

УДК 615.454.2:615.32:001.891

ОБГРУНТУВАННЯ ТЕМПЕРАТУРНОГО РЕЖИМУ ВИГОТОВЛЕННЯ СУПОЗИТОРІЇВ З ГЛІФАЗИНОМ

Дмитрієвський Д.І., Куцанян А.С., Гербіна Н.А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, n.kondratuk@mail.ru

Досліджено реологічні властивості супозиторіїв з гліфазином 0,1 г та поліетиленоксидної основи в інтервалі температур 45-60°C. Показано, що реологічні показники досліджуваних систем залежать від швидкості зсуву, температури та часу перемішування. Перемішування супозиторної маси з частотою обертання мішалки 0,9 с⁻¹ протягом 30-60 хв при температурі 55 °С забезпечує одержання супозиторіїв належної якості. Оптимальною температурою їх розливання у форми є 52-53°C.

Ключові слова: супозиторії, цукровий діабет, гліфазин, технологія, температура, реологія.

Одним з критичних факторів у технології супозиторіїв, що виготовляються методом виливання і який підлягає строгому контролю в процесі їх виробництва є температура. Це пов'язано з тим, що плавлення супозиторної основи є обов'язковим елементом одержання гомогенної маси і фактором, який забезпечує однорідність дозування супозиторіїв. Тому для кожного конкретного складу супозиторіїв потрібно обгрунтувати температурний режим виготовлення супозиторної маси та її розливання [1]. Верхня межа цієї температури повинна бути нижчою від температури розкладання самого чутливого (до температури) інгредієнта, а нижня – вищою від температури твердіння супозиторної маси при якій вона ще рухається (розливається), але в ній вже відбувається структурування, що характеризується переходом від ньютонівського типу течії системи до неньютонівського типу. Це дуже важливо, оскільки у такій системі вже не буде відбуватися седиментація твердої фази, тобто інгредієнтів які знаходяться у суспендованому стані і при такій температурі заповнення супозиторних форм (чарунок) буде найбільш повним і не приведе до утворення лійкоподібних стрижнів (пустот) при охолодженні [2,3].

Для визначення верхньої границі нагрівання супозиторної маси останнім часом застосовується метод термогравіметричного дослідження [4,5] при якому вивчається вплив температури на фазові переходи у тій чи іншій речовині, або лікарській системі, в результаті чого фіксується температура при якій починається розкладання одного з компонентів лікарської системи. Ця температура і буде верхньою межею до якої можливе нагрівання даної системи (супозиторної маси). Нижня температурна межа супозиторної маси може бути визначена за допомогою дослідження «реологічної поведінки»

даної системи при різних температурах. Це буде температура при якій починається структуризація системи, що може бути зафіксовано по зростанню структурної в'язкості маси або збільшенню напруги зсуву [6,7]. Як правило, цей температурний «коридор» для більшості супозиторних мас лежить в інтервалі 2-3 °С, що повинно контролюватись при виробництві супозиторіїв. Нами [8,9] для лікування діабету 2 типу запропоновані супозиторії, активною речовиною яких являється комплексний препарат «гліфазин», одержаний з трави квасолі звичайної. Основою у даних супозиторіях слугує сплав поліетиленоксидів 1500 і 400 у співвідношенні 95:5.

Мета даної роботи – дослідження впливу температури на структурно-механічні властивості запропонованого складу супозиторіїв для наступного обгрунтування технології їх виробництва.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були супозиторії з гліфазином 0,1 г та поліетиленоксидна основа на якій вони виготовлені. Дослідження структурно-механічних (реологічних) властивостей супозиторної основи та супозиторної маси проводили на ротаційному віскозиметрі «Реотест-2» (Німеччина) із коаксіальними циліндрами за методикою Державної фармакопеї України (2.2.10) [10]. Реологічну поведінку систем визначили при різних температурах в інтервалі від 45 °С до 60 °С, у якому супозиторна основа та супозиторна маса знаходяться у рухливому стані.

Визначення стійкості до руйнування, температури тверднення та часу розчинення супозиторіїв з гліфазином проводили за методикою ДФУ [10,11].

Визначення однорідності супозиторної маси з гліфазином в інтервалі досліджуваних температур проводили в термостатованій ємкості при перемішуванні мішалкою з частотою обертання 0,9 с⁻¹ протягом 60 хв. Проби супозиторної маси для аналізу відбирали через 5 хв. із верхнього та нижнього шарів ємкості.

Визначення кількісного вмісту гліфазину у відібраних зразках супозиторної маси проводили методом УФ-спектрофотометрії при 271 нм з використанням стандартного зразка онозіда [12].

Результати та обговорення

Дослідження залежності структурної в'язкості супозиторної маси з гліфазином від градієнта швидкості зсуву при різних температурах (від 45°C до 60°C) показало, що в'язкість супозиторної маси зменшується із зростанням градієнта швидкості зсуву (рис.1).

Як видно з рисунка 1, структурна в'язкість досліджуваної супозиторної маси при температурі 45°C у діапазоні градієнта швидкості зсуву від 0,5 с⁻¹ до 27,3 с⁻¹ зменшується в 1,62 рази, а в діапазоні градієнта швидкості зсуву від 27,3 с⁻¹ до 40,5 с⁻¹ – в 1,05 раз.

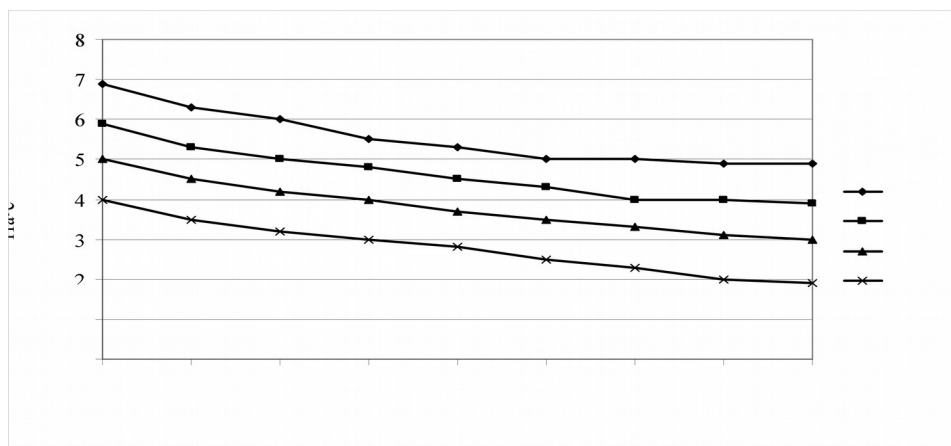


Рис. 1. Залежність структурної в'язкості супозиторної маси з гліфазином від швидкості зсуву

Майже аналогічна залежність спостерігається і за інших температур, що пов'язано з подібним типом течії маси, що досліджується.

Вивчення залежності структурної в'язкості супозиторної маси з гліфазином від температури показало, що при підвищенні температури від 45°C до 60°C значення структурної в'язкості при градієнті швидкості зсуву $27,3 \text{ c}^{-1}$ зменшується майже в 16 раз (рис.2). У цьому діапазоні температур система від густого малорухливого гелю переходить у стан рідкого каламутного (за рахунок суспензії гліфазину)

гелю. Дослідження структурної в'язкості поліетиленоксидної основи у даному інтервалі температур при градієнті швидкості зсуву $27,3 \text{ c}^{-1}$ показало, що структурна в'язкість зменшується майже в 10 раз. При цьому, при початковій температурі вимірювання (45°C) структурна в'язкість супозиторної маси значно відрізняється від структурної в'язкості основи, а при максимальній температурі вимірювання (60°C) – наближається до структурної в'язкості основи, що свідчить про значний вплив діючої речовини (гліфазин) на реологічні параметри досліджуваної системи.

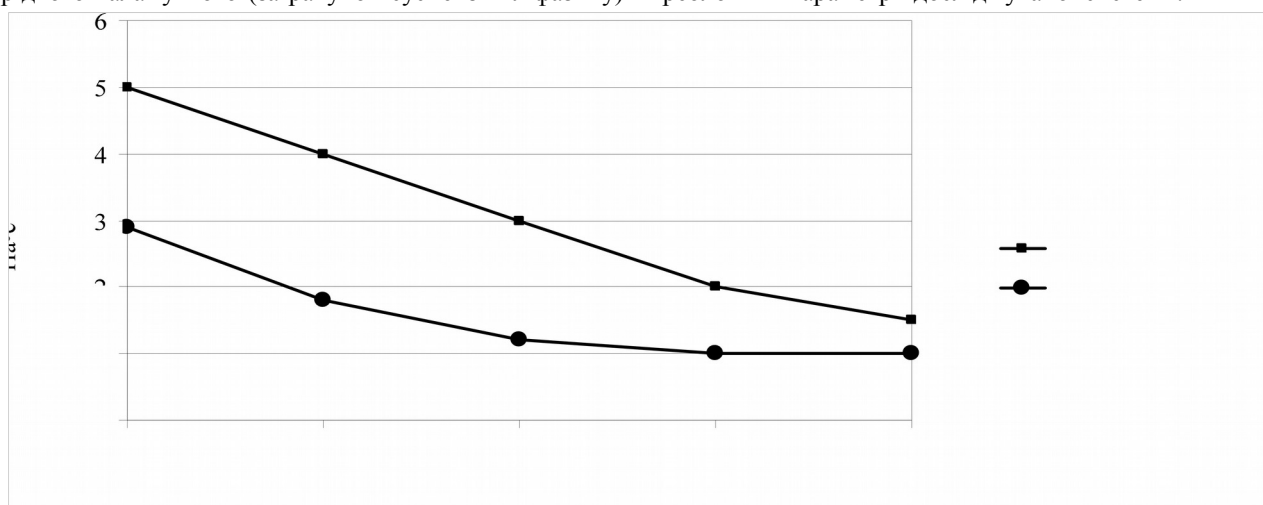


Рис. 2. Вплив температури на структурну в'язкість ПЕО основи та супозиторної маси з гліфазином

Як видно із реограм наведених на рис.3, супозиторна маса з гліфазином у досліджуваному діапазоні температур має псевдопластичний тип течії. Наявність петель гістерезису свідчить про те, що дана дисперсна система має тиксотропні властивості. При цьому підвищення температури приводить до зменшення площі петлі гістерезису і при 60°C тип течії наближається до ньютонівського. Порівняння реограм супозиторної основи і супозиторної маси (рис.3 і рис.4) та значень їх структурної в'язкості

(рис.2) показує, що введення рослинної субстанції (гліфазин) в основу суттєво впливає на їх реологічні параметри. Із введенням гліфазину в супозиторну основу значно зростає структурна в'язкість супозиторної маси та підвищується тиксотропність, що пояснюється збільшенням концентрації твердої фази в системі, внаслідок чого знижується її рухливість. Тому важливим при обґрунтуванні технології виробництва супозиторіїв є встановлення оптимальної температури розливання супозиторної маси.

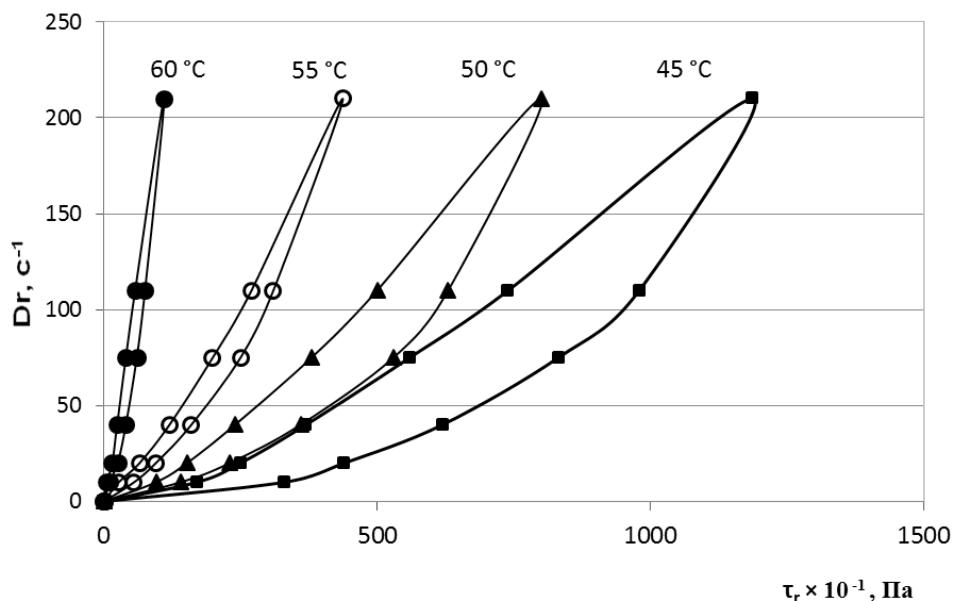


Рис. 3. Реограми супозиторної маси з гліфазином при різних температурах

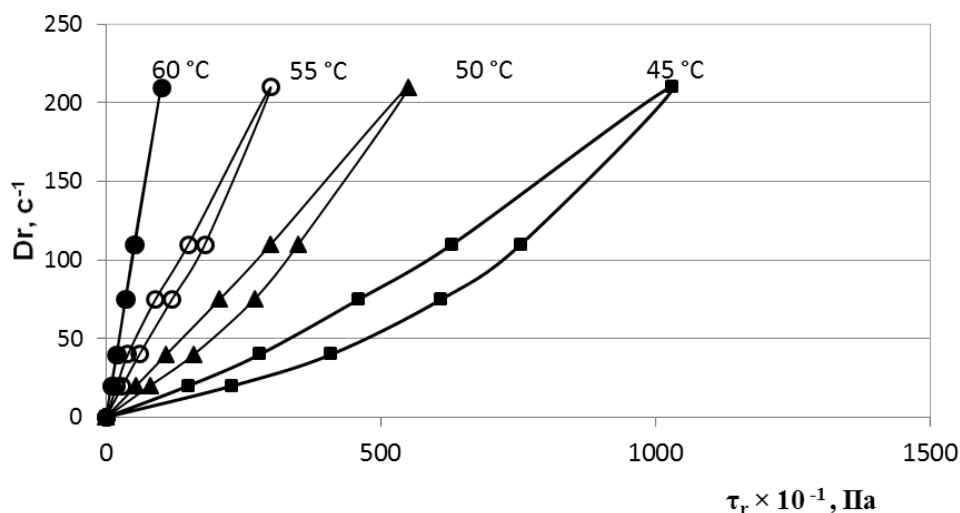


Рис. 4. Реограми поліетиленоксидної основи при різних температурах

При обґрунтуванні технології виготовлення супозиторіїв з гліфазином не менш важливим технологічним фактором є швидкість та час перемішування супозиторної маси. При високій швидкості та тривалому перемішуванні супозиторії можуть розшаруватись і не будуть мати належної форми внаслідок руйнування внутрішньої структури поліетиленоксидної основи і навпаки при низькій швидкості та недостатньому терміні перемішування одержані супозиторії будуть неоднорідними за вмістом діючої речовини. Вплив швидкості та часу перемішування на консистентні властивості супозиторної маси досліджували при максимальній температурі (55°C), за якої дана система має низьку структурну в'язкість. Одержані результати показують (рис.5), що при перемішуванні супозиторної маси з частотою обертання мішалки 0,9 с⁻¹ (54 об/хв) за 60 хв структурна в'язкість супозиторної маси знижується

від 1,8 до 1,2 Па·с і відновлюється майже за добу. При більшій частоті обертання мішалки (1,5 с⁻¹) для відновлення структури супозиторної маси потрібно більший термін часу. Тому для одержання супозиторної маси з гліфазином з більш стабільною структурою була обрана частота обертання мішалки 0,9 с⁻¹. У наступних дослідженнях з вибору температури гомогенізації та розливання супозиторної маси було вивчено вплив часу перемішування з частотою обертання мішалки 0,9 с⁻¹ на основні фармако-технологічні показники супозиторної маси та готових супозиторіїв: однорідність вмісту, стійкість до руйнування, температуру твердження та час розчинення. Одержані дані приведені в таблиці.

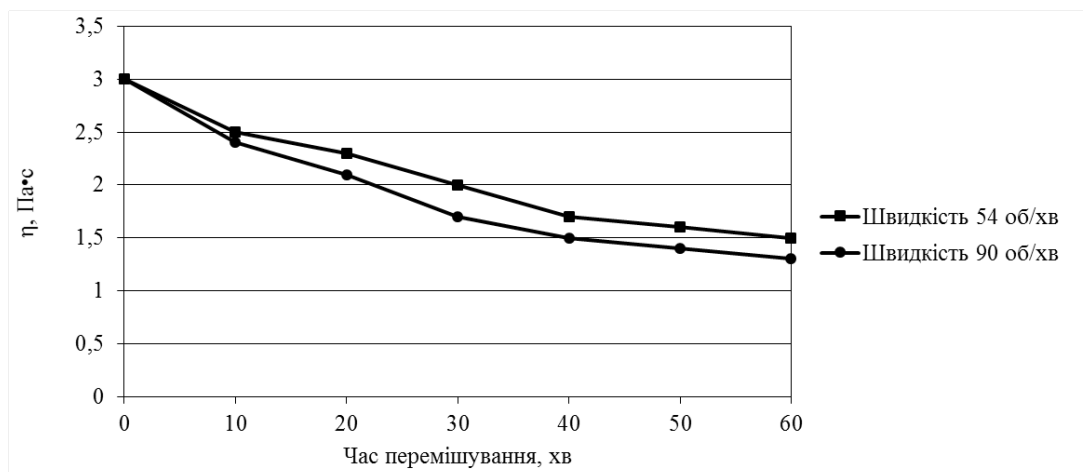


Рис. 5. Вплив швидкості та часу гомогенізації на структурну в'язкість супозиторної маси з гліфазином (55°C)

Таблиця. Вплив температури та часу перемішування на однорідність супозиторної маси та деякі фізичні та фармако-технологічні властивості супозиторіїв з гліфазином

Температура, °C	Час перемішування, хв	Однорідність супозиторної маси		Стійкість до руйнування, г	Температура твердження, °C	Розчинення, хв
		Кількісний вміст гліфазину, рахуючи на середню масу одного супозиторія, г				
		Верхній шар	Нижній шар			
60	10	0,085	0,112	2400	42,8	45,0
	30	0,088	0,116	2200	42,2	44,5
	60	0,094	0,108	2000	42,0	46,0
55	10	0,088	0,110	2600	43,2	32,0
	30	0,092	0,105	2400	43,4	32,5
	60	0,104	0,095	2400	43,4	31,0
50	10	0,108	0,088	3200	44,6	42,0
	30	0,112	0,078	2800	44,2	38,5
	60	0,110	0,085	2600	44,0	34,5

Примітка. Частота обертання мішалки у всіх випадках була 0,9 с⁻¹ (54 об/хв)

Аналіз наведених в таблиці даних свідчить, що при температурі 50°C супозиторна маса неоднорідна, що пов'язано з її високою в'язкістю та утрудненням її рівномірного перемішування. При температурі 60°C супозиторна маса розшаровується внаслідок седиментації часток гліфазину [13]. Оптимальною температурою для гомогенізації супозиторної маси є температура 55°C, а для розливання – на 2-3°C нижче (залежно від конструктивних особливостей пристрою для дозування).

Висновки

1. Досліджено структурно-механічні властивості супозиторної поліетиленоксидної основи та супозиторіїв з рослинною субстанцією гліфазин в інтервалі температур від 45°C до 60°C.
2. Вивчено вплив температури, швидкості та часу перемішування супозиторної маси на реологічні властивості та основні фармако-технологічні властивості супозиторіїв. Показано, що гомогенізація супозиторної маси з частотою обертання мішалки 0,9

с⁻¹ при температурі 55°C протягом 1 год забезпечує одержання супозиторіїв, які відповідають вимогам ДФУ.

3. На підставі аналізу одержаних даних обґрунтовані основні технологічні параметри супозиторіїв з гліфазином: температура гомогенізації (55°C), температура дозування (52-53°C), частота (0,9 с⁻¹) та час перемішування (30-60 хв). Результати досліджень використані при розробці та стандартизації технології ректальних супозиторіїв з гліфазином для лікування цукрового діабету 2 типу.

References

1. Dmitrievsky D. I. The temperature factor and its rationale explanation in the development of suppositories with Glifazin / D.I. Dmitrievsky, A.S. Kutsanyan // Pharmacy Ukraine Looking Forward. VII Nat. Congress of Pharmacists of Ukraine, Kharkiv., September 15-17, 2010 – Н., 2010. – Vol.1. – P. 471-472.
2. Melnik G.N. Development of combined suppositories based on natural raw materials for use in pediatrics: avtoref. dis. ... candidate of pharmacy degree in specialty

15.00.01 / Melnik Galina Nikolaevna; National University of Pharmacy, Kharkov, 2014. – 24 p.

3. Tolochko K.V. Creation of combined suppositories for treatment of prostatitis: avtoref. dis. ... candidate of pharmacy degree in specialty 15.00.01 / Tolochko Katerina Valentinivna; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 2013. – 24 p.

4. Ruban O.A. Thermogravimetric studies of glucoribin ointment / O.A. Ruban, Ev.V. Gladukh // Ukr. Zh. Clinic. and Labor. medicine. – 2009. – V.4. – №2. – P. 65-69.

5. Chueshow V.I. Thermogravimetric analysis of the ointment «Phymostin» / V.I. Chueshow, Yu.V. Shmyrova // Pharmaceutical review. – 2009. – №4. – P. 58-60.

6. The SRCD works on the creation introduction and standardization of semi-solid drugs and suppositories / N.A. Iyapunov, E.P. Bezuglaya, N.G. Kozlova et al. // Pharmacom. – 1999. – №3/4. – P. 61-64.

7. The study of the rheological properties of suppositories with aminocaproic acid / I.N. Dolgaya, N.G. Kozlova, E.E. Zamarayeva, Ya.J. Romanova // Farmakom. – 2004. – №2. – P. 53-58.

8. Development of composition and research of suppositories containing plant complex "Glifazin" for diabetes treatment / A.S. Kutsanyan, D.I. Dmitrievsky, O.H. Sytnyk, V.M. Kovalyov // Pharmaceutical review. – 2008. – №3. – P. 6-9.

9. Patent Ukraine 29 740, IPC (2006) A61K 36/00, 9/20 A 61K. Hypoglycemic agent in the form of rectal suppositories / A.S. Kutsanyan, S.V. Kovalev, O.H. Sytnyk V.M. Kovalev. – № u 200710734; appl. 28.09.2007 published. 21.01.2008, Bull. №2.

10. State Pharmacopoeia of Ukraine / State Enterprise "Scientific and Expert Pharmacopoeial Center". – 1st ed. – Kharkov: RIREH, 2001. – 556 p.

11. Kondratuk N.A. Influence of different physical and chemical properties of drugs suppositories for resistance to fracture / N.A. Kondratuk, D.I. Dmitrievsky // Current Issues pharmaceutical and medical science and practice: Coll. Science. c. – Zaporizhzhya, 2008. – Vol. XXI, Vol. 2. – P. 105-110.

12. To Standardization of the substance and medicinal form of Glifazin / S.V. Kovalov, A.S. Kutsanyan, D.I. Dmitrievsky et al. // The journal of Organic and Pharmaceutical chemistry. – 2008. – Vol. 6, №2. – P. 80-82.

13. Kutsanyan A.S. Studies crystallography and thermogravimetric properties rectal suppositories with Glifazin / A.S. Kutsanyan, D.I. Dmitrievsky, N.A. Gerbina // Pharmacy Kazakhstan. – 2014. – №11. – P. 28-31.

UDC 615.454.2:615.32:001.891

JUSTIFICATION OF TEMPERATURE CONTROL FOR PRODUCTION SUPPOSITORIES WITH GLIFAZIN

Dmitrievskiy D.I., Kutsanyan A.S., Gerbina N.A.

The intensive search for new anti-diabetic drugs, carried out in the National pharmaceutical university in recent years led to the creation of complex drug "Glifazin" on base of which the composition and technology of suppositories with hypoglycemic effect were developed.

Now comprehensive physicochemical and pharmacological study of the dosage form are going on. This paper presents results of determining the critical parameters of technology of suppositories with Glifazin produced by molding - temperature control of homogenization and molding of suppository mass. This mode, as shown in the work, grounded on the analysis of rheological behavior of the system in the temperature range in which it is the transition from the liquid state of Newtonian type flow to the plastic-bound state of non-Newtonian flow type. This interval for suppository mass with Glifazin is in the range 45-60 °C.

Materials and methods. As the object of the study the suppositories with Glifazin 0.1 g and polietylenoxide base on which they are prepared were taken. The study of structural and mechanical (rheological) properties of suppository base and suppository mass were performed on a rotary viscometer «Reotest-2" (Germany) with coaxial cylinders and the temperature range 45-60 °C.

Determination of hardening temperature, resistance of suppositories to decay and their dissolution time were measured by methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine. Determination of uniformity suppository mass was assessed by quantitative content of Glifazin in selected samples by using UV spectrophotometry method at 271 nm against a standard sample of Onozid.

Results and discussion. The analysis of rheogram shows that the suppository mass with Glifazin in the test temperature range has falseplastic type of flow. The presence of hysteresis loops indicates that this system has dispersed thixotropic properties. Thus, an increase in temperature leads to a decrease in the area of the hysteresis loop and at 60 °C type flow close to Newton. Adding of Glifazin into a suppository basis significantly changes its reoparameters - increases structural viscosity and increases thixotropic properties of system, due to the influence of the concentration of solids in the system, resulting in reduced her mobility. So important when justifying production technology suppositories is an optimal temperature casting of suppository mass. Other important technological factors whose influence was investigated in this study were speed and time of mixing suppository mass. The result of the research was the study of temperature, speed and time of mixing of suppository mass that is moving but, because of the structuring system started, the processes of sedimentation of solid phase is not occurring, and suppositories prepared in all respects comply with State Pharmacopoeia of Ukraine.

Conclusions. 1. The structural and mechanical properties of suppository polietylenoxide bases and suppositories with vegetable substance Glifazin in the temperature range from 45 °C to 60 °C were studied. 2. Influence of temperature, speed and time of mixing suppository mass on the rheological properties and basic properties of Pharmaceutical Manufacturing suppositories were studied. It is shown that homogenization of suppository mass with the rotation speed mixers 0.9 s-1 at 55 °C for 1 h gives a suppository that meet the requirements of SPU. 3. On the basis of the data obtained reasonable basic technological parameters of suppositories with Glifazin were proposed: homogenization temperature (55 °C) temperature dosing (52-53 °C), frequency (0.9 s-1) and the mixing time (30-

60 min). The results of studies were used in the development and standardization of technology rectal suppositories Glifazin to treat diabetes type 2.

Keywords: suppositories, diabetes, Glifazin, technology, temperature, rheology.