

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

УДК 615.454.12:615.014.22

<https://doi.org/10.24959/nphj.21.41>О. А. Колпакова^{1,2}, Н. В. Кучеренко², М. Б. Тюкін³¹ Інститут хімічних технологій Східноукраїнського національного університету імені В. Даля, Україна² ДЗ «Луганський державний медичний університет», Україна³ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Термогравіметричне дослідження мазі з водорозчинним білково-полісахаридним комплексом гриба Плеврот черепичастий

Технологічний процес виготовлення м'яких лікарських форм завжди супроводжується впливом певних температур, порушення якого може не тільки призвести до погіршення технологічних показників, але й суттєво вплинути на специфічну дію готового лікарського засобу.

Мета роботи. Термогравіметричне дослідження водорозчинного білково-полісахаридного комплексу (ВБПСК) гриба Плевроту черепичастого та розробленої на його основі маzewої композиції.

Матеріали та методи. Методом дослідження обрано термогравіметричний аналіз, що дозволяє виявити зміну маси досліджуваного зразка в умовах контрольованого підвищення температури. Визначення термогравіметричних характеристик проведено за допомогою дериватора Q-1500 D системи «F. Paulik, J. Paulik, L. Erdey» з платиново-платинородієвою термopарою за нагрівання зразків від 30 до 250 °С.

Результати та їх обговорення. У ході термогравіметричного дослідження було виявлено, що ВБПСК та розроблена на його основі маzewа композиція за певних температур має фізичні перетворення. Наявність теплових ефектів на термограмі розробленої мазі збігається з тепловими ефектами ВБПСК, що суб'єктивно свідчить про відсутність хімічної взаємодії між активним фармацевтичним інгредієнтом та допоміжними речовинами основи-носія.

Висновки. На основі отриманих результатів визначено оптимальні умови температурного режиму для проведення технологічного процесу виробництва, що забезпечить стабільність фізико-хімічних властивостей та фармакологічного ефекту готової мазі.

Ключові слова: м'які лікарські форми; мазь; водорозчинний білково-полісахаридний комплекс гриба Плеврот черепичастий; термогравіметричний аналіз; термограма

О. Kolpakova^{1,2}, N. Kucherenko², M. Tiukin³¹ Institute of Chemical Technologies of the V. Dal East Ukrainian National University, Ukraine² SE "Luhansk State Medical University", Ukraine³ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The thermogravimetric study of the ointment with the water-soluble protein-polysaccharide complex of *Pleurotus ostreatus*

The manufacturing process for soft dosage forms is always accompanied by the action of a certain temperature, which violation can lead not only to the deterioration of technological indicators, but also significantly affect the pharmacological activity of the finished drug.

Aim. To study the water-soluble protein-polysaccharide complex (WSPPC) of *Pleurotus ostreatus* (oyster mushroom) and the ointment composition developed on its basis using thermogravimetry.

Materials and methods. The thermogravimetric analysis, which allowed determining the change of the mass of the test sample under the conditions of the controlled temperature rise, was chosen as the research method. Determination of thermogravimetric characteristics was performed using a Q-1500 D derivatograph of the "F. Paulik, J. Paulik, L. Erdey" system with a platinum-platinum-rhodium thermocouple when heating samples 30 to 250 °C.

Results and discussion. In the course of the thermogravimetric study it has been determined that WSPPC and the ointment composition developed on its basis have physical transformations at certain temperatures. The presence of thermal effects on the thermogram of the ointment developed coincides with the thermal effects of WSPPC; and it subjectively indicates the absence of the chemical interaction between the active pharmaceutical ingredient and the excipients of the carrier base.

Conclusions. Based on the results obtained the optimal conditions of the temperature regime for the manufacturing process have been determined. They will provide the stability of the physicochemical properties and the pharmacological effect of the finished ointment.

Key words: soft dosage forms; ointment; water-soluble protein-polysaccharide complex of the oyster mushroom; thermogravimetric analysis; thermogram

О. А. Колпакова^{1,2}, Н. В. Кучеренко², Н. Б. Тюкин³

¹ Институт химических технологий Восточноукраинского национального университета имени В. Даля, Украина

² ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Украина

³ Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Термогравиметрическое исследование мази с водорастворимым белково-полисахаридным комплексом гриба Вешенка обыкновенная

Технологический процесс изготовления мягких лекарственных форм всегда сопровождается влиянием определенных температур, нарушение которого может привести не только к ухудшению технологических показателей, но и существенно повлиять на фармакологическую активность готового лекарственного средства.

Цель работы. Термогравиметрическое исследование водорастворимого белково-полисахаридного комплекса гриба Вешенка обыкновенная и разработанной на его основе мазевой композиции.

Материалы и методы. Методом исследования был выбран термогравиметрический анализ, позволяющий установить изменение массы исследуемого образца в условиях контролируемого повышения температуры. Установление термогравиметрических характеристик проведено с помощью дериватора Q-1500 D системы «F. Paulik, J. Paulik, L. Erdey» с платиново-платинородиевой термопарой при нагревании образцов от 30 до 250 °С.

Результаты и их обсуждение. В ходе термогравиметрического исследования установлено, что ВБПСК и разработанная на его основе мазевая композиция при определенных температурах имеет физические преобразования. Наличие тепловых эффектов на термограмме разработанной мази совпадает с тепловыми эффектами ВБПСК, что субъективно свидетельствует об отсутствии химического взаимодействия между активным фармацевтическим ингредиентом и вспомогательными веществами основы-носителя.

Выводы. На основе полученных результатов определены оптимальные условия температурного режима для проведения технологического процесса производства, что обеспечит стабильность физико-химических свойств и фармакологического эффекта готовой мази.

Ключевые слова: мягкие лекарственные формы; мазь; водорастворимый белково-полисахаридный комплекс Вешенки обыкновенной; термогравиметрический анализ; термограмма

Вступ. Мазі – м'які лікарські форми, призначені для нанесення на шкіру, рани або слизові оболонки, що мають в'язку консистенцію і складаються з основи та активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), рівномірно розподілених у ній [1]. Останнім часом у створенні м'яких лікарських форм (особливо у випадку водорозчинних АФІ) віддають перевагу емульсійним мазевим основам, перспективність яких зумовлено високою біодоступністю за рахунок присутності водної і жирової фаз, що забезпечує високу резорбцію лікарських субстанцій [2].

Під час створення багатоконпонентних лікарських засобів потрібно враховувати ймовірність хімічних та фізичних перетворень допоміжних речовин та АФІ, характер яких залежить від структури речовини та умов її нагрівання. Технологічний процес виробництва мазей на емульсійних основах передбачає достатньо тривале термооброблення в ході підготовки жирової фази, розчинення АФІ у воді, емульгування, гомогенізації та дозування отриманої маси у споживчу тару. Неправильно визначений температурний режим може спричинити руйнування термолабільних речовин у складі лікарської форми, а отже, значною мірою вплинути на такі показники якості готового продукту, як стабільність, споживчі властивості та, зрештою, терапевтичну цінність [2, 3, 4].

Одним із методів дослідження наявності або відсутності хімічної взаємодії між речовинами лікарського засобу та визначення температури розпаду є термогравиметричний аналіз, який дозволяє одночасно реєструвати зміну маси зразка та фіксувати процеси, що супроводжуються виділенням або поглинанням тепла. Використання термогравиметричного аналізу у фармацевтичній технології дозволяє вивчити стабільність окремих компонентів і готового лікарського засобу

в широкому діапазоні температур та обґрунтувати температурні режими виробництва [4, 5].

Мета роботи. Термогравиметричний аналіз водорозчинного білково-полісахаридного комплексу гриба Плеврот черепичастий та розробленої на його основі мазевої композиції для визначення оптимальних параметрів температурного режиму для подальшої розробки технологічного процесу виробництва.

Матеріали та методи. Для визначення оптимальних умов виробництва мазі та забезпечення стабільності АФІ проведено термогравиметричний аналіз АФІ та розробленої на його основі мазевої композиції.

Об'єктами дослідження були комплекс біологічно активних речовин гриба Плеврот черепичастий – водорозчинний білково-полісахаридний комплекс (ВБПСК) та розроблена на його основі мазева композиція, до складу якої входить олія кукурудзяна, ПЕО-400, пропіленгліколь, емульгатор № 1 та вода очищена. Склад допоміжних речовин та концентрацію АФІ було обґрунтовано в попередніх дослідженнях [6, 7, 8].

Методом дослідження обрано термогравиметричний метод диференціального термічного аналізу, заснований на вивченні хімічних та фізико-хімічних процесів і властивостей речовин в умовах програмованої зміни температур. Термогравиметричний аналіз проводили на дериватографі Q-1500 D системи «F. Paulik, J. Paulik, L. Erdey» з платиново-платинородієвою термопарою за нагрівання зразків у керамічних тиглях від 30 до 250 °С. Як еталонну субстанцію використано прожарений оксид алюмінію ($\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$). Для отримання термограми обрали такі умови: швидкість нагрівання – 2,5 °С/хв, що забезпечує поступове рівномірне нагрівання тиглів; маса наважки зразків – 200 мг (мазі) та 500 мг (ВБПСК). Як результат аналізу прилад формує термограму, де одночасно фіксуються

залежності від часу температури зразка (крива T), різниці температур досліджуваного та еталонного зразків (крива диференціального термічного аналізу DTA), маси зразка (крива термогравіметрії TG) та її похідної за часом (крива диференціальної термогравіметрії DTG) в умовах запрограмованої зміни температури.

Аналіз проводили за традиційною методикою, що її широко використовують у сучасних фармацевтичних дослідженнях [1, 9, 10].

Результати та їх обговорення. Фізико-хімічні властивості, стабільність та фармакологічний ефект м'яких лікарських засобів залежить від умов проведення технологічного процесу. Тому для розробки оптимальної технології виробництва лікарських засобів необхідно вивчити температури розкладання АФІ та готової лікарської форми, що дозволить визначити температурні режими основних стадій виробництва без руйнування структури АФІ та зміни фармакологічного ефекту.

Результати експериментальних досліджень було отримано у вигляді термограм ВБПСК гриба Плевроту черепичастого (рис. 1) та розробленої на його основі емульсійної мазевої композиції (рис. 2).

Отримані результати термічного аналізу зразка субстанції ВБПСК (рис. 1) засвідчують, що втрата маси починається за температури 76 °С та відбувається у дві стадії. Перша стадія – в інтервалі температур 76-112 °С з втратою в масі до 5%, що пояснюється термічним виділенням сорбційної вологи [5]. Друга стадія спостерігається в інтервалі температур 112-156 °С із втратою маси 6 % та пов'язана з виділенням низькотемпературної фракції зразка, що супроводжується слабо вираженою ендотермічною реакцією. Подальше нагрівання наважки призводить до руйнування досліджуваного зразка.

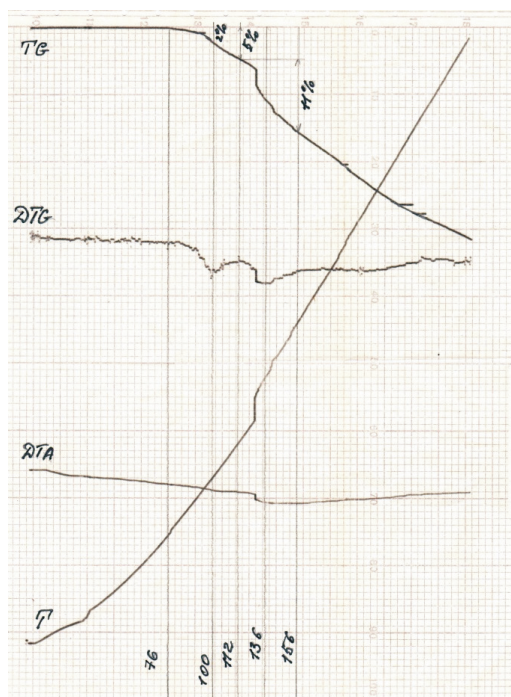


Рис. 1. Термограма ВБПСК

У ході вивчення термограми розробленої мазевої композиції (рис. 2) було виявлено, що загальна втрата в масі досліджуваного зразка відбувається в декілька етапів в інтервалі температур 36-143 °С та складає 48,5 % від загальної кількості наважки. В інтервалі температур 36-94 °С відбуваються два послідовних процеси виділення маси: перший – в інтервалі 36-56 °С, другий – 63-92 °С, з максимальними швидкостями виділення за температур 54 °С та 84 °С відповідно. Обидва процеси пов'язані з виділенням двох низькотемпературних фракцій мазевої основи, оскільки таких піків на термограмі АФІ не спостерігалось. Третій інтервал виділення маси – 100-143 °С пов'язаний з випаровуванням води та одночасним руйнуванням речовини. Максимальна швидкість зменшення маси відбувається за температури 112 °С, що характеризується ендотермічним ефектом. Це явище можна пояснити тим, що до складу емульсійних мазей, як правило, входить вода, яка за певних температур починає випаровуватися [3]. За температури понад 143 °С відбувається поступове рівномірне зменшення в масі, яке можна пояснити руйнуванням зразка.

Наявність теплових ефектів на термограмі розробленої мазі збігається з тепловими ефектами ВБПСК, що об'єктивно свідчить про відсутність хімічної взаємодії між АФІ та допоміжними речовинами основи-носія.

Отже, у ході термічного дослідження доведено, що ВБПСК гриба Плеврот черепичастий та розроблена на його основі емульсійна мазева композиція за певних температур має фізичні перетворення. На основі отриманих результатів визначено оптимальні умови температурного режиму.

Враховуючи те, що ВБПСК є термолабільним АФІ, який повністю втрачає специфічну дію за температур понад 50 °С, можна запропонувати таку техно-

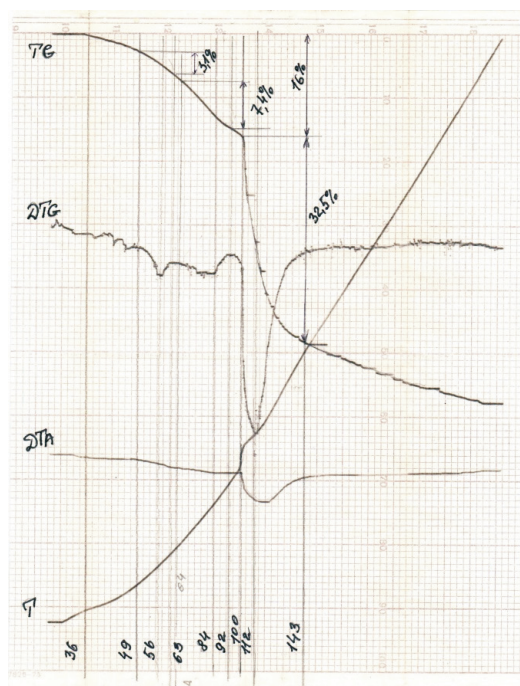


Рис. 2. Термограма розробленої мазевої композиції

логію виготовлення емульсійної мазі. Воду, що потрібна для корпусу емульсійної системи, варто розділити на 2 частини, в одній з яких ВБПСК розчиняють у воді у співвідношенні (1:1-2) за температури 20-25 °С. Другу частину води змішують з ПЕО-400 та поліпропіленгліколем (гідрофільна фаза) за тієї самої температури. Емульгатор № 1 потрібно сплавити з олією кукурудзяною за температури 60-70 °С й отримати таким чином гідрофобну фазу.

Далі для отримання стабільної консистентної емульсійної системи гідрофобну і гідрофільну фази варто змішувати, підтримуючи температуру 60-70 °С до стання інверсії фаз.

Далі температуру системи потрібно поступово знижувати до 40-45 °С, за якої до емульсійної системи (корпусу) вводять розчин ВБПСК. Емульгування продовжують, знижуючи температуру системи до 20-25 °С до утворення консистентної емульсії. Гомогенізацію мазі проводять за тієї самої температури до отримання однорідної емульсії кремового кольору.

Такий температурний режим забезпечить необхідну стабільність мазі без втрати її специфічної дії.

Отримані результати дослідження будуть враховані під час розробки технології виробництва створюваної мазі.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Вивчення хімічних та фізичних перетворень АФІ та створеної на його основі мазевої композиції є важливим етапом фармацевтичної розробки.

2. Розроблена мазева композиція з ВБПСК гриба Плеврот черепичастий є механічною сумішшю АФІ та допоміжних речовин, адже її компоненти не взаємодіють.

3. На підставі проведених досліджень обґрунтовано оптимальний температурний режим технологічного процесу. Емульсійну основу готують за температури 60-70 °С, введення розчину ВБПСК в систему проводять за 40-45 °С, консистентну емульсію отримують за зниження температури системи до 20-25 °С.

Наступний етап досліджень буде присвячено мікробіологічному контролю лікарської форми та підбору оптимального консерванта для мазі, що розробляється.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.
2. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / И. М. Перцев и др.; НФаУ. Харьков : НФаУ : Золотые страницы. 2008. 288 с.
3. Рубан О. А., Гладух Є. В. Термогравіметричні дослідження мазі глюкорибіну. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2009. № 2. С. 65–69.
4. Трунова Т. В., Круських Т. В., Кухтенко О. С. Термогравіметричні дослідження супозиторіїв з N, N-добензиламідом малої кислоти (дибамком). *Фармацевтичний часопис*. 2010. № 4. С. 35–38. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2010.4.2862>.
5. Стрілець О. П. Термографічне дослідження нового комбінованого препарату із гіпотензивною дією. *Український журнал клінічної і лабораторної медицини*. 2010. Т. 5, № 4. С. 29–31.
6. Колпакова О. А., Кучеренко Н. В., Ткаченко В. Г. Біофармацевтичні дослідження з вибору оптимальної основи для м'якої лікарської форми з водорозчинним білково-полісахаридним комплексом грибу Плевроту черепичастого. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2016. Т. 11, № 3. С. 72–76.
7. Колпакова О. А., Кучеренко Н. В., Ханіна О. В. Обґрунтування вибору концентрації водорозчинного білково-полісахаридного комплексу гриба Плеврот черепичастий для м'якої лікарської форми проти рубцевої дії. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 1 (62). С. 25–29. DOI: <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.254>.
8. Kolpakova O. A., Kucherenko N. V., Kukhtenko H. P. Research of rheological properties of ointment with water-soluble protein-polysaccharide complex of oyster mushroom. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019. Vol. 11, № 5. P. 1880–1883.
9. Influence of Manufacturing Process Variables on the Properties of Ophthalmic Ointments of Tobramycin / S. Patere et al. *Pharmaceutical Research*. 2018. Vol. 35, Iss. 9. P. 179. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2462-x>.
10. Комплексный термический анализ: учеб. пособие / В. И. Альмяшев др.; под ред. В. В. Гусарова. Санкт-Петербург : Лема, 2017. 193 с.
11. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студентів фармацевт. ВНЗ / І. М. Перцев та ін.; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

REFERENCES

1. Derzhavne pidpriemstvo "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv". (2018). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*. 2nd ed., addition 2. Kharkiv.
2. Pertsev, I. M., Kotenko, A. M., Chueshov, O. V., Khaleeva, E. L. (2008). *Farmatsevticheskie i biolohicheskie aspekty mazei*. Kharkov: NUPh, 288
3. Ruban, O. A., Hladukh, Ye. V. (2009). *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi i laboratornoi medytsyny*, 2, 65–69.
4. Trunova, T. V., Krutskiykh, T. V., Kukhtenko, O. S. (2010). *Farmatsevychnii chasopys*, 4, 35–38. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2010.4.2862>.
5. Strilets, O. P. (2010). *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi i laboratornoi medytsyny*, 5 (4), 29–31.
6. Kolpakova, O. A., Kucherenko, N. V., Tkachenko, V. H. (2016). *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi i laboratornoi medytsyny*, 11 (3), 72–76.
7. Kolpakova, O. A., Kucherenko, N. V., Khanina, O. V. (2020) *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, 1 (62), 25–29. doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.254>.
8. Kolpakova, O. A., Kucherenko, N. V., Kukhtenko, H. P. (2019). Research of rheological properties of ointment with water-soluble protein-polysaccharide complex of oyster mushroom. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 11 (5), 1880–1883.

9. Patere, S., Newman, B., Wang, Y., Choi, S., Vora, S., Ma, A. W. K., Jay, M., Lu, X. (2018). Influence of Manufacturing Process Variables on the Properties of Ophthalmic Ointments of Tobramycin. *Pharm Res.*, 35 (9), 179. doi: <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2462-x>.
10. Al'miashev, V. I. et al. (2017). *Kompleksnyi termicheskii analiz*. V. V. Gusarova (Ed.). Saint Petersburg: Lema, 193.
11. Pertsev, I. M., Dmytriievskiy, D. I., Rybachuk, V. D. (2010). *Dopomizhni rehovyny v tehnologii likiv: vplyv na tekhnolohichni, spozhyvchi, ekonomichni kharakterystyky ta terapevtychnu efektyvnist*. Kharkiv: Zoloti storinky.

Відомості про авторів:

Колпакова О. А., старша викладачка кафедри хімічних та фармацевтичних технологій, Інститут хімічних технологій Східноукраїнського національного університету імені В. Даля; аспірантка кафедри технології ліків, організації та економіки фармації, ДЗ «Луганський державний медичний університет». E-mail: okolpakova91@gmail.com

Кучеренко Н. В., кандидатка фарм. наук, доцентка, в. о. завідувачки кафедри технології ліків, організації та економіки фармації, ДЗ «Луганський державний медичний університет». E-mail: tekhology.kucherenko@gmail.com.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6462-9295>

Тюкін М. Б., завідувач лабораторії електротехніки, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: rewers654987@gmail.com

Information about the authors:

Kolpakova O., senior lecturer of the Department of Chemical and Pharmaceutical Technologies, Institute of Chemical Technologies of the V. Dal East Ukrainian National University, postgraduate student of the Department of Drug Technology, Organization and Economy of Pharmacy, SE "Luhansk State Medical University". E-mail: okolpakova91@gmail.com

Kucherenko N., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor, acting head of the Department of Drug Technology, Organization and Economy of Pharmacy, SE "Luhansk State Medical University". E-mail: tekhology.kucherenko@gmail.com.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6462-9295>

Tiukin M., head of the Electrical Engineering Laboratory of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: rewers654987@gmail.com

Сведения об авторах:

Колпакова О. А., старший преподаватель кафедры химических и фармацевтических технологий, Институт химических технологий Восточноукраинского национального университета имени В. Даля; аспирант кафедры технологии лекарств, организации и экономики фармации, ГУ «Луганский государственный медицинский университет». E-mail: okolpakova91@gmail.com

Кучеренко Н. В., кандидат фарм. наук, доцент, и. о. заведующего кафедрой технологии лекарств, организации и экономики фармации, ГУ «Луганский государственный медицинский университет». E-mail: tekhology.kucherenko@gmail.com.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6462-9295>

Тюкин Н. Б., заведующий лабораторией электротехники, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: rewers654987@gmail.com

Надійшла до редакції 27.10.2020 р.