

## STUDY OF TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF MULBERRY LEAVES

Yu. Yu. Plaskonis, L.V. Sokolova

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**Summary:** based on the obtained results it has been made a conclusion about expediency of mulberry leaves with the amount of raw material 3-4 mm, which is optimal for the extraction by maceration and percolation. It has been established the dependence between certain technological parameters.

**Key words:** technological properties, mulberry leaves, extraction.

*Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком*

УДК 615.014.22:615.072:615.454.2

## ОБҐРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ ПЕСАРІЇВ «МЕЛАНІЗОЛ»

©Ю. В. Левачкова

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** на підставі проведених фізико-хімічних та технологічних досліджень розроблено промислову технологію песаріїв «Меланізол». Запропоновано методики ідентифікації та кількісного визначення вмісту діючих речовин у препараті.

**Ключові слова:** песарії, технологія, стандартизація, метронідазол, олія чайного дерева.

**Вступ.** Для лікування запальних гінекологічних захворювань нами розроблено склад комбінованого лікарського засобу у вигляді песаріїв під умовною назвою «Меланізол» [2]. Вибір даної лікарської форми обумовлений її перевагами, недостатністю на фармацевтичному ринку лікарських препаратів для вагінального застосування та можливістю зниження дози діючих речовин.

За даними мікробіологічного та фармакологічного скринінгу, нами обґрунтовано концентрації олії чайного дерева та метронідазолу [3].

Одним із найважливіших фармацевтичних факторів, що впливає на якість та терапевтичну активність песаріїв є технологія їх приготування [6]. Тому при розробці промислової технології препарату «Меланізол» необхідно проаналізувати вплив на його якість таких факторів: ступінь подрібнення, послідовність введення діючих речовин, температурний режим, час перемішування та частота обертання змішувача.

Мета роботи – обґрунтування технології та стандартизація песаріїв із метронідазолом та олією чайного дерева.

**Методи дослідження.** Проведені біофармацевтичні дослідження дозволили обрати як

основу, як одну з перспективних композицій компонентів поліетиленоксидів (ПЕО) 1500 та 400 у співвідношенні 9:1.

Порядок введення діючих речовин у супозиторну основу визначали відповідно до технологічних характеристик метронідазолу та олії чайного дерева. Метронідазол – малорозчинна у воді субстанція, кількість її у песарії складає більше 5 %, тому вводили її у гідрофільну основу за суспензійним типом [1, 7, 8].

Нами раніше було проведено вивчення і встановлено залежність ступеня вивільнення метронідазолу від розміру його часток. Оптимальне вивільнення метронідазолу із песаріїв «Меланізол» спостерігається при його використанні із розміром часток (63-90) мкм. Здрібнювання метронідазолу проводили на барабанному млині типу 260.21/22, просіювання – крізь набір сит (63-90) мкм.

Олія чайного дерева – гідрофобна речовина, тому при її введенні у гідрофільну основу виникла необхідність вибору природи та концентрації емульгатора. При виборі емульгатора вивчали його здатність утворювати із даною супозиторною масою агрегативно стійку систему

з необхідними реологічними властивостями. Проведені дослідження дозволили обрати як емульгатор твін-80 у кількості 3 % [4].

Температурний режим одержання ПЕО основи у співвідношенні 9:1 складає (50,0±1,0) °С з урахуванням температури плавлення ПЕО 1500, яка складає (44-48) °С. Отриману основу контролювали візуально на однорідність і прозорість, час плавлення основи було підібрано експериментально.

Термогравіметричний аналіз проводили на дериватографі Q-1000 системи Ф. Паулік, І. Паулік, Л. Єфдей з платино-платинородієвою термопарою. Записували криві: Т (зміни температури), ТГ (зміни маси), ДТА (диференційована крива зміни теплових ефектів), ДТГ (диференційована крива зміни маси). Нагрівання зразків проводили в керамічних тиглях від 18 до 500 °С на повітрі. Швидкість нагрівання складала 5 °С / хв. Маса зразків – 200 мг [5].

Перед введенням олії чайного дерева із твіном-80 до реактора для запобігання розкладу вищевказаних субстанцій, суміш основи з метронідазолом охолоджували до температури (45,0±1,0) °С. При такому температурному режимі хімічний склад олії чайного дерева залишається стабільним. Повноту його розчинення у супозиторній масі контролювали візуально. Кількісний вміст олії чайного дерева визначали газохроматографічним методом у перерахунку на кількість терпіненів, рахуючи на середню масу песарія.

Технологічний процес приготування песаріїв має забезпечувати однорідність вмісту лікарських речовин зі збереженням при цьому комплексу реопараметрів, властивих супозиторіям та песаріям. Проведені нами раніше дослідження залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву для песаріїв «Меланізол», виготовлених на ПЕО основі, показали, що в'язкість зменшується більш ніж в 5 разів в інтервалі температур (37-42) °С (27,0 с<sup>-1</sup>).

При оптимізації технології приготування песаріїв «Меланізол» не менш важливими показниками є швидкість та час перемішування супозиторної маси. При температурі (41-42) °С вивчали залежність рівномірного розподілу метронідазолу та олії чайного дерева в основі залежно від швидкості та часу перемішування. Враховуючи робочі параметри обладнання виробника, супозиторну масу послідовно перемішували мішалкою з різною частотою обертів: 2,5 с<sup>-1</sup> (150 об./хв) та 0,9 с<sup>-1</sup> (54 об./хв) протягом 60 хв. Термостатування здійснювали за допомогою термостату UV-10 із точністю ± 0,1 °С. Через 20 хв від початку випробування, а потім через 10 хв візуально оцінювали зовнішній вигляд супозиторної маси згідно з специфікацією на напівпродукт (табл. 1).

**Результати й обговорення.** Вивчали експериментальні зразки песаріїв та супозиторної маси, отриманих за різними технологічними параметрами.

**Таблиця 1.** Вплив швидкості та часу перемішування на зовнішній вигляд супозиторної маси

Частота обертання мішалки, с <sup>-1</sup>	Час перемішування, хв	Зовнішній вигляд
0,9	20	неоднорідна маса світло-коричневого кольору
	30	гомогенна маса
	40	-//-
	50	-//-
	60	-//-
2,5	20	гомогенна маса світло-коричневого кольору
	30	-//-
	40	-//-
	50	-//-
	60	-//-

Як видно із даних таблиці 1, супозиторна маса при перемішуванні з частотою обертання мішалки 0,9 с<sup>-1</sup> протягом 30-60 хв стає однорідною, рівномірно забарвленою – цей режим гомогенізації і визначено як оптимальний.

У зв'язку із тим, що температурний режим виробництва песаріїв є одним із критичних параметрів, нами для визначення його оптимального значення було проведено дослідження температури розкладання усіх компонентів препарату «Меланізол». Дериватограми дослідних зразків наведено на рисунках 1, 2, 3.

За даними термогравіметричного аналізу встановлено, що метронідазол в інтервалі температур (45-90) °С характеризується поступовими процесами розкладання. Втрата в максимумі при 280 °С складає 63 %, що зумовлено випаровуванням вологи. Проведені дослідження показали, що субстанція метронідазолу є відносно термостабільною речовиною, яка не змінює хімічну структуру до 156 °С (див. рис. 1).

Олія чайного дерева починає розкладатись при температурі 81 °С і характеризується одним значним екзотермічним ефектом із максимумом при

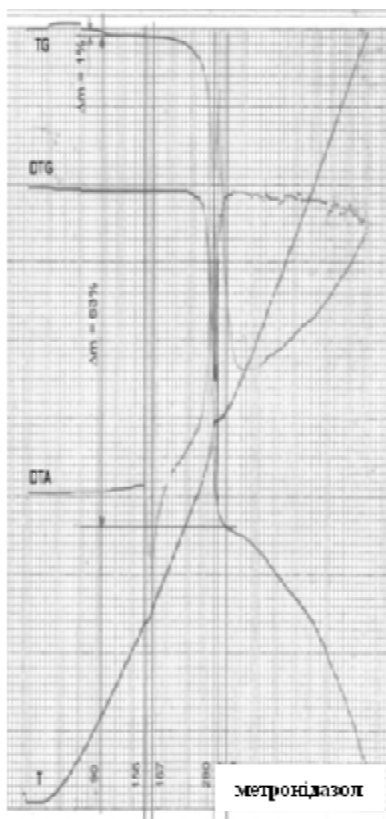


Рис. 1. Дериватограма метронідазолу.

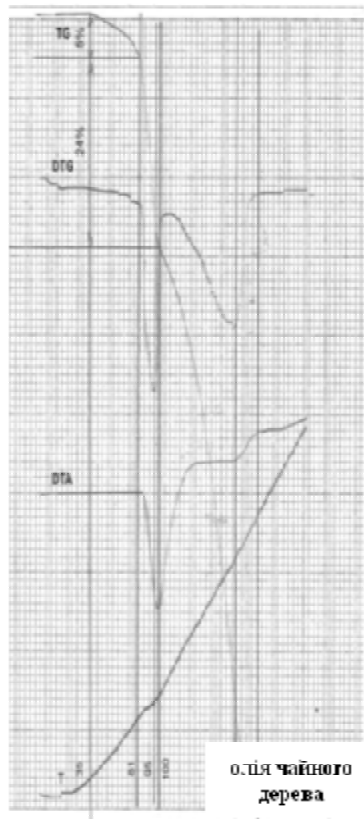


Рис. 2. Дериватограма олії чайного дерева.

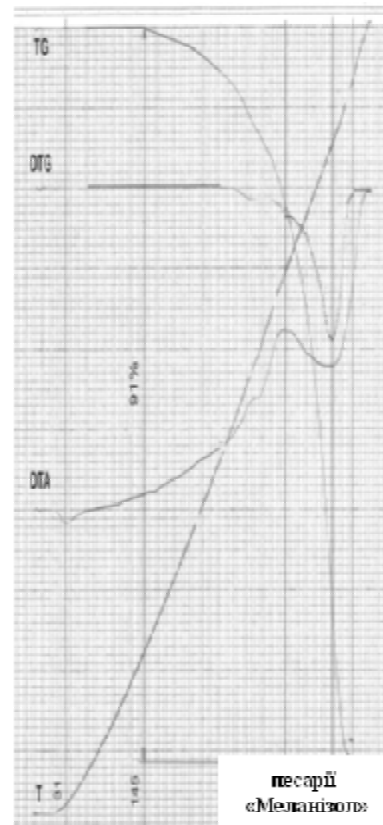


Рис. 3. Дериватограма песаріїв «Меланізол».

температурі 100 °С. Закінчується процес руйнування зразка при температурі 220 °С (див. рис. 2).

Склад песаріїв представлений сумішшю метронідазолу, олії чайного дерева та допоміжних речовин. Процес розкладання песаріїв відбувається у три стадії (див. рис. 3). Перша стадія (30-40) °С характеризується незначною втратою маси та супроводжується ендоефектом. Друга (130-160) °С та третя (330-400) °С стадії характеризуються швидким безперервним процесом деструкції та супроводжуються значними екзотермічними ефектами. Втрати на цих стадіях складають 91 %.

На основі проведених досліджень встановлено, що діючі та допоміжні речовини є відносно термостійкими. Процес приготування песаріїв потрібно проводити при температурі не вище (60-70) °С у зв'язку з можливою втратою маси за рахунок її випаровування.

Термічні ефекти зразків мають подібний характер як в індивідуальних речовинах, так і в песаріях, тому можливо стверджувати про відсутність хімічної взаємодії між речовинами даного лікарського засобу. Проведене нами вивчення тримірних спектрів флюоресценції підтвердило правильність вищевказаного твердження [9].

На основі отриманих результатів досліджень нами було розроблено промислову технологію песаріїв «Меланізол», визначено критичні параметри технологічного процесу, готового продукту та напівпродуктів.

Технологічна схема включає такі технологічні операції: зважування компонентів, подрібнення та просіювання метронідазолу, приготування олійної фази (олія чайного дерева та твін-80), приготування супозиторної маси, розлив супозиторіїв, пакування супозиторіїв у пачки, пакування пачок у коробки.

Зразки песаріїв, виготовлених за даною технологією, відповідали вимогам проекту методів контролю якості (МКЯ) та ДФУ за такими показниками: зовнішній вигляд, якісне та кількісне визначення, однорідність, рН, розчинення (табл. 2).

До розділу «Ідентифікація» на метронідазол включено спектрофотометрію в УФ-області спектра від 230 до 350 нм. На олію чайного дерева запропоновано метод газової хроматографії. На основу – реакцію з розчином калію фероціаніду у кислому середовищі; утворюється зеленуватий осад. Для відмінності гідрофільної основи від гідрофобної включено відмінну реакцію – її розчинність у воді.

**Таблиця 2.** Фізико-хімічні показники якості песаріїв «Меланізол»

Назва показника якості	Вимоги проекту МКЯ	Результати аналізу
Опис	песарії світло-коричневого кольору зі специфічним запахом	відповідають
Якісні реакції: - метронідазол	УФ-спектр поглинання випробуваного розчину повинен мати максимум за довжини хвилі (277±2) нм	відповідає
- олія чайного дерева	на газорідній хроматограмі має визначатись пік: 1-терпен-4-ол. Можлива наявність інших піків	відповідає
Відмінність гідрофільної основи від гідрофобної	реакція з розчином калію фероціаніду у кислому середовищі – утворюється зеленуватий осад	відповідає
Однорідність	мають бути однорідними	однорідні
pH	від 5,0 до 7,0 (потенціометрично, ДФУ 1,0, п. 2.2.3)	5,0-7,0
Розчинення	не більше 60 хв	11 хв
Кількісне визначення в 1 песарії, г - метронідазолу	0,09 – 0,11 0,225-0,275	відповідає
Мікробіологічна чистота	бактерій і грибів не більше 10 <sup>2</sup> , Enter., Ps. aerog., St. aureus не допускається	відповідає

**Висновки.** 1. Проведено комплекс фізико-хімічних та технологічних досліджень з обґрунтування технології песаріїв «Меланізол». 2. Досліджені хімічні та фізичні перетворення під впливом тепла діючих та допоміжних речовин у складі песаріїв. Встановлена відсутність їх взаємодії. 3. Розроблено промислову технологію песаріїв «Меланізол» та визначено критичні параметри

виробництва: температура, швидкість та час перемішування супозиторної маси, ступінь подрібнення та спосіб введення діючих речовин. 4. Проведено дослідження зі стандартизації препарату. Розроблено методики ідентифікації та кількісного вмісту метронідазолу і олії чайного дерева, які введені до проекту МКЯ на песарії «Меланізол».

### Література

1. Державна Фармакопея України Допов. 2. / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1–е вид. – Харків: РІРЕГ, 2008. – 620 с.  
2. Левачкова Ю. В. Біофармацевтичні аспекти створення вагінальних лікарських форм / Ю. В. Левачкова // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С. 49-52.  
3. Левачкова Ю. В. Експериментальне обґрунтування вибору діючих речовин песаріїв для застосування в гінекології / Ю. В. Левачкова // Український біофармацевтичний журнал. – 2009. – № 5(5). – С. 20-23.  
4. Разработка вагинальных суппозиторий антимикробного действия на новых гидрофильных основах / [Столпер Ю. М., Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П., Сытник О. Ю., Зинченко А. А.] // Фармаком. – 2001. – № 3. – С. 84-90.

5. Рубан О. А. Термогравіметричні дослідження мазі глюкорибіну / О. А. Рубан, Є. В. Гладух // Український журнал лабораторної та клінічної медицини. – 2009. – № 2. – С. 36-39.  
6. Технология и стандартизация лекарств: сб. науч. тр. / под ред. В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева. – Х.: «РИРЕГ», 1996. – Т.1 – 786 с.; 2000. – Т.2. – 784 с.  
7. European Pharmacopoeia, Edn. 2004. Strasbourg. Council of Europe. Suppl.5.8 – 2570 p.  
8. United State Pharmacopeia. – XXIV ed. – Rockville: The United State Pharmacopeial, Inc., 2000. – 2569 p.  
9. Using three-dimensional fluorescent spectroscopy in the drug analysis on the basis of apiculture products / A.M. Kotenko, A.I. Tikhonov, Yu.V. Chernykh, O.S. Shpichak, L.I. Tscheblykina // Pharmacia. – 2007 – Vol. LIV, 3-4<sup>th</sup> issue. – P. 3-9.

## ОБОСНОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПЕССАРИЕВ “МЕЛАНИЗОЛ”

Ю. В. Левачкова

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** на основании проведенных физико-химических и технологических исследований разработана промышленная технология пессариев “Меланизол”. Предложены методики идентификации и количественного определения содержания действующих веществ в препарате.

**Ключевые слова:** пессарии, технология, стандартизация, метронидазол, масло чайного дерева.

## GROUNDING OF TECHNOLOGY AND STANDARDIZATION OF VAGINAL SUPPOSITORIES “MELANIZOL”

Yu. V. Levachkova

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** based on delivered physical, chemical and technological researches manufactory technology of vaginal suppositories “Melanizol” has been developed. Methods of identification and quantitative definition of active substances in drug have been proposed.

**Key words:** vaginal suppositories, technology, standardization, metronidazol, oil of tea tree.

*Рекомендована д-м хім. наук, проф. В. П. Новіковим*

УДК 615.454.2.014.22

## ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУПОЗИТОРІЇВ З N,N'-ДИБЕНЗИЛАМІДОМ МАЛОНОВОЇ КИСЛОТИ (ДИБАМКОМ)

©Т. В. Трунова, Т. В. Крутських, О. С. Кухтенко

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** досліджено термогравіметричні властивості компонентів супозиторіїв для лікування епілептичних захворювань. Результати досліджень показали можливість ведення технологічного процесу виробництва супозиторіїв в стандартних температурних умовах (до 70 °С). Відповідність характерних теплових ефектів кожної речовини препарату тепловому ефекту суміші доводить, що компоненти препарату не реагують між собою.

**Ключові слова:** виробництво супозиторіїв, дериватограма, термогравіметричні дослідження, технологічний процес.

**Вступ.** Розробка нового лікарського препарату у вигляді супозиторіїв на основі вітчизняної сировини для лікування епілептичних захворювань – питання важливе та актуальне [1,6,7]. N,N'-дибензиламід малонОВОЇ кислоти (дибамк) був синтезований в Національному

фармацевтичному університеті. Встановлено його значну протисудомну дію [1].

Мета роботи – створення супозиторіїв для лікування епілептичних захворювань. Необхідно зазначити, що на українському фармацевтичному ринку не існує препаратів для лікування епі-