

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКУ «РОЗМІР ЧАСТОК» СУБСТАНЦІЇ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ

Салій О. О., Бессарабов В. І., Кирилюк А. С.

Київський національний університет технологій та дизайну

Завдяки вдосконаленню системи контролю якості та системи менеджменту якості, фірми-виробники активних фармацевтичних інгредієнтів (далі - АФІ) зменшують ризики отримання і постачання неякісних субстанцій.

Мікронізація, як майже остання стадія технологічного процесу виробництва АФІ, — це процес зменшення розмірів отриманих часток шляхом їх здрібнення в більш дрібні та стандартизовані розміри. Оскільки розмір часток АФІ в лікарському засобі суттєво впливає на його розчинність, біодоступність, та терапевтичну ефективність, то дослідження профілю і стандартизація показника «Розмір часток» є обов'язковим елементом фармацевтичної розробки, а проведення вхідного контролю за даним показником - гарантія забезпечення якості випуску препаратів належних характеристик та постійна відтворюваність параметрів від серії до серії.

Мета дослідження. Дослідити розмір часток субстанції диклофенаку натрію для подальшого впровадження АФІ в розробку лікарського засобу для ректального застосування.

Об'єкт та предмет дослідження. Об'єктом дослідження є зразки субстанції диклофенаку натрію. Предмет дослідження: фізико-хімічні характеристики диклофенаку натрію, а саме показник «Розмір часток», який є критичним для терапевтичної ефективності лікарського засобу.

Методи та засоби дослідження. Дослідження по визначенню розміру часток діючої речовини диклофенак натрію проводили методами, описаними в ДФУ – оптична мікроскопія, ситовий аналіз та метод лазерної дифракції.

Результати дослідження та їх практичне значення. Диклофенак натрію є важливою сировиною для багатьох нестероїдних протизапальних засобів або препаратів для лікування болю. Для дослідження застосували зразки зареєстрованої в Україні субстанції диклофенаку натрію виробництва «Amoli Organics Ltd.», Індія. Більш ніж 35% річного доходу «Amoli Organics Ltd.» відноситься до продажу даного АФІ. «Amoli Organics Ltd.» має 2 виробничі дільниці світового рівня. Виробництво диклофенаку натрію налагоджено і фірма-виробник пропонує різні грейди для фармацевтичної розробки і випуску готових лікарських засобів.

Оскільки вибір субстанції в подальшому призначено для розробки ректального засобу, тому грейд Harmless bulk drugs pharmaceuticals Diclofenac sodium BP.(injection grade) не досліджували. Нами було обрано 2 грейди: Harmless bulk drugs pharmaceuticals Dsclofenac sodium USP/BP (далі – зразок 1) та Harmless bulk drugs pharmaceuticals Dsclofenac sodium EP (micronised) (далі – зразок 2). За зовнішнім виглядом обидва зразки являють собою білий або майже білий з жовтуватим відтінком кристалічний порошок, мало гігроскопічний.

На першому етапі досліджень проводили ситовий аналіз для зразків АФІ. Згідно методики ДФУ 2.9.12 зразок 1 віднесено до помірно тонкого порошку, а зразок 2 – до дуже тонкого порошку.

Розмір часток в зразках субстанції контролювали методом мікроскопії за методикою ДФУ (2.9.37) «Оптична мікроскопія» з використанням мікроскопу фірми «KRÜSS» (Німеччина) при збільшенні у 400 разів. Частинки порошку, що спостерігалися в полі мікроскопу, фотографували.

Результати проведених досліджень показали, що субстанція диклофенаку натрію має різну форму частинок, яка залежить від технологічних стадій висушування та подальшої мікронізації. Зразок 1 субстанції диклофенак натрію має пластинчасту форму частинок з гострими

краями, зразок 2 субстанції грейду (micronised) дозволили отримати частинки ізодіаметричної форми, які мають округлий вигляд. Перший зразок – це порошок кристалічної структури у вигляді пластинок, другий – також кристалічний порошок, але у вигляді кульок та/або у вигляді кубічних об'ємних кристалів.

На рис. 1 приведено форму частинок субстанції диклофенак натрію грейду (micronised).

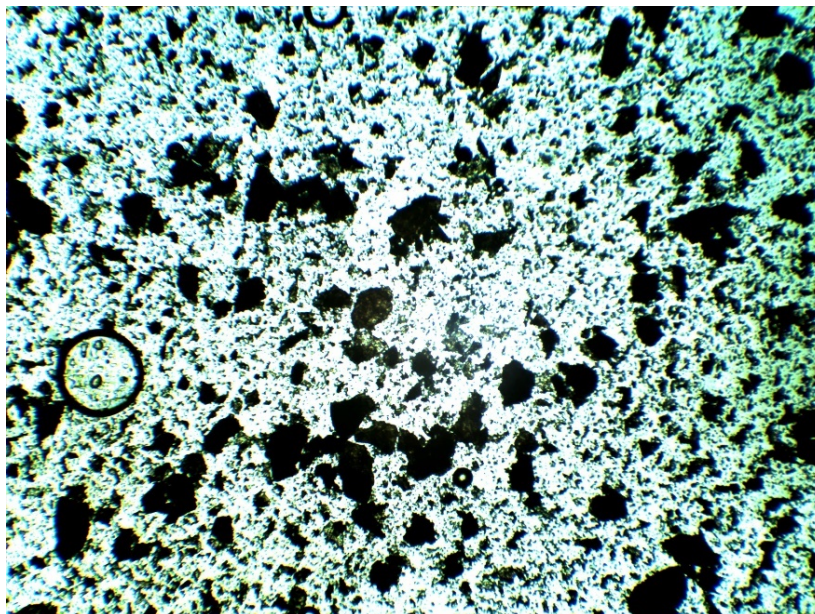


Рис. 1. Форма частинок субстанції диклофенак натрію, грейд (micronised).

Наступний етап дослідження розміру частинок проводили за методикою ДФУ 2.9.31. «Визначення розміру частинок методом лазерної дифракції» на приладі лазерний дифракційний аналізатор Malvern Mastersizer 2000E (Malvern Instruments, Велика Британія).

Параметри вимірювання: режим блоку для малих проб, повітря в якості дисперсійного середовища, діапазон вимірювання від 0,02 мкм до 2000 мкм.

За результатами контролю зразку 1 встановлено розподіл часток від 100 до 400 мкм, середня фракція складала 250 мкм. За результатами визначення зразку 2 мікронізованої субстанції на лазерному аналізаторі отримано наступні результати - фракційний склад мікронізованого диклофенаку натрію містить частки розміром від 0,20 до 11,60 мкм, та відповідає специфікації фірми-виробника для грейду (micronised) - 100% часток не перевищує 15 мкм.

Таким чином, встановлено фізико-хімічні параметри зразку 1: помірно-тонкий порошок кристалічної структури у вигляді пластинок, розмір часток середньої фракції 250 мкм. Зразок 2 має наступні параметри: дуже тонкий порошок, кристали у вигляді кульок та/або у вигляді кубічних об'ємних кристалів, ступінь мікронізації - 100% часток не перевищує 15 мкм.

Висновки. Проаналізовано фірму-виробник АФІ «Amoli Organics Ltd.», Індія та обрано 2 грейда зразків для розробки лікарського засобу для ректального застосування. Проведені дослідження розміру часток методами ДФУ - оптична мікроскопія, ситовий аналіз та метод лазерної дифракції.

Проведені дослідження розміру часток трьома методами дозволяють підтвердити задекларовані критерії фірми-виробника «Amoli Organics Ltd.» для двох зразків субстанції диклофенак натрію.