

ВИРОБНИЦТВО, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ

УДК 615.453.62 / 615.07

К. С. БУРДАК¹, Т. Г. ЯРНИХ², д-р фарм. наук, проф.,

І. Б. ЯНЧУК¹, канд. фіз.-мат. наук, Г. І. БОРЩЕВСЬКИЙ¹, канд. фарм. наук

¹ ПАТ «Фармак», м. Київ

² Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ВИКОРИСТАННЯ ТЕРМІЧНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ У РАЗІ ВИБОРУ ОПТИМАЛЬНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ СУБСТАНЦІЇ АДЕМЕТІОНІН 1,4-БУТАНДИСУЛЬФОНАТУ

Ключові слова: таблетки, адеметіонін, термогравіметричний аналіз, сканувальна калориметрія

Використання сучасних методів аналізу дає змогу здійснювати комплексний підбір оптимальних умов виробництва твердих лікарських засобів, які безпосередньо залежать від фізико-хімічних властивостей діючої речовини, її кількості у складі таблетки, стійкості до впливу факторів зовнішнього середовища тощо.

Тверді лікарські засоби, які у своєму складі мають чутливі до вологи субстанції, потребують забезпечення спеціальних умов для отримання препарату належної якості. Таких умов досягають у разі використання різноманітних технологічних прийомів не лише на етапі одержання таблетки, а й у процесі її контролю.

Оскільки, як зазначалося раніше, субстанція адеметіонін 1,4-бутандисульфонату – вологочутлива, то контроль відносної вологості та температури на всіх етапах виробництва – від зважування та просіювання компонентів до отримання таблеток – невід’ємна складова процесу виготовлення препарату [1].

Окрім того, експериментальним шляхом було встановлено, що таблетки-ядра слід одержувати за допомогою прямого пресування. Цей метод дає змогу значно скоротити час технологічного циклу за рахунок скасування низки операцій і стадій, як наслідок, – зменшує тривалість перебування маси для таблетування на повітрі, зменшує виробничі площі, знижує енерго- і трудовитрати, дає можливість отримати таблетки з волого-, термолабільних та несумісних речовин тощо [2].

Під час розроблення таблеток на основі субстанції адеметіонін 1,4-бутандіонсульфонату виникли труднощі з одержанням стабільного продукту, оскільки субстанція є гігроскопічною та її кількість у таблетці становить майже 90% від маси ядра таблетки [3].

Метою нашої роботи було підібрати такі умови, які б забезпечували збереженість фізико-хімічних властивостей субстанції в процесі виробництва та дали змогу одержати якісний препарат. У процесі проведення досліджень перед нами виникли такі завдання:

- 1) визначити, які саме умови є ключовими в процесі одержання таблеток та забезпечити їх дотримання;
- 2) здійснити аналіз зразків за допомогою термічних методів аналізу та співставити їх з препаратом порівняння.

Матеріали та методи дослідження

Зважаючи на особливості субстанції, таблетмасу одержували за допомогою сухого змішування, контролюючи рівень відносної вологості в діапазоні від 15 до 50% та за температури 15–25 °С.

Було виготовлено модельні суміші за таких умов: вологість 15%, 20%, 30%, 40%

та 50%, температура – від 15 °С до 25 °С з інтервалом 5 °С. Одержані таблетки досліджували за допомогою диференційної сканувальної калориметрії (ДСК) (прилад Q2000 TA Instruments, США), що реєструє тепловий потік, який характеризує фазові переходи в речовині в результаті зміни температури [4, 5], термогравіметричного аналізу (прилад TGAQ500 TA Instruments, США), який дає змогу вивчити термічну стабільність препарату в широкому діапазоні температур [6], вагового методу визначення вологості (воломір Shimadzu moisture balance МОС-120Н, Японія).

Результати порівнювали з даними, одержаними під час вивчення препарату порівняння Гептрал (Abbott SpA, Італія).

Результати дослідження та обговорення

Оскільки кількість води в препараті відіграє ключову роль у збереженні фармацевтичних властивостей препарату та його стабільності, було виконано визначення кількості води за різних технологічних умов одержання таблеток. Оскільки кількість води у досліджуваних зразках за заданої вологості та у разі зміни температурного режиму практично не змінювалася, тому нижче наведено результати, одержані за різної вологості (таблиця).

Т а б л и ц я

Порівняльна характеристика вмісту води в досліджуваних препаратах залежно від вологості середовища

№ зразка	Вологість середовища	Вологість у досліджуваному зразку	Вологість препарату порівняння Гептрал
Зразок № 1	15%	4,2%	Не вище 5%
Зразок № 2	20%	4,5%	
Зразок № 3	30%	5,0%	
Зразок № 4	40%	5,7%	
Зразок № 5	50%	6,5%	

Із зменшенням вологості середовища зменшується вологість у досліджуваних зразках. До препарату порівняння наближені результати зразків № 1 і № 2. Ці результати не дають відповіді на запитання, як впливає кількість води на стабільність препарату. Тому було виконано термічний розклад препаратів в атмосфері азоту в діапазоні температур 20–600 °С.

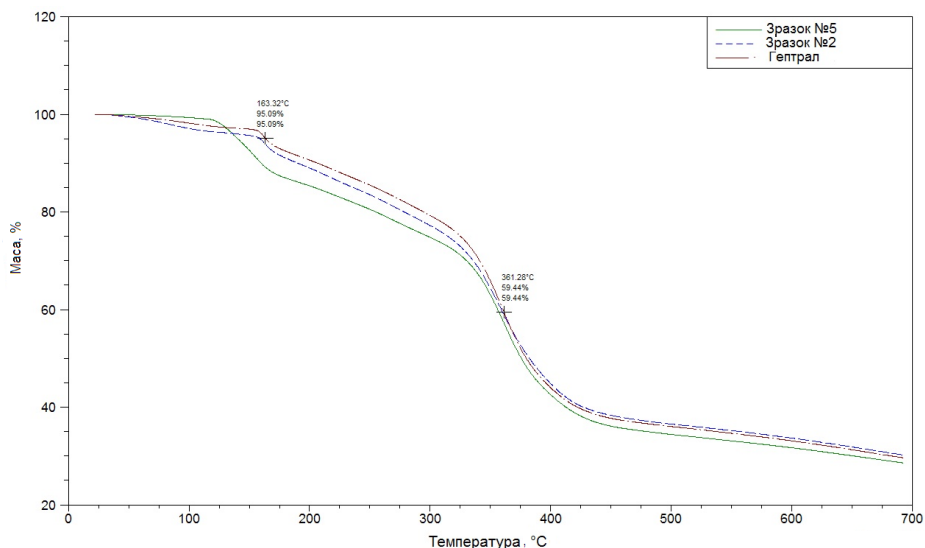


Рис. 1. Термограми препарату порівняння та адеметіоніну (зразок № 5 та № 2)

На рис. 1 подано термограми препаратів, на яких зафіксовано два піки втрати маси зразків під час нагрівання: перший – за 163,32 °С, другий – за 361,28 °С. Пік 1 пов’язаний із водою, що хімічно сорбована лікарським засобом, а пік 2 пов’язаний з активною речовиною препарату на основі субстанції адеметіонін 1,4-бутандисульфонату.

З рис. 1 випливає, що кількість води в препараті № 5 більше, ніж у зразку № 2 (пік 1), а термограма зразка № 2 співпадає з термограмою препарату порівняння Гептрал. Варто зауважити, що термограми зразків № 1 та № 2 також співпадають.

Метод ДСК було використано для порівняння процесів плавлення–кристалізації одержаних зразків препаратів. Результати наведено на рис. 2.

Під час нагрівання всіх досліджених зразків препаратів відбувається процес перекристалізації з виділенням теплоти та плавлення з поглинанням теплоти.

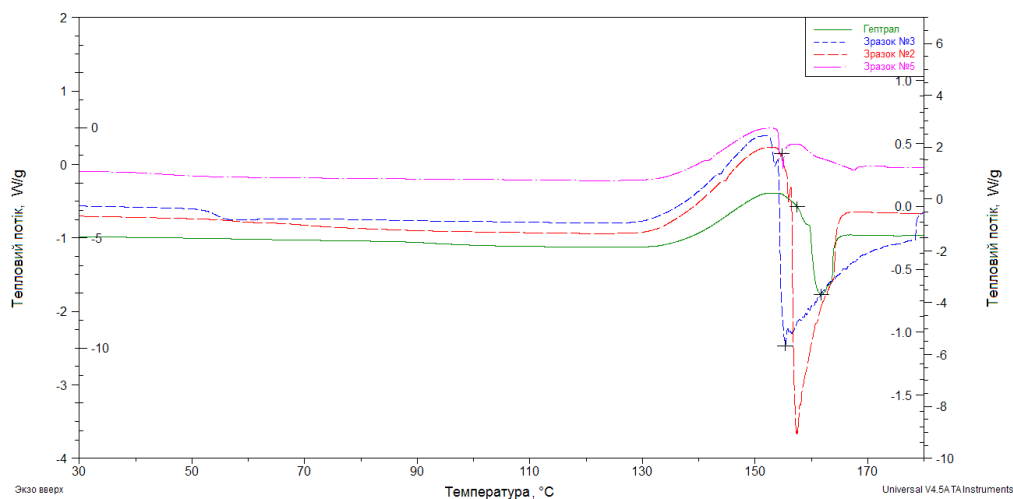


Рис. 2. Криві плавлення–кристалізації препарату порівняння та зразків № 2, № 3 та № 5

З рис. 2 випливає, що Гептрал плавиться за температури +162 °С. Тоді як зразок № 5 плавиться за температури +155 °С, зразок № 3 – за +156 °С, а зразок № 2 – за +158 °С. Найбільш схожа поведінка фазових переходів препарату порівняння із зразком № 2. Поведінка зразка № 2 та № 1 ідентична.

У результаті наших досліджень було встановлено, що зразки № 1 та № 2 максимально наближені за своїми термодинамічними властивостями до препарату порівняння Гептрал. Проте досягнення відносної вологості середовища 15% потребує значних витрат порівняно із досягненням значень 20%. Тому у разі серійного виробництва достатньо створювати такі умови виробництва: відносна вологість повітря не вище 20%, температура – $+20,0 \pm 2,0$ °С. Перспективними дослідженнями є вивчення структурної досконалості препарату спектральними методами.

Висновки

1. Встановлено, що оптимальна технологія виробництва таблеток на основі адеметіонін 1,4-бутандисульфонату – сухе змішування та наступне пряме пресування.

2. Доведено, що оптимальними умовами одержання препарату є відносна вологість повітря 20% та температура $+20,0 \pm 2,0$ °С.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Гаврилов А. С.* Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. Учебник. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 624 с.
2. *Дмитрієвський Д. І., Богуславська Л. І., Хохлова Л. М. та ін.* Технологія лікарських препаратів промислового виробництва. – Вінниця: Нова книга, 2010. – 280 с.
3. *Кучерявий Ю. А., Морозов С. В.* Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения. Уч. пособие для врачей. – М.: Форте Принт, 2012. – 36 с.
4. *Demarest S.* Differential Scanning Calorimetry in the Biopharmaceutical Sciences / Biophysical Characterization of Proteins in Developing Biopharmaceuticals (Chapter 11). – 2015. – 287 p.
5. *Bharvada E., Shah V., Misra M.* Exploring mixing uniformity of a pharmaceutical blend in a high shear mixture granulator using enthalpy values obtained from DSC // Powder Technol. – 2015. – P. 103–111.
6. *Ford J., Willson R.* Thermal analysis and calorimetry of pharmaceuticals / Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry (Chapter 11). – 2009. – 923 p.

Надійшла до редакції 02. 10. 2015.

Е. С. Бурдак¹, Т. Г. Ярних², І. В. Янчук¹, Г. І. Борщевський¹

¹ ПАО «Фармак», г. Киев

² Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕРМИЧЕСКОГО МЕТОДА АНАЛИЗА ПРИ ВЫБОРЕ ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ СУБСТАНЦИИ АДЕМЕТИОНИН 1,4-БУТАНДИСУЛЬФОНАТА

Ключевые слова: таблетки, адеметионин, термогравиметрический анализ, сканирующая калориметрия

АННОТАЦИЯ

При разработке таблеток на основе субстанции адеметионин 1,4-бутандионсульфоната возникают трудности с получением стабильного продукта, поскольку субстанция является гигроскопичной, а ее количество в таблетке составляет 90% от массы ядра.

Целью нашей работы был выбор таких условий, которые обеспечивали бы сохранность физико-химических свойств субстанции в процессе производства и позволили бы получить качественный препарат.

Таблеточную массу получали сухим смешиванием, контролируя уровень относительной влажности в диапазоне от 15 до 50% и температуры от 15 до 25 °С. Исследования проводили с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии и весового метода определения влажности. Результаты сравнивались с данными, полученными при изучении препарата сравнения Гептрал (Abbott SpA, Италия).

В результате проведенных исследований было установлено, что исследуемые образцы № 1 и № 2 максимально приближены по своим термодинамическим свойствам к препарату сравнения. Однако достижение относительной влажности 15% требует значительных затрат по сравнению с достижением значения 20%. Таким образом, в случае серийного производства достаточно создавать такие условия: относительная влажность воздуха не выше 20%, температура – +20,0±2,0 °С.

K. S. Burdak¹, T. G. Yarnyh², I. V. Yanchuk¹, G. I. Borschevskiy¹

¹ JSC «Farmak», Kyiv

² National University of Pharmacy, Kharkiv

USING THE THERMAL METHODS OF ANALYSIS IN SELECTING THE OPTIMAL PRODUCTION TECHNIQUES FOR TABLETS BASED ON ADEMETIONINE 1,4-BUTANEDISULFONATE SUBSTANCE

Key words: pills, ademetonine, thermal gravimetric analysis, scanning calorimetry

ABSTRACT

When developing tablets on the base of ademetonine 1,4-butandionsulfonat substance it is difficult to obtain a stable product, as substance is hygroscopic, and its quantity in the tablet is 90% by weight of the core.

The aim of our work was the choice of conditions which would assure the safety of physical and chemical properties of the substance in the production process and allowed to get quality product.

Tablet mass was prepared by dry mixing, controlling the relative humidity in the range from 15 to 50% and a temperature from 15 to 25 °C. Studies were carried out by differential scanning calorimetry and the method for determining the weight of moisture. The results were compared with those obtained in studies for comparing drug Geptral (Abbott SpA, Italy).

As a result of studies was found that study samples number 1 and number 2 are as close as possible to their thermodynamic properties to the comparing drug. However, achieving a relative humidity of 15% is costly compared with values reaching 20%. Thus in the case of serial production is sufficient to create the following conditions: relative humidity not above 20%, the temperature +20,0±2,0 °C.

Електронна адреса для листування з авторами: K.Burdak@farmak.ua