



УДК 615.011.4:661.12

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РАЗЛИЧНЫХ МАРОК КРОСКАРМЕЛОЗЫ (НА-КМЦ)

В.М. ВОРОБЬЕВА
О.Г. МАКАРОВА

*Алтайский государственный
медицинский университет,
г. Барнаул*

e-mail: vmv@agmu.ru

Изучены физико-химические и технологические свойства рекомендованных для применения в фармацевтической промышленности торговых марок кроскармеллозы, которые отличаются степенью замещения и полимеризации: бланозе™ CG фарм – 7НОФ, 7МФ, 12М31F, 9М31XF; аквасорб А380 и А500 (Hercules, Франция), регенкур и Na-КМЦ ИМП (Россия).

Ключевые слова: натрий карбоксиметилцеллюлоза, ИК-спектры, фракционный состав, насыпная масса, сыпучесть, прессуемость.

Введение. Современное развитие фармацевтической технологии позволяет широко использовать в составе лекарственных препаратов полимеры, которые пролонгируют высвобождение лекарственных веществ, регулируют биодоступность, увеличивают сроки годности лекарственных препаратов [4]. Среди большого числа полимеров особый интерес для использования в качестве вспомогательного вещества в фармацевтической технологии представляет кроскармелоза (МНН), более известная как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ). В настоящее время на рынке представлено большое количество торговых марок кроскармеллозы, имеющих различные степени полимеризации и замещения по карбоксиметильным группам, отвечающих требованиям фармацевтического производства по показателям химической и микробиологической чистоты [2, 7]. В эксперименте показано, что натрий-карбоксиметилцеллюлоза в качестве вспомогательного вещества в лекарственных препаратах не представляет мутагенной опасности [8].

Методология разработки лекарственных препаратов на основе полимеров предусматривает в качестве первого этапа информационно-поискового блока исследований изучение физико-химических и технологических свойств полимеров и на основании специфических функциональных характеристик определение области их применения [3]. Основополагающими свойствами полимеров для их применения в фармацевтической технологии являются сыпучесть, прессуемость, осмотическая активность, сорбционные свойства, способность к геле- и пленкообразованию, антимикробная активность.

Цель данной работы – сравнительная характеристика физико-химических и технологических свойств различных торговых марок кроскармеллозы с целью их дальнейшего использования для разработки лекарственных форм.

Материалы и методы исследования. В качестве объектов исследования выбраны рекомендованные для применения в фармацевтической промышленности торговые марки кроскармеллозы, которые отличаются степенью замещения и полимеризации: бланозе™ CG фарм: 7НОФ, 7МФ, 12М31F, 9М31XF; аквасорб А380 и А500 (Hercules, Франция), регенкур (1 МГМУ им. И.М.Сеченова, Россия), Na-КМЦ ИМП (ЗАО «Вектон», Россия).

Спектрофотометрию в инфракрасной области проводили в лаборатории Алтайского центра контроля качества и сертификации ЛС на ИК-Фурье спектрометре «Infracum FT – 801». Подготовку образцов для исследования проводили по методике ОФС 42-0043-07 ГФ XII изд. [5]. Результаты исследования обрабатывали с использованием программы «ZaIR» для «Windows».

Плотности полимеров устанавливали пикнометрическим способом по методу 2 ГФ XII (ОФС 42-0037-07) с заменой воды очищенной на гексан (плотность 6600 г/см³) [5].

Величину плотности полимеров вычисляли по следующей формуле:

$$\rho = \frac{0,0012 + 0,660 \times (m_2 - m)}{(m_1 + m_2) - (m + m_3)} \quad (1)$$

где m – масса пустого пикнометра, г; m₁ – масса пикнометра с гексаном, г; m₂ – масса пикнометра с полимером, г; m₃ – масса пикнометра с полимером и гексаном, г; 0,0012 – плотность воздуха при 20°С и давлении 1011 гПа (760мм рт. ст.).



Кинетику влагопоглощения определяли гравиметрическим методом в (нормальных) обычных условиях (отсыреваемость) и в экстремальных условиях в эксикаторе над водой при 100% относительной влажности (гигроскопичность). Точную навеску полимера массой 1,0 г помещали в предварительно высушенные и взвешенные бюксы. Затем половину бюксов помещали в эксикатор над водой, а другую – оставляли на открытом воздухе. Через сутки проводили взвешивание до получения постоянных показателей.

Определение влагосодержания проводили по формуле:

$$x = \frac{(m - m_1) \times 100}{m} \quad (2)$$

где m_1 – начальная масса сырья, г; m – масса сырья после проведенного опыта, г.

Ситовой анализ проводили согласно ОФС 42-0136-09, ГФ XII изд, ч.2, используя набор сит с величиной отверстия 1,0; 0,5; 0,4; 0,315; 0,2; 0,1 мм [6].

Влагосодержание полимеров определяли по ОФС 42-0087-08 «Потеря в массе при высушивании», ГФ XII изд, ч.2 [6].

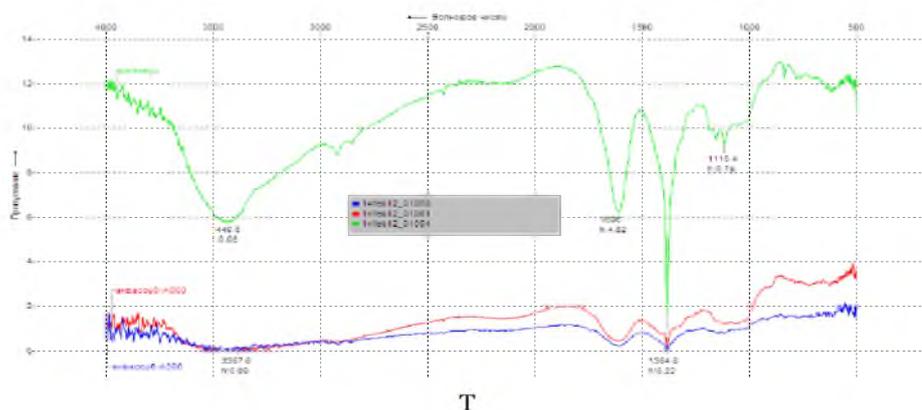
Степень сыпучести порошков оценивали по ОФС 42-0137-09, ГФ XII изд, ч.2, на приборе ВП-12А, измеряя угол между образующей конуса сыпучего материала и горизонтальной плоскостью [6].

Насыпной объем порошков определяли по методике ОФС 42-0137-09, ГФ XII изд, ч.2 [6] на приборе вибрационный уплотнитель порошков модели 545р-АК-3 ЖЗТО.

Прессуемость определяли по прочности таблеток массой 0,3 г и диаметром 9 мм, полученных при давлении прессования 120 МПа, сжатие на приборе АК-9 и выражали в ньютонах (Н). В качестве оценочного критерия использовали шкалу оценки технологических свойств порошков и таблеток: прочность таблетки в ньютонах характеризует прессуемость таблетлируемого материала как очень хорошую при значении отклика в пределах 60-100 Н, хорошую 50-60 Н, удовлетворительную 30-50 Н, плохую 20-30 Н, очень плохую 0-20 Н [1].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Statistica 6.1 и Microsoft Excel. Результаты технологических исследований ($P = 95\%$) обрабатывали при помощи t -критерия Стьюдента по стандартным методикам ГФ XII изд. [6].

Результаты исследования. На первом этапе исследования проводили спектрофотометрию образцов кроскармелозы в инфракрасной области спектра. ИК-спектры исследуемых торговых марок кроскармелозы представлены на рис. 1-2.



Спектры всех изучаемых производных Na-КМЦ характеризуются широкими интенсивными полосами в области частот валентных колебаний 3700–3000 см^{-1} (характеристическая полоса поглощения групп -ОН): 3440,5 см^{-1} (регенкур); 3408,5 см^{-1} (аквасорб А380); 3453,1 см^{-1} (аквасорб А 500); 3428,4 см^{-1} (бланозе 7НОF, бланозе 7MF, бланозе 9M31XF); 3408,5 см^{-1} (бланозе 12M31F); 3406,5 см^{-1} (Na-КМЦ ИМП). Данный тип связи имеет легкий концевой атом водорода, колебания такого рода связей в молекуле испытывают лишь незначительные воздействия со стороны остальной части молекулы. Различия в области характеристической полосы поглощения групп -ОН бланозе, аквасорбов, регенкура свидетельствуют об энергетической неравноценности водородных связей в данных соединениях.



В области валентных колебаний С-Н-связей на всех спектрах появляется максимум: 2925 – 2930 см⁻¹ характеризующий асимметричные колебания метильной группы.

Отсутствие широкой полосы в области 2500-2800 см⁻¹ и высокое значение волнового числа для полосы валентных колебаний карбоксильной группы свидетельствуют о том, что содержание карбоксильных групп невысокое, они не образуют между собой водородные связи.

Поглощение в области 1140-1065 см⁻¹ относится к колебаниям связей С-О. На всех спектрах присутствует полоса поглощения С-О связей: 1115,4 см⁻¹ (регенкур); 1117,8 см⁻¹ (аквасорб А380); 1113,5 см⁻¹ (аквасорб А500); 1115,1 см⁻¹ (бланозе 7НОF, бланозе 7MF, бланозе 9M31XF); 1117,6 см⁻¹ (бланозе 12M31F), 1117,8 см⁻¹(Na-КМЦ ИМП).

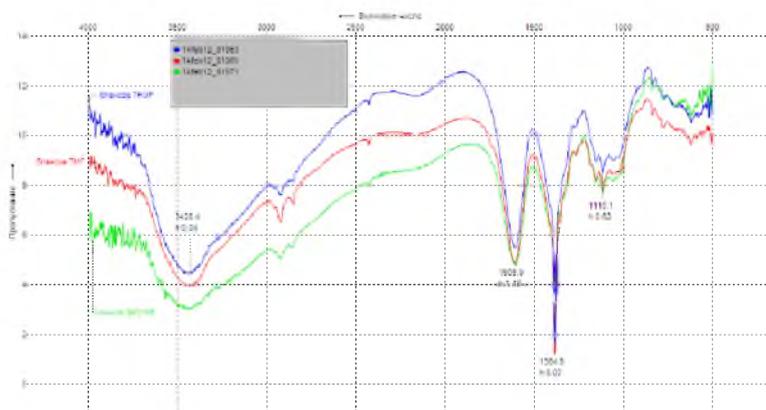


Рис. 2. ИК-спектры бланозе 7MF/7НОF/9M31XF

В области 1200-900 см⁻¹ наблюдается значительное перераспределение интенсивностей. Понижается интенсивность полосы, характеризующей плоскостные деформационные колебания гидроксильных групп. Появляется полоса, характеризующая колебания С-О-С простой эфирной связи.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что исследуемые марки кросскармелозы бланозе 7MF/7НОF/9M31XF имеют одинаковое строение. Бланозе, аквасорбы, регенкур и Na-КМЦ ИМП отличаются по интенсивности полос поглощения в различных областях, так как имеют разную степень замещения и полимеризации. ИК-спектры изученных полимеров могут быть использованы как качественная характеристика, подтверждающая соответствие и различия в строении различных марок кросскармелозы.

Плотность как важная физическая характеристика полимеров дает представление о средних расстояниях между частицами. Значения плотностей большинства изучаемых полимеров (рис.3) находятся в пределах от 1,33±0,006*10⁻³ (бланозе 9M31XF) до 1,67±0,001*10⁻³ (бланозе 7MF) г/см³.

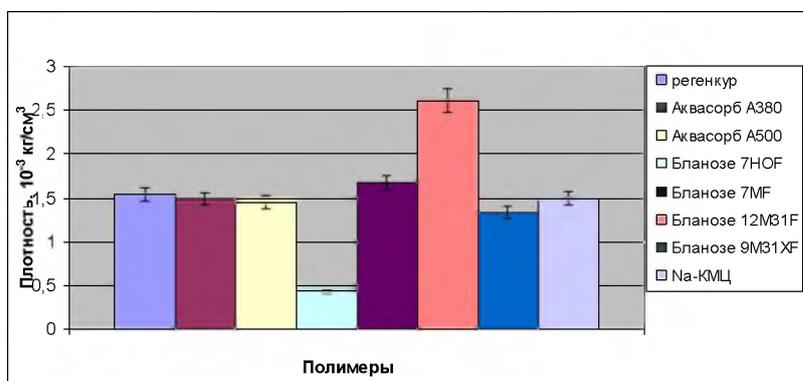


Рис. 3. Плотности изучаемых марок кросскармелозы

Самая высокая плотность у бланозе 12M31F (2,61±0,004*10⁻³ г/см³), что свидетельствует о большом среднем расстоянии между частицами и, как следствие, пылящем эффекте; а самая низкая у бланозе 7НОF (0,43±0,005*10⁻³ г/см³), что является показателем малого среднего расстояния между частицами, большой насыпной массы и о значительном сцеплении частиц друг с другом.

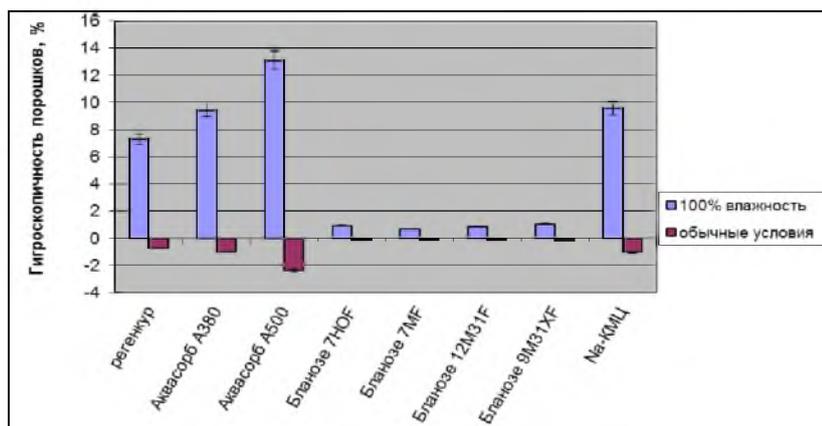


Рис. 4. Гигроскопичность и отсыреваемость изучаемых марок кроскармелозы

При определении кинетики влагопоглощения (рис. 4) установили, что изучаемые полимеры при 100% относительной влажности воздуха способны поглощать влагу, при обычных условиях подвергаться выветриванию. Наибольшей гигроскопичностью обладают регенкур ($7,3 \pm 0,46\%$), Na-КМЦ ИМП ($9,6 \pm 0,10\%$), аквасорб А380 ($9,4 \pm 0,06\%$), аквасорб А500 ($13,1 \pm 0,08\%$) что необходимо учитывать при выборе упаковки и обеспечении условий хранения. Гигроскопичность бланоз находится в пределах 1%, что позволяет рассматривать данные полимеры как вспомогательные вещества для уменьшения отсыреваемости гигроскопичных таблетуемых материалов.

Таблица 1

Фракционный состав изучаемых марок кроскармелозы

Полимеры	Величина отверстия сита, мм	Фракция, %	Полимеры	Величина отверстия сита, мм	Фракция, %
Регенкур	1,0	0,7065	Бланозе 7МФ	1,0	0
	0,5	41,5907		0,5	0,0889
	0,4	19,1404		0,4	7,0579
	0,315	11,8901		0,315	14,0188
	0,2	16,3829		0,2	38,4606
	0,1	7,2740		0,1	31,1540
	<0,1	2,5124		<0,1	9,2195
Аквасорб А380	1,0	0	Бланозе 12М31F	1,0	0
	0,5	47,6436		0,5	0,0737
	0,4	19,9186		0,4	6,4364
	0,315	16,5657		0,315	9,4210
	0,2	13,6688		0,2	24,4152
	0,1	1,2528		0,1	40,8518
	<0,1	0,4859		<0,1	16,4546
Аквасорб А500	1,0	0	Бланозе 9М31XF	1,0	0
	0,5	0		0,5	0
	0,4	0,5093		0,4	0
	0,315	3,4975		0,315	0
	0,2	36,8170		0,2	0,4989
	0,1	47,1574		0,1	19,4432
	<0,1	9,2050		<0,1	78,2615
Бланозе 7НОФ	1,0	0	Na-КМЦ ИМП	1,0	0
	0,5	0,1537		0,5	47,5446
	0,4	7,6064		0,4	24,5620
	0,315	16,8462		0,315	13,1145
	0,2	34,8676		0,2	11,4084
	0,1	31,1174		0,1	2,6447
	<0,1	6,2202		<0,1	0,7255

Результаты ситового анализа (табл. 1) позволяют классифицировать исследуемые полимеры по фракционному составу на 3 группы:

- имеющие основную фракцию в диапазоне от 0,3 до 0,5 мм: регенкур, аквасорб А380, Na-КМЦ ИМП;

- имеющие основную фракцию частиц в диапазоне от 0,1 до 0,2 мм: аквасорб А500, бланозе 12М31F, бланозе 7MF, бланозе 7HOF;

- имеющие основную фракцию в диапазоне от 0 до 0,1 мм: Бланозе 9М31XF.

По данным наших исследований наименьшее влагосодержание (рис. 5) у кроскармелозы торговой марки бланозе: 9М31XF – 0,43±0,140%, 12М31F – 0,65±0,0570%, наибольшее – у аквасорба А380 и регенкура: 7,90±2,052% и 12,25±4,473% соответственно. Влажность исследуемых полимеров находится в пределах нормы (8% – максимальная влажность бланоз и аквасорба А380, 6% – аквасорба А500, указанные в спецификации на полимеры).

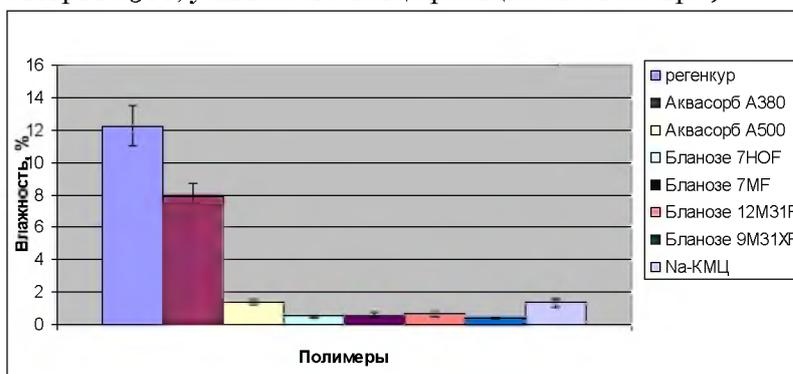


Рис. 5. Влагосодержание изучаемых марок кроскармелозы

Насыпной объем изучаемых марок кроскармелозы (рис. 6) находится в пределах от 381,21 кг/м³ (Na-КМЦ ИМП) до 689,06 кг/м³ (бланозе 7HOF), что характеризует все исследуемые объекты как легкие порошки (менее 730 кг/м³).

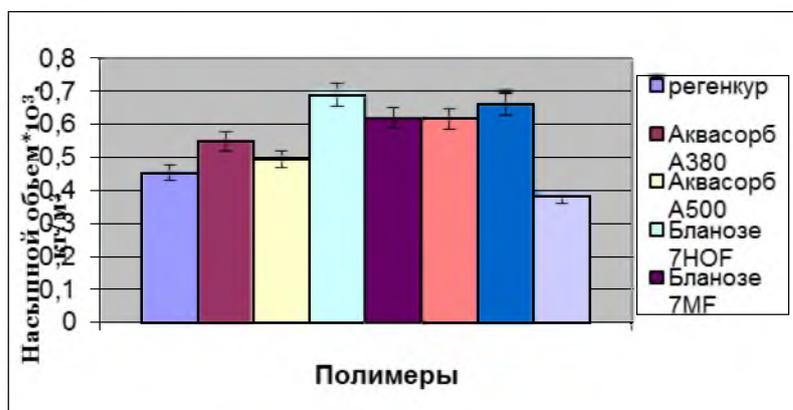


Рис. 6. Насыпной объем изучаемых марок кроскармелозы

Результаты определения сыпучести по углу естественного откоса исследуемых полимеров представлены в табл. 2. Согласно классификации ГФ XII бланозе 7HOF обладает очень хорошей степенью сыпучести, аквасорб А 380 хорошей сыпучестью, в связи с этим данные полимеры могут быть использованы для улучшения сыпучести таблетлируемых материалов.

Результаты определения прессуемости полимеров по прочности таблеток по 0,3 г, полученных из исследуемых марок кроскармелозы, представлены в табл. 3.

Из данных таблицы 3 видно, что все марки бланозе и Na-КМЦ обладают очень хорошей прессуемостью (более 100 Н), аквасорб А380 – удовлетворительной прессуемостью (30-50 Н), аквасорб А500 образует таблетку, но она не разрушается при приложении нагрузки.

Выводы.

1. Сравнительная оценка физико-химических и технологических свойств различных торговых марок кроскармелозы позволяет определить области их использования в фармацевтической технологии.

2. Изучаемые марки кроскармелозы характеризуются как легкие порошки или мелкие гранулы, различного фракционного состава, при 100% относительной влажности воздуха способные поглощать влагу, при обычных условиях подвергаться выветриванию.



Таблица 2

Сыпучесть торговых марок кроскармеллозы, угол естественного откоса

Степень сыпучести	Угол естественного откоса, градус	Полимеры
1	2	3
Очень хорошая	25-30	бланозе 7HOF(16,6±3,36°)
Хорошая	31 -35	аквасорб А380 (32,4±1,24°)
Удовлетворительная	36-45	Na-КМЦ ИМП (37,8±1,92°), бланозе 9M31XF (43,8±1,62°)
Неудовлетворительная (требуется дополнительное перемешивание или вибрация)	46-55	регенкур (45,6±3,36°), бланозе 7MF (46,6±1,42°), бланозе 12M31F(51,6±1,89°)
Плохая	56-65	-
Очень плохая	Более 66	аквасорб А500 (68,2±3,87°)

Таблица 3

Прессуемость изучаемых марок кроскармеллозы (прочность на сжатие, Н)

№ п/п	Наименование	\bar{X}	$\Delta\bar{X}$	S_x	E, %
1	Бланозе 7HOF	97,48	3,619	1,3017	3,71
2	Бланозе 12M31F	165,54	5,272	1,8966	3,19
3	Бланозе 7MF	119,05	4,687	1,6861	3,94
4	Бланозе 9M31XF	197,31	1,019	0,3667	0,52
5	Аквасорб А380	40,01	2,002	0,7201	5,00
6	Аквасорб А500	Таблетка прессуется, но не разрушается			
7	Na-КМЦ ИМП	174,36	2,641	0,9501	1,51

3. Результаты ситового анализа позволяют классифицировать исследуемые полимеры по фракционному составу на 3 группы:

- имеющие основную фракцию в диапазоне от 0,3 до 0,5 мм: регенкур, аквасорб А380, Na-КМЦ ИМП;
- имеющие основную фракцию частиц в диапазоне от 0,1 до 0,2 мм: аквасорб А500, бланозе 12M31F, бланозе 7MF, бланозе 7HOF;
- имеющие основную фракцию в диапазоне от 0 до 0,1 мм: бланозе 9M31XF.

4. Гигроскопичность бланоз находится в пределах 1%, что позволяет рассматривать данные полимеры как вспомогательные вещества для уменьшения отсыреваемости гигроскопичных таблетлируемых материалов.

5. Бланозе 7HOF, аквасорб А380, Na-КМЦ «Вектон», бланозе 9M31XF обладающие очень хорошей, хорошей и удовлетворительной сыпучестью и высокой прессуемостью, могут быть использованы в качестве сухих вспомогательных веществ для улучшения сыпучести и прессуемости при производстве таблеток методом прямого прессования.

Литература

1. Борзунов Е. Е. Исследования в области физико-химической механики таблетирования лекарственных порошкообразных веществ: автореф. дис... д-ра фарм. наук /Е.Е. Борзунов // Львов – 1972. – 41 с.
2. Воробьева В.М. Аквасорб А380/А500 – перспективные вспомогательные вещества в фармацевтической технологии / В.М.Воробьева //Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: материалы III всероссийской конференции. 23-27 апреля 2007 г.: в 3 кн. / под ред. Н.Г. Базарновой, В.И. Маркина, Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2007. – Кн. 3. – С.283-284.
3. Воробьева В.М. Методологические аспекты разработки лекарственных средств на основе гидрофильных производных целлюлозы / В.М.Воробьева // 35 лет фармацевтическому факультету АГМУ: итоги и перспективы. Материалы научно-практической конференции, посвященной 35-летию фармацевтического факультета. – Барнаул, 2010. – С. 54-58.
4. Воробьева В.М. Методологические основы разработки лекарственных препаратов на основе полимеров / В.М.Воробьева, В.Ф. Турецкова // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 2. – С. 45-46.



5. Государственная фармакопея Российской Федерации XII, ч.1 / «Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.- 704 с: ил.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации XII, ч.2 / Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2010.- 408 с: ил.
7. Жилиякова Е.Т. Изучение физико-химических и технологических характеристик натрий карбоксиметилцеллюлозы с целью создания пролонгированных лекарственных форм с жидкой дисперсионной средой /Е.Т. Жилиякова, Н.Н.Попов, М.Ю. Новикова и др. // научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2011 – № 4 (99) – выпуск 13/2.- С. 146-153.
8. Стрижельчик Н.Г. Оценка мутагенной активности новых вспомогательных фармацевтических веществ на млекопитающих / Н.Г. Стрижельчик // Вестник харьковского университета. – 2000. – № 1. – С. 54-57.

STUDY OF PHYSICO-CHEMICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF DIFFERENT BRANDS OF CROSCARMELOSE (NA-CMC)

V.M. VOROBYEVA
O.G. MAKAROVA

*Altai State Medical University,
Barnaul*

e-mail: vmv@agmu.ru

The aim of the study was to investigate the physical-chemical and technological properties recommended for use in the pharmaceutical industry, trade marks croscarmellose, which differ in the degree of substitution and polymerization: blanose TM CG farm: 7HOF, 7MF, 12M31F, 9M31XF; aqvasorbs A380 and A500 (Hercules, France), regecur and Na-CMC IMP (Russia).

Keywords: sodium carboxymethyl cellulose, IR-spectra, fractional composition, bulk weight, looseness, compressibility