15,26±0,02
Насипний об'єм після усадки, V ₅₀₀ , мл	12,94±0,02
Насипний об'єм після усадки, V ₁₂₅₀ , мл	11,42±0,02
Насипна густина до усадки, m/V ₀ , г/мл	0,858±0,17
Насипна густина після усадки, m/V ₅₀₀ , г/мл	1,16±0,17
Насипна густина після усадки, m/V ₁₂₅₀ , г/мл	1,31±0,17
Здатність до усадки, V ₁₀ -V ₅₀₀ , мл	2,32±0,10
Вологовміст, %	1,25±0,16
Вологопоглинання при 90 % відн. вол., %	5,60±0,63

Таблиця 2

Найменування компоненту	Розмір часток, мм				
	>0,5	>0,5 <0,315	>0,315 <0,2	>0,2 <0,09	<0,09
Дибамк до подрібнення	0,46	8,66	17,33	63,66	9,89
Дибамк після подрібнення	0,08	1,14	3,14	95,12	0,52



також визначити агрегуємість порошків (здатність до злипання). Метод був запропонований Карром. Тільки в ідеальному випадку, об'єм порошку може розглядатися як сума об'ємів часток, які могли бути описані математично, і вільного об'єму міжчасточкового простору. В реальних, навіть найпростіших випадках, частки порошку спонтанно агрегуються, їх поверхню та об'єм важко визначити, виникають структури, в яких діють капілярні явища.

Аналіз результатів вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей дибамку показав, що субстанція має незначні вологосорбційні властивості та відсутність плинності. Для підвищення плинності дибамку нами були використані допоміжні речовини з групи наповнювачів. Жодна з допоміжних речовин в досліджуваному інтервалі концентрацій не дозволила отримати капсули достатньої якості.

Таким чином, для поліпшення технологічних властивостей дибамку необхідно проводити попередню грануляцію капсульної маси.

ВИСНОВКИ

1. Вивчені кристалографічні характеристики дибамку, значення яких обумовлюють низьку сипкість субстанції.

2. Встановлений вологовміст дибамку, який складає 5,6% при 90% відносній вологості повітря.

3. Досліджені фізико-хімічні і фармако-технологічні властивості дибамку, що дозволяє прогнозувати склад та кількість допоміжних речовин для розробки високоякісних капсул.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белей Н.М., Грошовий Т.А. Вивчення впливу кількісних факторів на деякі властивості таблеток кальцію цитрату з лецитином // Вісник фармації.-2007.-№3.-С.30-34.
2. Борзунов Е.Е. Исследования в области физико-химической механики таблетирования лекарственных порошкообразных веществ: Автореф. дис. ... док. фарм. наук. 15.00.01. Львовский гос. мед. ин-т.-Львов.-1992.-41с.
3. Бочарова А.І., Штейнгарт М.В. Вплив технологічних властивостей компонентів при прямому пресуванні таблеток // Фармаком.-2003.-№4.-С.80-83.
4. Георгіяц В.А. Вивчення залежності протисудомної активності бензиламідів малонанілових кислот від параметрів їх молекулярної будови // Медична хімія.-2002.-Т.4, №4.-С.31-35
5. Георгіяц В.А. Кількісні співвідношення "структура-протисудомна активність" в ряду похідних малонових кислоти // Вісник фармації.-2003.-№4.-С.23.
6. Гладух Є.В., Пашнєв П.Д., Орловецька Н.Ф. Вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей альтану // Вісник фармації.-1999.-№2.-С.85-87.
7. Державна фармакопея України. 1-е видання.-Х.: Вид-во "РІРЕГ", 2001.-532с.
8. Создание твердых лекарственных форм // Метод. указания. Сахатов Э.С., Коканов А.А., Чуешов В.И. и др.- Ашхабад. ТОДНГМИ, 1992.-С.20-34.
9. Технология и стандартизация лекарств: Сборник науч. тр. / ГНЦЛС; Госкоммедбиопрот. – Харьков: ООО "Ригер", 1996.-777с.
10. Handbook of Pharmaceutical Excipients. The sixth edition / Edited by Ainley Wade and Paul J Weller. American Pharmaceutical Association, Washington // The Pharmaceutical Press, London, 2006.-651p.

Надійшла 05.02.2008р.

Н.А.Николайчук, Е.В.Гладух, А.И.Зайцев, А.С. Кухтенко

Изучение физико-химических и технологических свойств дибамка

Изучены физико-химические и технологические свойства дибамка. Исследована кинетика влагопоглощения субстанции при 90% относительной влажности.

Ключевые слова: дибамк, физико-химические, технологические свойства

N.O.Nikolaychuk, E.V.Gladukh, O.I.Zaitsev, A.S. Kukhtenko

Studying physical-chemical and technological properties of dibamk

Studied physical-chemical and technological properties of dibamk. Investigated kinetics moisture absorption of the substance with 90% relative moisture.

Key words: dibamk, physical-chemical and technological properties

Відомості про авторів:

Ніколайчук Н.О., здобувач кафедри промислової фармації та економіки НФаУ;

Гладух Є.В., д.фарм.н., професор кафедри промислової фармації та економіки НФаУ;

Зайцев О.І., д.фарм.н., професор, завідувач кафедри процесів та апаратів хіміко-фармацевтичного виробництва НФаУ;

Кухтенко О.С., к.фарм.н., асистент кафедри промислової фармації та економіки НФаУ.

Адреса для листування:

Гладух Євгеній Володимирович, 61013, м.Харків, вул.Шевченко, 22. Тел.: (8057) 757-55-49