



УДК 661.122, 661.123, 615.015.14

## ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК КОМБИНИРОВАННОГО ПРОЛОНГАТОРА НАТРИЙ КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ И ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ЖИДКОЙ ДИСПЕРСИОННОЙ СРЕДОЙ

**Е.Т. ЖИЛЯКОВА, Н.Н. ПОПОВ  
М.Ю. НОВИКОВА, О.О. НОВИКОВ  
Д.А. ФАДЕЕВА**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: Ezhilyakova@bsu.edu.ru*

Повышение биодоступности жидких лекарственных форм является основной задачей при их разработке. В этой связи поиск составов и технологических методик пролонгаторов-загустителей для лекарственных форм с жидкой дисперсной средой является актуальной. Выбор технологического процесса обработки полимеров натрий карбоксиметилцеллюлозы и поливинилового спирта приводящей к повышению вязкости, создает условие формирования перспективных комбинированных форм.

Ключевые слова: пролонгаторы, натрий карбоксиметилцеллюлоза, спирт поливиниловый.

**Введение.** В настоящее время отмечается увеличение количества производителей готовых лекарственных средств. Однако недостаточный опыт в разработке и продвижении отечественных лекарственных препаратов, их более низкое качество и узкий ассортимент не позволяют существенно потеснить иностранных производителей на российском фармацевтическом рынке [8].

В свою очередь, широкое применение в фармацевтическом производстве находят многокомпонентные композиции вспомогательных веществ, так как путем их совместного производства достигается изменение физико-механических свойств индивидуальных веществ. Примером могут служить Целлактоза (смесь лактозы и целлюлозы), пласдон S-630 (смесь повидона и полиэтиленгликоля), Лудипресс (смесь лактозы и Коллидонов), Просольв (смесь МКЦ и аэросила) [2].

В фармацевтической технологии в качестве вспомогательных веществ широкое применение находят натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) и поливиниловый спирт (ПВС). Такой выбор обусловлен, в основном, их способностью наиболее эффективно пролонгировать действие глазных капель, мазей, суппозиторных основ и суспензий путем повышения вязкости лекарственных форм.

В последнее время в мире особый интерес вызывает механохимия – наука, изучающая химические и физико-химические превращения вещества при механических воздействиях. Значимость и перспективность этого направления доказана и обоснована. Также находит место использование механохимических подходов в фармацевтической промышленности [6].

Механическая обработка лекарственных и вспомогательных веществ способствует увеличению площади поверхности твердого вещества, формированию частиц оптимального размера, приводит к уменьшению степени кристалличности и аморфизации веществ. Использование приведенного эффекта позволяет оптимизировать растворимость веществ, повышая биологическую доступность лекарственного средства [7].

Установлено, что механохимические явления становятся определяющими как в отношении физико-химических свойств препаратов, так и их биологического эффекта [9]. По некоторым данным известно, что механическое измельчение не загрязняет измельчаемые вещества, а в результате механической активации повышается биодоступность субстанций [5].

Так, механохимическое получение твердофазных комплексов лекарственных веществ с растительными полисахаридами представляется перспективным путем модификации лекарственных средств, позволяющим повысить растворимость, а следовательно, биодоступность лекарственных веществ; снизить действующую дозу лекарственных веществ с сохранением высокой базовой активности; уменьшить степень выраженности побочных эффектов, характерных для лекарственных веществ [3].

Известна способность молекул полимеров под действием механической нагрузки



распрямляться и кристаллизоваться. При условии сохранения стабильности дисперсий, последствием механической обработки некоторых полимеров является увеличение вязкости их растворов и дисперсий в 2-4 раза, что позволяет достигнуть снижения количества вспомогательных веществ в лекарственных формах [7].

В настоящее время широкое применение находят многокомпонентные композиции вспомогательных веществ, полученные путем совместной обработки, в результате чего достигается изменение физико-механических свойств индивидуальных веществ [1].

Резюмируя вышесказанное, можно констатировать, что использование механохимических приемов обработки лекарственных и вспомогательных веществ способствует их модификации, повышению растворимости, увеличению вязкости их растворов, повышает биологическую доступность веществ, что позволит создавать новые лекарственные препараты с минимальным содержанием действующих и вспомогательных веществ и более высокой терапевтической эффективностью, а также позволит оптимизировать некоторые технологические процессы.

Таким образом, рабочая гипотеза исследования состоит в следующем: проведение механохимической обработки полимеров в измельчителях различного типа способствует образованию новых молекулярных фрагментов, позволяющих изучить их физико-химические свойства (вязкость, растворимость), что в свою очередь может привести к возможности снижения их концентраций.

Целью данной работы явилась разработка технологии супрамикроструктурирования комбинированного пролонгатора натрий карбоксиметилцеллюлозы и поливинилового спирта и изучение физико-химических и технологических свойств полученной субстанции для использования в создании пролонгированных лекарственных форм.

**Материалы и методы исследования.** В качестве объекта исследования использовались Na-КМЦ Камцел 500 (ТУ 2231-002-50277563-00) и поливиниловый спирт 16/1 (ГОСТ 10779-78).

Получение супрамикроструктурированной субстанции производилось путем измельчения смеси порошка Na-КМЦ и ПВС в соотношениях 1:1, 1:2, 1:3, 2:3, 2:5 в различных временных режимах. Смесь полимера массой 20 грамм помещали в барабан шаровой вибрационной мельницы МЛ-1 (мельницы дисковой Retsch RS-200) и измельчали в различных временных режимах: 5, 15, 30, 45, 60 минут. Затем проводилось изучение физико-химических и технологических характеристик полученных супрамикроструктурированных субстанций.

Изучение формы частиц полученных супрамикроструктурированных форм полимеров проводилось на растровом ионно-электронном микроскопе Quanta 200 3D в Центре коллективного пользования научным оборудованием БелГУ «Диагностика структуры и свойств наноматериалов».

Определение вязкости и pH супрамикроструктурированных субстанций проводилось в соответствии с ОФС (42-0038-07) «Вязкость» и ОФС (42-0048-07) «Ионометрия» Государственной Фармакопеи Российской Федерации XII издания с использованием вискозиметра капиллярного ВПЖ-2 и ионометра ИЛ-160.

*Приготовление раствора комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС.* Навеску порошка заливали холодной водой необходимого объема, оставляли на сутки, после чего нагревали на водяной бане при температуре 90° С, помешивая, до полного растворения.

Определение технологических характеристик супрамикроструктурированных субстанций проводилось по общепринятым методикам [4].

Определение сыпучести производилось на приборе ВП-12А. Навеску порошка массой 20 г засыпали в сухую воронку прибора при закрытой заслонке, включали прибор и секундомер. После 20 секунд утряски, необходимой для стабильных показаний, открывали заслонку и фиксировали время полного истечения порошка из воронки. Сыпучесть определяли по формуле

$$V_c = \frac{m}{t-20} \quad (1)$$

где  $V_c$  – сыпучесть, г/с;  $m$  – масса навески, г;  $t$  – полное время опыта, с; 20 – время утряски, с.

Определение угла естественного откоса также производилось на приборе ВП-12А. Измеряли угол между образующей конуса сыпучего материала и горизонтальной плоскостью.

Для определения насыпной массы навеску исследуемого порошка насыпали в мерный цилиндр малыми порциями при легком постукивании по стенке цилиндра до постоянного объема, затем порошок взвешивали и рассчитывали насыпную массу по формуле:

$$\rho_n = \frac{m}{V}, \tag{2}$$

где  $\rho_n$  – насыпная масса, кг/м<sup>3</sup>;  $m$  – масса сыпучего материала, кг;  $V$  – объем порошка в измерительном цилиндре после утряски, м<sup>3</sup>.

Относительная плотность – отношение насыпной массы к истинной плотности:

$$\tau_r = \frac{\rho_n}{\rho} \cdot 100, \tag{3}$$

где  $\rho_n$  – насыпная масса, кг/м<sup>3</sup>;  $\rho$  – удельная масса, кг/м<sup>3</sup>.

Пористость – объем свободного пространства между частицами порошка:

$$P = 100 - \tau_r, \tag{4}$$

где  $\tau$  – относительная плотность.

Для определения коэффициента прессуемости навеску исследуемого порошка массой 0,5 г прессовали в матрице диаметром 11 мм на таблеточном прессе 6000S, затем измеряли высоту и массу таблетки. Коэффициент прессуемости определяли по формуле:

$$K_{\text{ПП}} = \frac{m}{h}, \tag{5}$$

где  $K_{\text{ПП}}$  – коэффициент прессуемости, г/мм;  $m$  – масса таблетки, г;  $h$  – высота таблетки, мм.

**Результаты исследования.** В рамках исследования было проведено изучение формы и размеров частиц супрамикроструктурированного комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС.

*Изучение формы и размеров частиц супрамикроструктурированного комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС.*

На рис. 1-25 представлены микрофотографии супрамикроструктурированного комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в соотношениях 1:1, 1:2, 1:3, 2:3, 2:5 после обработки в различных временных режимах в мельнице МЛ-1 (мельницы дисковой Retsch RS-200).

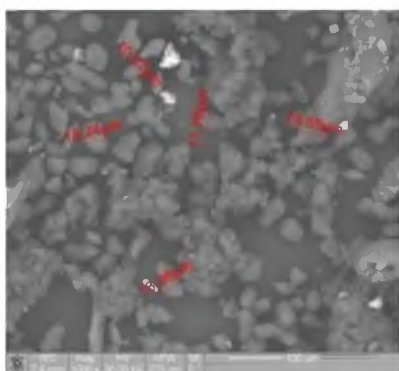


Рис. 1. Микрофотография комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС (1:1) после 5 минут измельчения

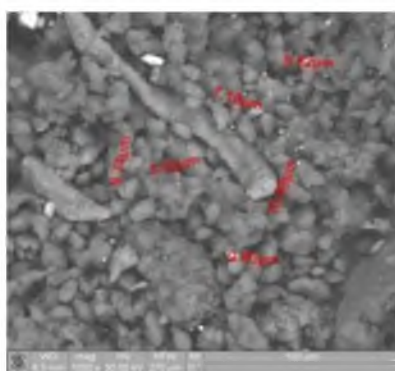


Рис. 2. Микрофотография комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС (1:1) после 15 минут измельчения

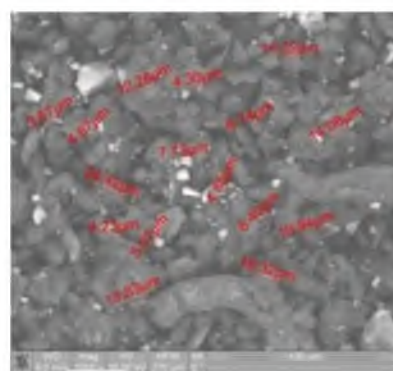


Рис. 3. Микрофотография комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС (1:1) после 30 минут измельчения

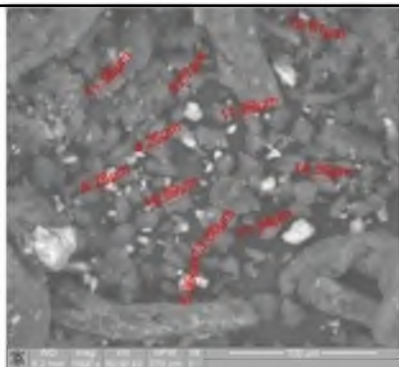


Рис. 4. Микрофотография комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС (1:1) после 45 минут измельчения

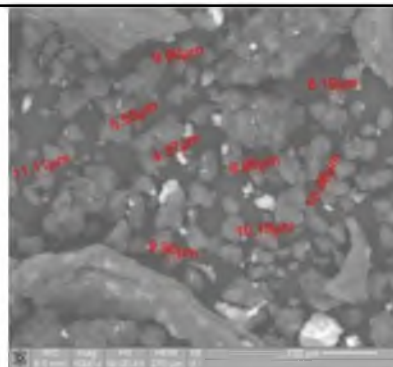


Рис. 5. Микрофотография комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС (1:1) после 60 минут измельчения

По данным рис. 1-5 видно, что совместное измельчение Na-КМЦ и ПВС в соотношении 1:1 также способствует уменьшению размеров частиц полимеров, разрушению глобулярной структуры Na-КМЦ, образованию агломератов. После 5 и 15 минут обработки размер частиц полимеров находится в пределах 10-20 мкм, встречаются остатки глобулярной структуры Na-КМЦ. После 30 и 45 минут обработки увеличивается количество более мелких частиц, появляются агломераты, размер частиц около 5-20 мкм. После 60 минут обработки количество агломератов возрастает, большинство частиц разрушено, размер частиц в пределах 5-15 мкм.

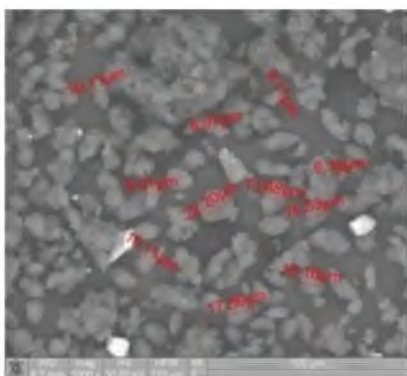


Рис. 6. Микрофотография комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС (1:2) после 5 минут измельчения

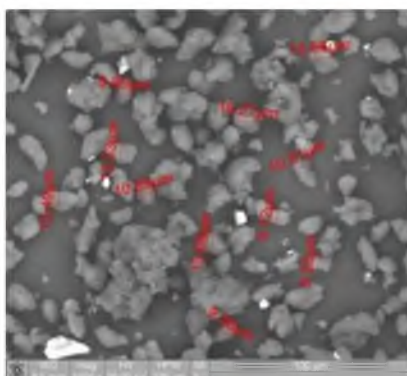


Рис. 7. Микрофотография комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС (1:2) после 15 минут измельчения

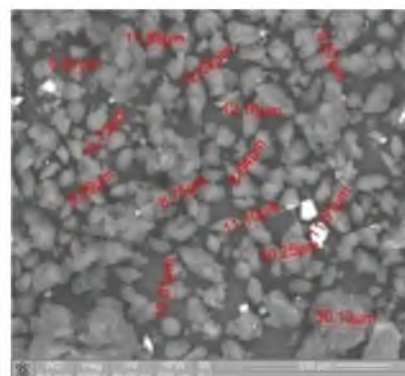


Рис. 8. Микрофотография комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС (1:2) после 30 минут измельчения

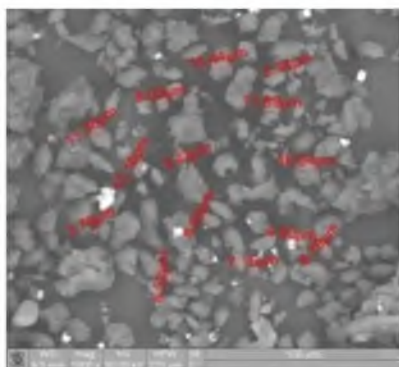


Рис. 9. Микрофотография комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС (1:2) после 45 минут измельчения

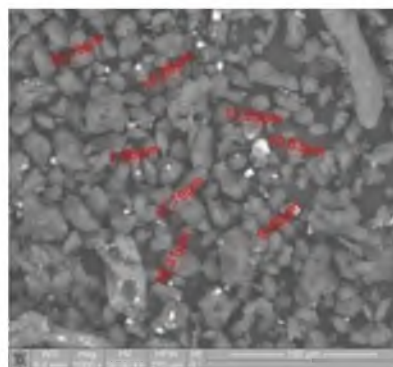


Рис. 10. Микрофотография комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС (1:2) после 60 минут измельчения

Как видно из рис. 6-10, после измельчения смеси полимеров в соотношении 1:2 в течение 5-15 минут размер частиц находится в пределах 8-22 мкм, практически полностью разрушается глобулярная структура Na-КМЦ. В свою очередь в режимах 30-45-60 минут происходит уменьшение размеров частиц полимера, образование агломератов, размер частиц находится в пределах 7-30 мкм.

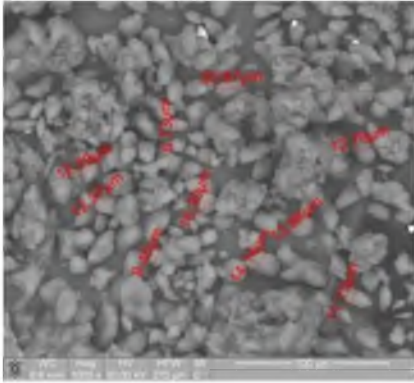


Рис. 11. Микрофотография комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВХ (1:3) после 5 минут измельчения

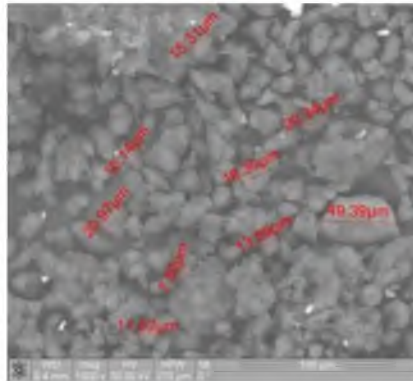


Рис. 12. Микрофотография комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВХ (1:3) после 15 минут измельчения

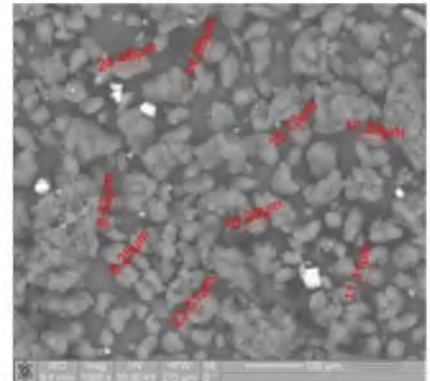


Рис. 13. Микрофотография комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВХ (1:3) после 30 минут измельчения

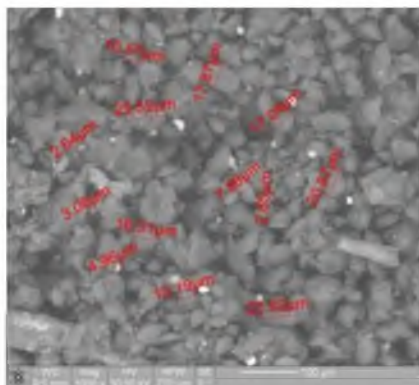


Рис. 14. Микрофотография комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВХ (1:3) после 45 минут измельчения

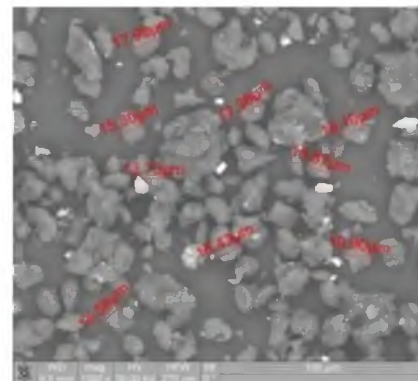


Рис. 15. Микрофотография комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВХ (1:3) после 60 минут измельчения

По данным рис. 11-15 видно, что измельчение смеси Na-КМЦ и ПВХ в соотношении 1:3 в режимах 5-15 минут способствует появлению агломератов, размер частиц 8-20 мкм. После измельчения в режимах 30-45 минут количество агломератов уменьшается, увеличивается количество более мелких частиц размером 5-25 мкм. В свою очередь в режиме 60 минут обработки количество агломератов невелико, преобладают частицы размером около 10-20 мкм.

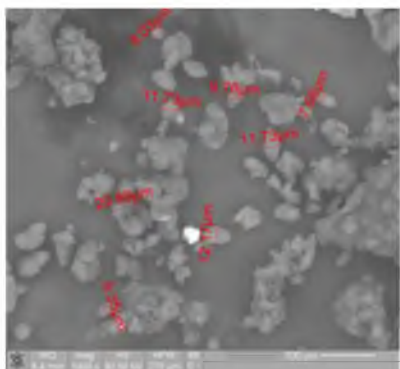


Рис. 16. Микрофотография  
комбинированного  
пролонгатора Na-КМЦ  
и ПВС (2:3)  
после 5 минут измельчения

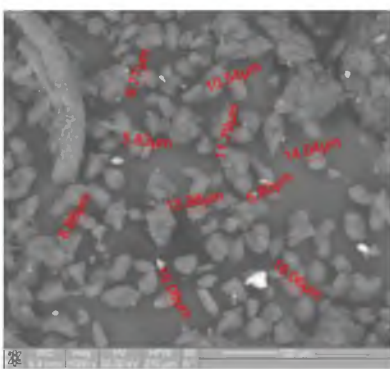


Рис. 17. Микрофотография  
комбинированного  
пролонгатора Na-КМЦ  
и ПВС (2:3)  
после 15 минут измельчения

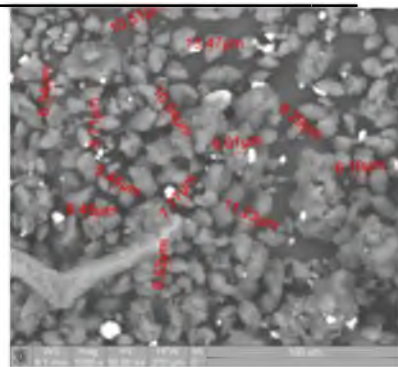


Рис. 18. Микрофотография  
комбинированного  
пролонгатора Na-КМЦ  
и ПВС (2:3)  
после 30 минут измельчения

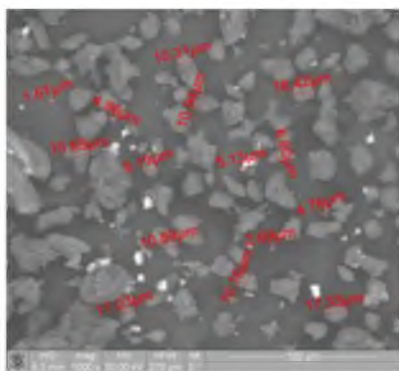


Рис. 19. Микрофотография комбинированного  
пролонгатора Na-КМЦ и ПВС (2:3)  
после 45 минут измельчения

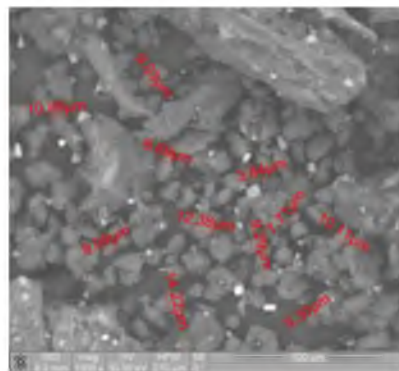


Рис. 20. Микрофотография комбинированного  
пролонгатора Na-КМЦ и ПВС (2:3)  
после 60 минут измельчения

Из рис. 16-20 видно, что измельчение Na-КМЦ и ПВС в соотношении 2:3 во всех режимах не приводит к полному разрушению глобулярной структуры Na-КМЦ. Размер частиц с увеличением времени практически не изменяется и находится в пределах 5-20 мкм. Увеличение более мелкой фракции порошка полимера происходит пропорционально в режимах 30-45-60 минут, агломерирование частиц незначительно.

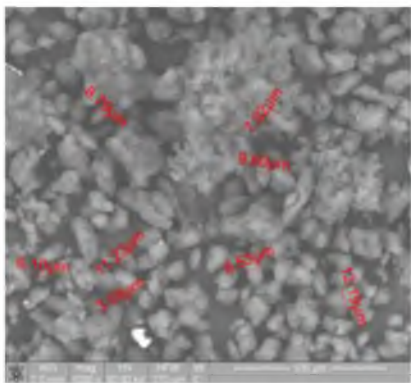


Рис. 21. Микрофотография  
комбинированного  
пролонгатора Na-КМЦ  
и ПВС (2:5)  
после 5 минут измельчения

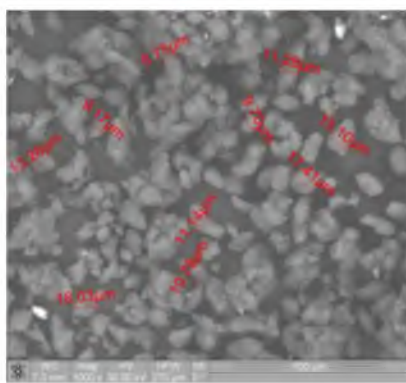


Рис. 22. Микрофотография  
комбинированного  
пролонгатора Na-КМЦ  
и ПВС (2:5)  
после 15 минут измельчения

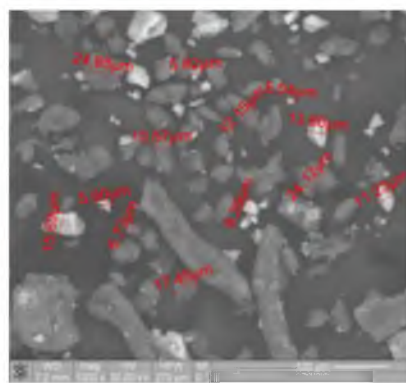


Рис. 23. Микрофотография  
комбинированного  
пролонгатора Na-КМЦ  
и ПВС (2:5)  
после 30 минут измельчения

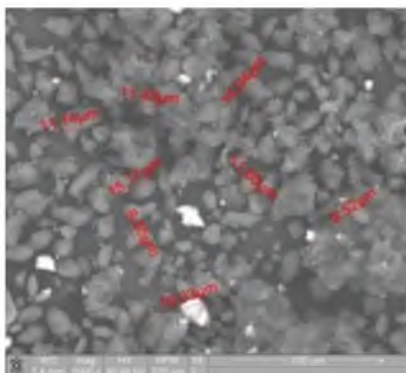


Рис. 24. Микрофотография комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС (2:5) после 45 минут измельчения

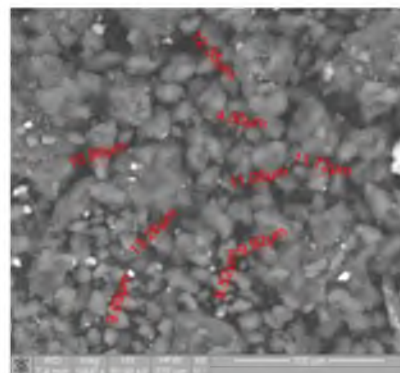


Рис. 25. Микрофотография комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС (2:5) после 60 минут измельчения

По данным рис. 21-25, измельченный комбинированный пролонгатор Na-КМЦ и ПВС в соотношении 2:5 содержит большое количество агломерированных частиц, количество обломков глобул Na-КМЦ незначительно. В режимах 5 и 15 минут размер частиц 5-15 мкм, значительно количество агломератов. В режимах 30-45 минут количество агломератов увеличивается, увеличивается также количество более мелких частиц, размер частиц в среднем 7-30 мкм. В режиме 60 минут практически все частицы полимера агломерированы, размер частиц около 7-20 мкм.

Таким образом, анализируя микрофотографии измельченного комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в различных временных режимах и соотношениях, можно констатировать следующее: в процессе механической обработки происходит увеличение количества частиц полимера с меньшим размером, образование агломератов, разрушение глобулярной структуры Na-КМЦ. Средний размер частиц полимера во всех соотношениях в целом остается постоянным и находится в пределах 5-30 мкм.

*Изучение изменения физико-химических характеристик комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в процессе супрамикроструктурирования*

Результаты определения кинематической вязкости и pH водных растворов комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС представлены в табл. 1 и 2.

Графики зависимости кинематической вязкости и pH от времени супрамикроструктурирования представлены на рис. 9, 10.

Таблица 1

**Кинематическая вязкость водных растворов комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в процессе супрамикроструктурирования, сСт**

Вспомогательное вещество	Концентрация водного раствора, %	Время измельчения, мин					
		0	5	15	30	45	60
Соотношение Na-КМЦ и ПВС 1:1	1%	5,80	3,44	5,17	6,25	5,95	4,98
Соотношение Na-КМЦ и ПВС 1:3	2%	3,50	7,09	6,71	10,77	8,67	11,74
Соотношение Na-КМЦ и ПВС 2:3	1%	2,83	3,16	2,39	5,73	2,77	3,36
	2%	12,37	14,16	14,78	22,82	17,87	23,81

Таблица 2

**pH водных растворов комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в процессе супрамикроструктурирования**

Вспомогательное вещество	Концентрация водного раствора, %	Время измельчения, мин					
		0	5	15	30	45	60
Соотношение Na-КМЦ и ПВС 1:3	2%	8,41	6,27	6,21	6,67	6,88	6,91
Соотношение Na-КМЦ и ПВС 2:3	2%	5,09	4,96	4,95	4,86	5,10	4,94



Рис. 26. Зависимость кинематической вязкости водных растворов 1% комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС (1:1) от времени измельчения

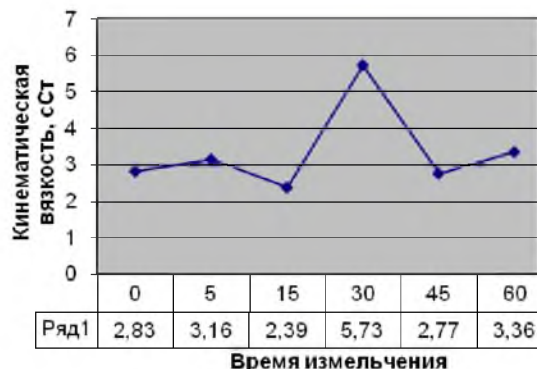


Рис. 27. Зависимость кинематической вязкости водных растворов 1% комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС (2:3) от времени измельчения

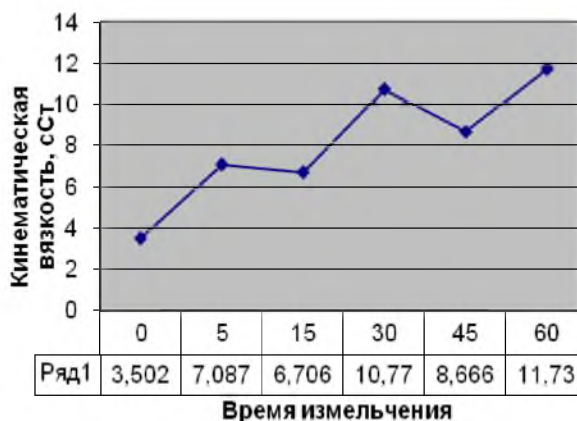


Рис. 28. Зависимость кинематической вязкости водных растворов 2% комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС (1:3) от времени измельчения

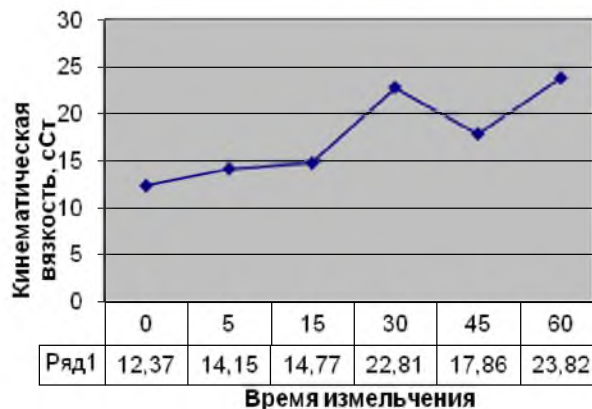


Рис. 29. Зависимость кинематической вязкости водных растворов 2% комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС (2:3) от времени измельчения

По данным табл. 1 и графиков на рис. 26-29 видно, что супрамикроструктурирование комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в различных соотношениях способствует повышению кинематической вязкости водных растворов этого вспомогательного вещества. Установлено, что максимальное повышение вязкости 1% водного раствора комбинированного пролонгатора-загустителя Na-КМЦ и ПВС для соотношения 1:1 с 5,8 сСт, не измельченного до 6,25, и для соотношения 1:3 с 2,83 сСт, не измельченного до 5,73 сСт, отмечается в режиме 30 минут. В свою очередь максимальное повышение кинематической вязкости 2% водного раствора комбинированного пролонгатора для соотношения 1:3 с 3,5 сСт, не измельченного до 11,74 сСт, наблюдается в режиме 60 минут.

Как видно из табл. 2, значения pH комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС находятся в интервале 5,00-8,41. Таким образом, супрамикроструктурирование практически не изменяет значение pH водных растворов этого пролонгатора.

Таким образом, в процессе супрамикроструктурирования комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в различных соотношениях происходит увеличение кинематической вязкости его растворов, pH существенно не изменяется.

*Изучение изменения технологических характеристик комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в процессе супрамикроструктурирования.*

В табл. 3 представлены технологические характеристики супрамикроструктурированного комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС.



Таблица 3

**Изменение технологических характеристик комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в процессе супрамикроструктурирования**

Наименование вспомогательного вещества	Тип измельчителя	Время измельчения, мин	Сыпучесть, г/с	Угол естественного оплоса, °	Насыпная масса, кг/м <sup>3</sup>	Относительная плотность, %	Пористость, %	Коэффициент прессуемости, г/мм
Na-КМЦ и ПВС (1:1)	МЛ-1	0	2,00	45	548	38,59	61,41	Не пресс.
		5	4,75	45	714	50,28	49,72	Не пресс.
		15	4,78	45	787	55,42	44,58	Не пресс.
		30	4,16	40	815	57,39	42,61	Не пресс.
		45	2,78	45	786	55,35	44,65	Не пресс.
		60	2,50	45	796	55,95	44,95	Не пресс.
Na-КМЦ и ПВС (1:2)	МЛ-1	0	2,10	40	623	45,70	54,30	0,169
		5	4,47	40	700	51,36	48,64	0,169
		15	4,16	35	746	54,73	45,27	0,128
		30	3,63	30	688	50,48	49,52	0,125
		45	2,92	35	683	50,11	49,89	0,128
		60	1,25	30	739	54,22	45,78	0,125
Na-КМЦ и ПВС (1:3)	МЛ-1	0	2,09	45	597	44,72	55,28	0,173
		5	4,49	40	724	54,23	45,77	0,167
		15	3,30	40	752	56,33	43,67	0,170
		30	2,59	39	750	48,91	51,09	0,170
		45	1,41	39	740	47,94	52,06	0,170
		60	1,40	37	780	49,44	50,56	0,167
Na-КМЦ и ПВС (2:3)	МЛ-1	0	2,13	45	590	42,57	57,43	0,167
		5	4,86	40	716	51,66	48,34	0,170
		15	4,75	40	769	55,48	44,52	0,170
		30	3,74	35	804	58,01	41,99	0,167
		45	2,90	35	830	48,12	51,88	0,170
		60	2,54	35	800	57,72	42,28	0,167
Na-КМЦ и ПВС (2:5)	МЛ-1	0	2,20	40	607	45,06	54,94	0,170
		5	2,70	40	623	48,11	51,89	0,170
		15	2,90	40	651	49,29	50,71	0,167
		30	3,93	40	776	57,10	42,90	0,170
		45	2,76	40	655	48,63	51,37	0,167
		60	2,54	40	680	47,51	52,49	0,170

На рис. 30-31 представлены графики зависимости технологических характеристик комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС от времени супрамикроструктурирования.

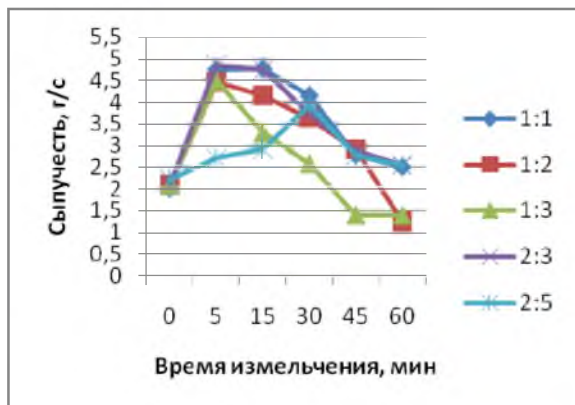


Рис. 30. Зависимость сыпучести комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в различных соотношениях от времени измельчения

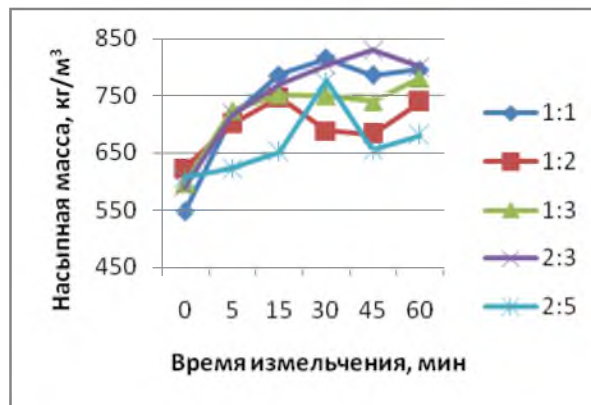


Рис. 31. Зависимость насыпной массы комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в различных соотношениях от времени измельчения



Как видно из графика на рис. 30, значения сыпучести неизмельченных компонентов соотношений комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС 1:1, 1:2, 1:3, 2:3, 2:5 составляют в среднем 2,08 г/с, что характеризует сыпучесть этих объектов как плохую. В ходе супрамикроструктурирования этот показатель для комбинированного пролонгатора во всех соотношениях возрастает. Максимальная сыпучесть комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в соотношениях 1:1, 1:2 и 2:3 отмечается в режимах 5-15 минут. Сыпучесть объекта в соотношениях 1:1, 1:2, 2:3 в режиме 5 минут составляет 4,75 г/с, 4,47 г/с, 4,86 г/с; в режиме 15 минут 4,78 г/с, 4,16 г/с, 4,75 г/с соответственно, что выше сыпучести неизмельченных субстанций в 2,4 раза. Для соотношения 1:3 максимальная сыпучесть наблюдается в режиме 5 минут и составляет 4,49 г/с, что выше неизмельченной субстанции в 2,14 раз. Дальнейшее увеличение времени измельчения пролонгатора в соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 2:3 приводит к постепенному уменьшению этой характеристики. В свою очередь для соотношения 2:5 показатель сыпучести возрастает в интервале 5-30 минут, максимальная сыпучесть наблюдается в режиме 30 минут и составляет 3,93 г/с, дальнейшее измельчение приводит к уменьшению сыпучести.

Также отмечается изменение угла естественного откоса в ходе супрамикроструктурирования комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС. Для соотношений 1:2 и 2:3 с углом откоса неизмельченных субстанций  $40^\circ$  и  $45^\circ$  соответственно характерно его уменьшение в режимах 5, 15, 30 минут соотношения 1:2 до  $40^\circ$ ,  $35^\circ$ ,  $30^\circ$  и соотношения 2:3 до  $40^\circ$ ,  $40^\circ$ ,  $35^\circ$ . Угол естественного откоса соотношения 1:1 составляет  $45^\circ$  и уменьшается в режиме 30 минут до  $40^\circ$ ; соотношения 1:3 составляет  $45^\circ$ , снижается в режимах 5-60 минут до  $40^\circ$ ; соотношения 2:5 неизмельченного и измельченного пролонгатора составляет  $40^\circ$ .

Как видно из графика на рис. 31, для неизмельченного комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС всех соотношений характерна насыпная масса в пределах 548-623 кг/м<sup>3</sup>, что характеризует их как легкие порошки. После измельчения во всех указанных временных режимах насыпная масса комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в соотношении 1:1 возрастает до значения показателя, характерного для средних порошков в режимах 15, 30, 45, 60 минут – 787 кг/м<sup>3</sup>, 815 кг/м<sup>3</sup>, 786 кг/м<sup>3</sup>, 796 кг/м<sup>3</sup> соответственно, максимума достигает в режиме 30 минут – в 1,5 раза выше исходной.

Такая же зависимость наблюдается и при измельчении комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в соотношении 1:2 – происходит увеличение значения насыпной массы до величины, характерной для средних порошков. При этом максимальных значений насыпная масса достигает в режимах 15 и 60 минут – 746 кг/м<sup>3</sup> и 739 кг/м<sup>3</sup>, что в 1,2 раза выше исходного значения. Для соотношения 1:3 характерно увеличение насыпной массы в режимах 15, 30, 60 минут – 752 кг/м<sup>3</sup>, 750 кг/м<sup>3</sup>, 780 кг/м<sup>3</sup>, максимальное значение в режиме 60 минут – в 1,3 раза выше исходной. Измельчение комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в соотношении 2:3 способствует увеличению насыпной массы в режимах 30, 45, 60 минут – 804 кг/м<sup>3</sup>, 830 кг/м<sup>3</sup>, 800 кг/м<sup>3</sup>, максимум в режиме 45 минут – в 1,41 раз выше насыпной массы неизмельченного пролонгатора. Насыпная масса комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в соотношении 2:5 увеличивается в режиме 30 минут до 776 кг/м<sup>3</sup>, что в 1,28 раз выше исходной.

По результатам определения относительной плотности и пористости установлено, что в процессе супрамикроструктурирования пролонгатора во всех режимах отмечается увеличение значений относительной плотности всех соотношений и уменьшение значений пористости.

В ходе определения коэффициента прессуемости установлено, что комбинированный пролонгатор Na-КМЦ и ПВС в соотношении 1:1 не прессуется. Коэффициент прессуемости в соотношении 1:2 в режиме 5 минут не изменяется и составляет 0,169, в режимах 15-60 минут снижается на 25% до 0,125-0,128 г/мм; в соотношениях 1:3, 2:3 и 2:5 в режимах 5-60 минут незначительно отклоняется на 2% от исходного значения и составляет 0,167-0,170 г/мм.

Таким образом, в ходе супрамикроструктурирования комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС происходит улучшение его технологических характеристик: сыпучесть увеличивается и становится удовлетворительной, возрастает насыпная масса пролонгатора.

*Работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 гг., государственный контракт № П865 от 25 мая 2010 г. «Разработка технологии*



*производства супрамикроструктурированных полимеров, используемых для создания пролонгированных лекарственных средств».*

### Литература

1. Андреев, П.В. Применение отечественных модифицированных крахмалов в химико-фармацевтической промышленности (обзор) / П.В. Андреев // Химико-фармацевтический журнал – 2004. – №8. – С.37-41.
2. Воскобойникова, И.В. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И.В. Воскобойникова, С.Б. Авакян, Т.А. Сокольская [и др.] // Химико-фармацевтический журнал – 2005. – № 1. – С.22-28.
3. Душкин, А. В. Механохимическое получение и фармакологическая активность водорастворимых межмолекулярных комплексов арабиногалактана и лекарственных веществ / А. В. Душкин, Е. С. Метелева, Т. Г. Толстикова // Известия Академии наук. Серия химическая.– 2008. – № 6. – С. 1-9.
4. Езерский, М.Л. Методы определения технологических характеристик фармацевтических порошков. II. Насыпной вес, объемная плотность, сыпучесть, угол откоса, слипаемость, сопротивление сдвигу/ М.Л. Езерский // Химико-фармацевтический журнал – 1977. – № 8. – С. 98-114.
5. Коньгин, Г.Н. Механоактивированный препарат кальция глюконат: рентгеноструктурные, микроскопические и рентгеноэлектронные исследования / Г.Н. Коньгин, Ф.З. Гильмутдинов, С.Г. Быстров // Химия в интересах устойчивого развития. – 2005. – №13. – С.249-252.
6. Краткая химическая энциклопедия / гл. ред. И. Л. Кнунянц – Т. 1-5. – М., 1961. – С. 67.
7. Ломовский, О.И. Прикладная механохимия: фармацевтика и медицинская промышленность / О.И. Ломовский // Обработка дисперсных материалов и сред.: Междунар. период. сб. научн. тр. – Вып.11. – Одесса, 2001. – С.81-100.
8. Обзор российского фармацевтического рынка / Департамент консалтинга группы ИНЭК. – М., 2004.
9. Халиков, С.С. Аспекты механохимической технологии модификации биологически активных веществ / С.С. Халиков // Химия и медицина: тезисы докладов VIII Всероссийской конференции с международным участием. – Уфа: АН РБ, Гилем. – 2010. – С. 78.

## STUDY OF PHYSIC-CHEMICAL AND TECHNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF COMBINED PROLONGATOR WITH NA-CARBOXYMETHYLCELLULOSE AND POLYVINYL ALCOHOL IN ORDER TO CREATE PROLONGED DOSAGE FORMS WITH LIQUID DISPERSION MEDIUM

**E.T. ZHILYAKOVA, N.N. POPOV  
M.YU. NOVIKOVA, O.O. NOVIKOV  
D.A. FADEEVA**

*Belgorod National  
Research University*

*e-mail: EZhilyakova@bsu.edu.ru*

Improvement of bioavailability liquid dosage forms is the main task in their design. In this regard search formulations and technological techniques of prolongators for dosage forms with liquid dispersed environment is relevant. Choice of technological process of polymer processing of PVA and Na-CMC for higher viscosity, creates a condition of prospective combined forms.

Key words: prolongators, Na-carboxymethylcellulose, polyvinyl alcohol.