



О.А. Євтіфєєва, Л.П. Савченко, В.А. Георгіянц, К.Л. Косяченко

Оцінка якості виготовлення дозованих складних порошків в аптечних умовах

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: екстемпоральна рецептура, складні порошки, димедрол, процес змішування.

Ключевые слова: экстемпоральная рецептура, сложные порошки, димедрол, процесс смешивания.

Key words: extemporal compounding, complex powders, dimedrolum, mixing process.

Вивчено якості аптечного виготовлення дозованих складних порошків на основі димедролу, у відповідності до вимог статті 2.9.40 ДФУ. Визначено вплив форми та розміру частинок обраних субстанцій на технологічні характеристики порошкової маси, процес змішування та однорідність дозованих одиниць. Оцінку ступеня подрібнення в умовах аптеки проведено за результатами кристаллографії не подрібнених та подрібнених субстанцій. Отримані результати довели можливість якісного виготовлення досліджуваних порошків в аптечних умовах.

Изучены качества аптечного изготовления дозированных сложных порошков на основе димедрола, в соответствии с требованиями статьи 2.9.40 ГФУ. Определено влияние формы и размера частиц выбранных субстанций на технологические характеристики порошковой массы, процесс смешивания и однородность дозированных единиц. Оценка степени измельчения в аптечных условиях проведена по результатам кристаллографии неизмельченных и измельченных субстанций. Полученные результаты доказали возможность качественного приготовления исследованных порошков в аптечных условиях.

The analysis of the quality of the complex powders on the base of dimedrolum wich are compounded in the conditions of pharmacy is conducted in accordance with the requirements of the article 2.9.40 of the State Pharmacopoeia of Ukraine. Influence of substances particles size and their shape on the technological characteristics of powder mass, process of mixing and uniformity of dosage units was certained. The estimation of degree of grinding in the conditions of pharmacy is conducted on the base of the results of the crystallography of the grinded and nonground substances. Received results proved the possibility of quality compounding of investigated powders in pharmacy conditions.

За даними літератури [3], раніше порошкоподібні лікарські форми становили близько третини всієї рецептури. На сьогодні серед прописів екстемпоральної рецептури залишилися лише вітамінні суміші, порошки для дітей раннього віку (антигістамінні з мікроелементами, присипки, протисудомні порошки) та порошки для приготування розчинів для зовнішнього застосування [4]. І хоча їх частка в загальному обсязі екстемпоральних ліків є незначною, вони незамінні в лікуванні дітей та людей похилого віку, дозволяють здійснити оптимальний вибір дози для окремого пацієнта.

Раніше нами було проведено дослідження залежності якості виготовлення простих порошків в аптечних умовах від фізико-хімічних властивостей порошкової маси. Наступним етапом оцінки якості виготовлення порошків за індивідуальними прописами став аналіз багатоконпонентних порошків. У якості об'єкта дослідження обрано двокомпонентний порошок за прописом:

Rp.: Dimedroli 0,05
Sacchari 0,1
D. S.

Rp.: Dimedroli 0,05
Glucosae 0,1
D. S.

Обрані порошки часто зустрічаються в аптечній практиці для лікування алергічних захворювань. Основними операціями при виготовленні складних порошків є стадії подрібнення та змішування [6,7], від ретельності виконання яких залежить точність дозування діючих компонентів препарату.

Мета роботи

Перевірка якості обраних порошків за вимогами статті 2.9.40 ДФУ «Однорідність дозованих одиниць» [2] та оцінка впливу технологічних властивостей субстанцій: димедролу, цукру та глюкози на однорідність їх дозування.

Нормативна документація (ДФУ, НТД) на субстанції в основному не містить вимог до їх технологічних параметрів, зокрема, до розміру частинок. Тобто, субстанції різних виробників та різних партій можуть суттєво відрізнятися за своїми фізико-хімічними і технологічними характеристиками: насипний об'єм, насипна густина, питома площа поверхні та плинність матеріалу. Фармако-технологічні властивості порошку зазвичай залежать від розміру частинок, їх форми та розподілу за фракціями. Серед різноманітних форм кристалів розрізняють палички, голки, призми, плоскі та об'ємні пластини, деякі порошки можуть містити кристали різних форм та їх фрагменти. Сферичні частинки мають гіршу плинність, ніж, наприклад, голчаті або пластинчаті. Від форми частинок залежить і насипна густина лікарських речовин. Так, наприклад, для порошків з кристалами сферичної форми густина після усадки буде більшою, ніж для порошків з кристалами голчатої форми. Останнім часом кристаллографічні дослідження покладено в основу фармацевтичної розробки різних лікарських форм [8]. Тому доцільно було вивчити форму та розмір частинок обраних субстанцій та провести оцінку ступеня їх подрібнення за допомогою аптечної ступки за результатами кристаллографії.

Також важливо було дослідити інші фізико-хімічні властивості порошкової маси кожної окремої субстанції та їх суміші, оскільки від них залежить якість змішування та дозування. Насипний об'єм характеризує ступінь розпиленості лікарських речовин (чим він більше, тим більше речовина схильна до розпилення). Плинність порошкової маси здійснює вплив як на змішування субстанцій між собою, так і на відокремлення їх одна від одної.

Експериментальна частина

Для роботи застосовували мірний посуд класу А, реактиви, які відповідають вимогам ДФУ [1], аналітичні ваги АВ 204 S/A METTLER TOLEDO. Для проведення кристалографії використовували мікроскоп Krüss MBL 2100 (Німеччина) з окуляр-мікрометром. Вивчення технологічних характеристик проводили на віброприладі ВП12А МЗТО (вимірювання плинності) та приладі для визначення насипного об'єму Pharma test PT-TD 1.

Для проведення експерименту на базі двох аптек Черкаської області було виготовлено порошки диме-

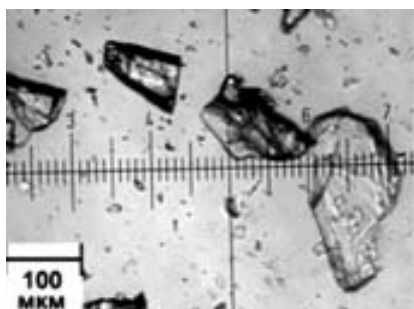
дролу з цукром та димедролу з глюкозою №100 за основними принципами аптечної технології [6,7]. Для аналізу було відібрано із кожної фасовки порошків за вимогами статті 2.9.40 ДФУ [2] 10 одиниць за принципом кожний десятий порошок та взяті вихідні субстанції у кількості, необхідній для дослідження технологічних характеристик.

Методика кількісного визначення димедролу (при дослідженні однорідності дозування порошків): наважку цілого порошку розчиняють у 3 мл води, додають 10 мл 96% спирту, нейтралізованого за фенолфталеїном і титрують 0,02 М розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення водного шару. 1 мл 0,02 М розчину натрію гідроксиду відповідає 5,836 мг димедролу.

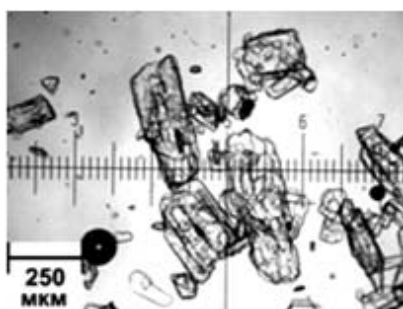
Результати та їх обговорення

На рис. 1 – результати кристалографії не подрібнених субстанцій, на рис. 2 – результати кристалографії після подрібнення субстанцій в аптечній ступці.

В таблиці 1 наведено отримані дані розмірів частинок до та після подрібнення.



Димедрол

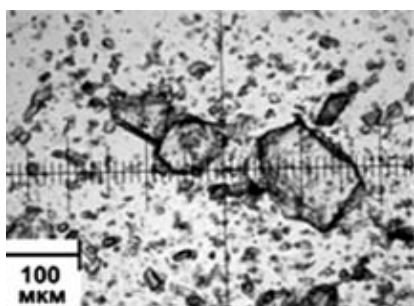


Глюкоза

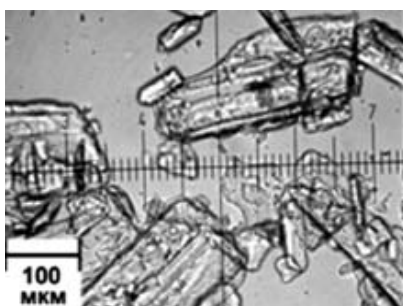


Цукор

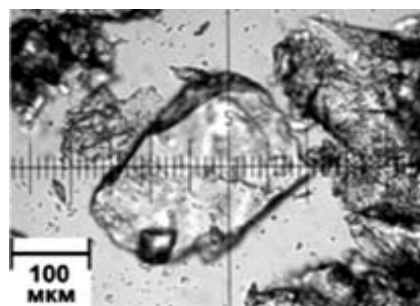
Рис. 1. Кристалографія не подрібнених субстанцій.



Димедрол



Глюкоза



Цукор

Рис. 2. Кристалографія подрібнених субстанцій.

Таблиця 1

Розміри кристалів досліджуваних субстанцій

Назва порошку	Розміри кристалів вихідних субстанцій, мкм	Розміри кристалів після подрібнення у ступці, мкм
Димедрол	від 95×58 до 213×113	від 8×2 до 149×96
Глюкоза	від 147×92 до 559×191	від 63×24 до 266×121
Цукор	від 1226×953 до 1453×1250	від 148×60 до 277×181

Як видно з експериментальних досліджень, димедрол до подрібнення представляє собою об'ємні кристали у вигляді різноосних багатогранників, цукор існує у вигляді кубічних кристалів, для глюкози характерні об'ємні пластинчаті кристали. Розмір кристалів цукру до подрібнення значно перевищує розміри кристалів димедролу та глюкози. Після подрібнення димедрол характеризується об'ємними частинками сферичної форми з включенням різноосних багатогранників. Цукор після подрібнення характеризується різноосними кристалами з шорсткою поверхнею. Глюкоза має плоскі та об'ємні пластинчаті кристали. Розміри кристалів вихідних субстанцій димедролу та глюкози ближчі, ніж розміри кристалів димедролу та цукру. Після подрібнення субстанцій у ступці розкид між розмірами кристалів скорочується. Отримані розміри кристалів субстанцій свідчать про можливе недостатнє їх подрібнення, оскільки наведені дані показують наявність як менших, так і більших частинок у порошковій масі, особливо це стосується димедролу, тому для рівномірного розподілу діючої речовини у наповнювачах необхідним є ретельне загирання та перемішування порошкової суміші після загирання пор ступки.

Визначення фармако-технологічних характеристик порошкової маси димедролу, глюкози, цукру та їх суміші проводили за методиками ДФУ [1]. Отримані дані наведено в таблиці 2.

При проведенні експерименту встановлено, що цукор та димедрол мають дуже хорошу плинність, а глюкоза плинності не має. Це явище пояснюється підвищеною вологістю матеріалу, яка здійснює значний вплив на плинність глюкози. Плинність димедролу є дещо нижчою, ніж плинність цукру, що пояснюється меншим розміром частинок порошкової маси за рахунок збільшення площі їх контакту. Глюкоза має значно більший насипний об'єм та здатність до усадки, ніж димедрол та цукор. Об'єм після усадки всіх субстанцій близький. Насипна густина глюкози менша, ніж димедролу та цукру. Густина після усадки всіх субстанцій майже однакова. При дослідженні фармако-технологічних параметрів суміші речовин отримані середні результати всіх показників у порівнянні

з чистими субстанціями.

Подальшим етапом дослідження стало вивчення однорідності дозування порошків. Для оцінки однорідності дозування складних порошків за вимогами ДФУ використовується метод прямого визначення. Він заснований на кількісному визначенні вмісту діючої речовини в кожній із відібраних для аналізу дозованих одиниць. У вибраних для дослідження порошках діючою речовиною є димедрол. Далі проводили визначення вмісту димедролу методом алкаліметрії у відібраних порошках.

За отриманими даними для кожної серії фасовки було розраховане приймальне число, відносне стандартне відхилення та його критерій за вимогами статті 2.9.40 ДФУ [2]. Отримані результати кількісного вмісту димедролу у кожній дозованій одиниці та критерій відповідності вимогам статті 2.9.40 ДФУ наведено у таблиці 3.

Результати розрахунків приймального числа та відносного стандартного відхилення за вимогами статті 2.9.40 ДФУ [2] довели можливість якісного виготовлення досліджуваних порошків в аптечних умовах. Не відповідають вимогам ДФУ лише порошки димедролу з цукром, виготовлені в аптеці №2 ($AV > 15,00\%$ і відносне стандартне відхилення перевищує свій критерій). Розраховане середнє значення кількісного вмісту димедролу у цих порошках значно відхиляється від прописаного.

Отримані значення показують, що більш однорідними та точними в дозуванні є порошки димедролу з глюкозою. Нижчі значення відносного стандартного відхилення свідчать про те, що в цих порошках спостерігається менше відхилення вмісту димедролу у кожній дозованій одиниці від його середнього вмісту. Із аналізу фізико-хімічних властивостей порошкової маси видно, що димедрол, цукор та глюкоза мають близькі насипний об'єм та насипну густина. Фармако-технологічні властивості суміші субстанцій відрізняються від властивостей вихідних речовин. Розмір не подрібнених кристалів цукру значно перевищує розміри кристалів димедролу (в порівнянні з глюкозою), що і може виступати причиною не відповідності однорідності дозування порошків, виготовлених в аптеці №2 вимогам ДФУ. Отримані дані

Таблиця 2

Результати вивчення фізико-хімічних властивостей порошкової маси

Назва порошку	насипний об'єм (мл)	об'єм після усадки (мл)	здатність до усадки (мл)	насипна густина (г/мл)	густина після усадки (г/мл)	плинність (с)	кут природного нахилу
Димедрол	165,10	140,10	10,00	0,61	0,71	19,92	25
Глюкоза	222,40	136,50	50,54	0,45	0,73	-	45
Цукор	174,80	144,80	2,00	0,57	0,69	13,97	30
Суміш (димедрол з глюкозою)	180,70	140,50	30,35	0,50	0,72	100,50	45
Суміш (димедрол з цукром)	155,90	130,60	7,00	0,59	0,70	17,15	25

Результати дослідження однорідності дозування порошків димедролу

Димедрол з цукром		Димедрол з глюкозою	
Аптека № 1	Аптека № 2	Аптека № 1	Аптека № 2
Кількісний вміст димедролу у кожній одиниці			
0,05028	0,04296	0,04839	0,05073
0,04803	0,04644	0,05225	0,05111
0,05032	0,04514	0,04912	0,05259
0,04809	0,04452	0,04679	0,05310
0,05198	0,04188	0,04795	0,04799
0,04932	0,04343	0,04909	0,04953
0,05008	0,04725	0,04831	0,04920
0,05268	0,04644	0,05232	0,05160
0,05252	0,04184	0,05175	0,04952
0,04456	0,04632	0,05027	0,04813
Середнє значення			
0,04979	0,04462	0,04962	0,05035
Приймальне число, AV			
11,84	18,87	9,29	8,47
Відносне стандартне відхилення, RSD			
4,95	4,85	3,90	3,51
Критерій відносного стандартного відхилення, S			
6,25	2,39	6,25	6,25

розмірів подрібнених частинок димедролу свідчать про недостатнє їх подрібнення, що також може бути однією із причин нерівномірного розподілу діючої речовини. Тому при приготуванні складних порошків, до складу яких входять речовини, розмір частинок яких значно відрізняється, дуже важливим є не тільки достатнє змішування складових частин, а і ретельне подрібнення кожної речовини для отримання однорідної порошкової маси. При цьому важливим є правильний вибір номера ступки та дотримання необхідного часу подрібнення. Особливо важливим є достатнє подрібнення речовин при невеликій прописаній їх кількості.

Висновки

Проведено оцінку якості двокомпонентних порошків з димедролом аптечного виготовлення за вимогами статті 2.9.40 ДФУ. Визначено, що фізико-хімічні властивості, зокрема, форма частинок порошкової маси, впливають на однорідність змішування компонентів препарату.

На основі отриманих даних зроблено висновок, що в умовах аптеки можливе якісне виготовлення досліджуваних порошків за умови достатнього подрібнення димедролу та цукру.

Далі планується дослідити однорідність дозування інших складних порошків аптечного виготовлення з компонентами, які мають інші фармако-технологічні властивості.

Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.
3. Москаленко В. М. / До питання виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки // Фармацевтичний журнал. – 2004. – № 5. – С.38-39.
4. Парновський Б.Л. Чи потрібна класична аптека в Україні? / Б. Л. Парновський, Г. Ю. Яцкова, О. М. Заліська, Г. В. Крамаренко // Фармацевт-Практик. – 2005. – № 1. – С. 53-55.
5. Селіхова Л.М. Чи варто реанімувати екстемпоральну рецептуру? // Фармацевтичний журнал. – 2004. – № 5. – С.50-52.
6. Тихонов А.И. Технология лекарств: Учеб. для фармац. вузов и фак. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярних: Пер. с укр. / Под ред. А. И. Тихонова. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2002. – 704 с.: 139 ил.
7. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек / За ред. проф. О.І.Тихонова, проф. Т.Г.Ярних. – К.: МОЗ України, 2005. – 98с.
8. Developing solid oral dosage forms. Pharmaceutical theory and practice. Exclucive editors: Yihong Qiu, Yisheng Chen, Geoff G. Z. Zhang. Associate editors: Lirong Liu, William R. Porter. – 2007. – P. 163-186.

Відомості про авторів:

Світфієєва О.А., доцент каф. якості, стандартизації та сертифікації ліків ІПКСФ, НФаУ.
Савченко Л.П., аспірант каф. фармацевтичної хімії, НФаУ. Георгіянц В.А., зав. каф. фармацевтичної хімії, НФаУ.
Косяченко К.Л., доцент каф. якості, стандартизації та сертифікації ліків ІПКСФ, НФаУ.

Адреса для листування:

Світфієєва Ольга Анатоліївна, 61128, м. Харків, пр. 50-річчя СРСР, буд. 20, кв. 140.
Тел.: (057) 731-92-76, 050-976-48-36. E-mail: kssl.evt@mail.ru