

А.О. Михнюк

**ПРОБЛЕМЫ ОТСЫРЕВАНИЯ ПОРОШКОВ
В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ**

Научный руководитель: канд. фарм. наук, доц. Н.С. Голяк

Кафедра фармацевтической технологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A.O. Mikhniuk

**PROBLEMS OF POWDER DAMPENING
IN PHARMACEUTICAL PRODUCTION**

Tutor: associate professor N.S. Golyak

Department of Pharmaceutical Technology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В данной работе проанализированы причины отсыревания порошков, содержащих парацетамол в комбинации с другими фармацевтическими субстанциями, экспериментально подтверждена эффективность герметичной упаковки для предотвращения отсыревания, а также обоснована целесообразность введения аэросила в пропись порошков.

Ключевые слова: порошок, отсыревание, влажность, сыпучесть.

Resume. In this paper, the reasons for the dampening of powders containing paracetamol in combination with other pharmaceutical substances are analyzed, the effectiveness of hermetic packaging to prevent dampening is experimentally confirmed, and the expediency of introducing aerosil into the formulation of powders is substantiated.

Keywords: powder, dampening, humidity, flowability.

Актуальность. Проблема отсыревания порошков существует как в экстенпоральном изготовлении, так и в промышленном производстве лекарственных препаратов. Отсыревание порошков ведет к ухудшению сыпучести, росту примесей, и, как следствие, частичной утрате фармакологической активности препарата [4,5]. Так, отсыревание порошков характерно для комбинаций парацетамола с разными фармацевтическими субстанциями [2,3,6]. Например, смесь парацетамола, римантадина гидрохлорида, аскорбиновой кислоты, лоратадина, рутина и кальция карбоната, а также смесь парацетамола, фенилэфрина гидрохлорида и фенирамина малеата на момент смешивания обладает хорошей сыпучестью, но в процессе хранения отсыревает.

Цель: Оценить влияние упаковки, относительной влажности воздуха и температуры на изменение внешнего вида и сыпучести порошковых смесей, содержащих комбинации парацетамола с различными фармацевтическими субстанциями.

Задачи:

1. Приготовить сложные порошки, содержащие смесь парацетамола, римантадина г/х, аскорбиновой кислоты, лоратадина, рутина, кальция карбоната с разными вспомогательными веществами, в разной упаковке и оценить стабильность при хранении в разных условиях.

2. Приготовить сложные порошки, содержащие смесь парацетамола, фенилэфрина г/х, фенирамина малеата с разными вспомогательными веществами, в разной упаковке и оценить стабильность при хранении в разных условиях.

Материал и методы. Порошковые смеси готовили в ступках подходящего размера в количестве 20 г, 50 г по правилам приготовления сложных порошков. Один состав содержал в качестве действующих веществ: парацетамол, римантадина гидрохлорид, аскорбиновую кислоту, лоратадин, рутин, кальций в виде кальция карбоната. В качестве вспомогательных веществ были использованы: кальция стеарат, крахмал картофельный, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, аэросил. Второй состав содержал в качестве действующих веществ: парацетамол, фенилэфрина гидрохлорид, фенирамина малеат. В качестве вспомогательных веществ были использованы: целлюлоза микрокристаллическая, аэросил, крахмал картофельный, магния стеарат. Соотношения вспомогательных веществ в каждом составе варьировали.

Каждый состав фасовали по 1 г в стеклянные флаконы вместимостью 20 мл. Часть флаконов герметично укупоривали резиновыми пробками и обкатывали алюминиевыми колпачками. Часть флаконов оставляли открытыми. Кроме этого, каждый состав расфасовывали с помощью капсулятора OPTIMA ALL-IN в желатиновые капсулы по 450 мг. Желатиновые капсулы с порошком фасовали по 8 штук в стеклянные флаконы вместимостью 20 мл. Часть флаконов герметично укупоривали резиновыми пробками и обкатывали алюминиевыми колпачками. Часть флаконов оставляли открытыми. Также были расфасованы по 8 штук пустые капсулы в открытые и закрытые стеклянные флаконы. Флаконы с порошковыми смесями и капсулами в закрытом и открытом виде хранились 2 месяца в климатической камере Memert HPP110 при температуре 40°C и относительной влажности 75%, а также комнатной температуре. Оценивали внешний вид и сыпучесть порошковых смесей на момент изготовления, через 1, 2, 3 и 4 месяца хранения.

Результаты и их обсуждение. Порошки, хранящиеся в открытых флаконах частично скомковались, потеряли сыпучесть через 1 месяц хранения при температуре 40°C и относительной влажности 75%. Смеси первого состава изменили окраску с бледно-желтого на оранжевый из-за окисления аскорбиновой кислоты. На капсулах с порошком образовались небольшие черные пятна при хранении в открытых флаконах в климатической камере, в отличие от капсул с порошком из закрытых флаконов, пустых капсул и капсул, хранящихся при комнатной температуре. Порошки, хранящиеся в герметично закрытых флаконах и при комнатной температуре, и при температуре 40°C и относительной влажности 75 % полностью сохранили внешний вид и сыпучесть в течение 4-х месяцев хранения.

Изменение массы порошков происходило неравномерно – в первые дни наиболее интенсивно, а затем замедлялось, после 28-го дня прирост массы не наблюдался. Меньше всего отсыревает состав, в котором крахмал заменен на аэросил – прирост массы на 28-й день составил 1.6% в сравнении с 3,0% для других составов (таблица 1).

Табл. 1. Прирост массы порошков в течении времени (среднее \pm стандартное отклонение), %

День \ Состав	Оригинальный	Без крахмала	Крахмал заменен на аэросил	Крахмал заменен на МКЦ	Парацетамол + крахмал
7	1,8 \pm 1,4	1,8 \pm 1,3	1,2 \pm 0,7	1,2 \pm 0,6	1,4 \pm 1,0
14	2,6 \pm 2,2	2,8 \pm 1,2	1,6 \pm 1,5	2,2 \pm 0,7	1,6 \pm 1,3
28	3,0 \pm 2,0	3,0 \pm 1,1	1,6 \pm 1,5	3,0 \pm 1,5	2,4 \pm 1,0

Выводы:

1. Проведенные эксперименты показали, что комбинации парацетамола с различными фармацевтическими субстанциями нестабильны. Хранение при 40°C и влажности 75% вызывает отсыревание порошков, потерю сыпучести, изменяется их цвет уже через 1 месяц.

2. Установлено, что хранение в герметичной упаковке позволяет добиться сохранения сыпучести порошков при 40°C и влажности 75% даже в течение 4-х месяцев.

3. По результатам экспериментальных данных была обоснована целесообразность использования в прописи аэросила в качестве вспомогательного вещества. В количестве 5% от массы порошка аэросил уменьшает его гигроскопичность, повышает сыпучесть и снижает способность к отсыреванию [1].

Литература

1. Астраханова М.М. Теоретическое и экспериментальное обоснование применения аэросила в технологии лекарственных форм: дис. ... доктора фарм. наук: 15.00.01 / М.М. Астраханова; ВНИИФ. – Москва, 1990. – 43 с.

2. Голубицкий, Г.Б. Взаимодействия между компонентами в смесях с парацетамолом, кофеином и ацетилсалициловой кислотой/ Г.Б. Голубицкий, Е.В. Будко, Н.О. Ельцова, О.И. Изосимин // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация, 2013. – № 25. – С. 68-74.

3. Композитный состав парацетамола для перорального применения: пат. 2755087 Российская Федерация, СПК А61К 31/167 (2021.02); А61К 47/02 (2021.02); / Гуннесвара Субраманья Вара Праasad, Патентообладатель: ШИЛПА МЕДИКАРЕ ЛИМИТЕД. Заявка РСТ: IV 2019/053158 (17.04.2019) Публикация заявки РСТ: WO 2019/202521 (24.10.2019).

4. Музалёва, Н.В. Исследования по разработке стабильных порошков, таблеток и гранул, содержащих ацетилсалициловую и аскорбиновую кислоты, применяемые в качестве симптоматических противогриппозных средств: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / Н.В. Музалёва; ПФИ. – Пятигорск, 1992. – 23 с.

5. Технология изготовления лекарственных форм: фармацевтическая несовместимость ингредиентов в прописях рецептов: учебное пособие/ Ю.А. Полковникова [и др.]. – Воронеж: Издательство Лань, 2021. – 140 с.

6. Ткаченко, М.Л. Фазовые диаграммы тройной конденсированной системы «кофеин-парацетамол-пирацетам». Исследование некоторых фармако-технологических параметров эвтектического состава / М.Л. Ткаченко, Л.Е. Жнякина, А.Н. Серякова, А.В. Ляман, С.Х. Шарипова, М.А. Лосева, Мощенский Ю.В. //Хим.-фарм. журнал, 2021. – Т.55. - № 11. – С. 61-64.