



ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ЖИДКОЙ ДИСПЕРСИОННОЙ СРЕДОЙ

Е.Т. Жилякова, Н.Н. Попов

М.Ю. Новикова, О.О. Новиков

М.А. Халикова, В.И. Дейнека

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: EZilyakova@bsu.edu.ru

Изучены физико-химические и технологические характеристики спирта поливинилового, супрамикроструктурированного в различных условиях.

Ключевые слова: поливиниловый спирт, супрамикроструктурирование, сыпучесть, вязкость.

Введение. На сегодняшний день фармацевтический рынок России представлен на 80% импортной продукцией, что, по мнению некоторых экспертов, является угрозой для национальной безопасности страны. С целью повышения внутренней и внешней конкурентоспособности отечественной промышленности Приказом Минпромторга России от 23.10.2009 г. № 965 утверждена Стратегия развития фармацевтической промышленности на период до 2020 года. Одним из путей решения этой проблемы является разработка и производство инновационных лекарственных и вспомогательных субстанций [6].

Одним из наиболее распространенных в фармацевтической технологии вспомогательных веществ является поливиниловый спирт (ПВС).

В технологии лекарственных форм 1,4-2,5% растворы ПВС применяют в качестве эмульгатора, загустителя и стабилизатора суспензий, 10% растворы – мазевых основ и глазных пленок [9].

Также ПВС широко используют в составе глазных капель в качестве пролонгатора, повышая вязкость дисперсионной среды [7, 8]. 2,5-10% растворы ПВС пролонгируют действие антибиотиков, применяемых в глазной практике, благодаря образованию легкоподвижных комплексов за счет водородных связей [1].

ПВС применяют как пленкообразователь при покрытии таблеток [3]. Также распространены пленки на основе поливинилового спирта, обладающие антимицробным, протеолитическим и комбинированным действием. ПВС используется при пересадке тканей и как носитель для точечной доставки лекарственных средств.

В последнее десятилетие отмечается широкое распространение механохимии – науки, изучающей химические и физико-химические превращения вещества при механических воздействиях. Значимость этого направления доказана, кроме того, обосновано использование механохимии в фармацевтической промышленности [4].

Измельчение твердых веществ в мельницах различного типа приводит к уменьшению степени кристалличности и аморфизации веществ, позволяет добиться увеличения площади поверхности твердого вещества, формирования частиц оптимального размера. Особо следует отметить, что использование механохимических подходов позволяет оптимизировать растворимость веществ, повышая биологическую доступность лекарственного средства [5].

В большинстве случаев после механохимической обработки происходит уменьшение размеров частиц веществ. Также, по некоторым данным, последствием механохимической обработки некоторых полимеров является увеличение вязкости их растворов и дисперсий в 2-4 раза, причем стабильность дисперсий остается прежней. Это является одним из путей снижения количества вспомогательных веществ в лекарственных формах [5].

Кроме того, использование механохимических подходов в фармацевтической промышленности способствует созданию низкодозных лекарственных препаратов с более высокой фармакологической активностью, химической стабильностью и по-



вышенной растворимостью действующего вещества [10]. Использование механохимических твердофазных процессов позволяет создавать новые технологические процессы, которые являются более экологически чистыми и экономически более выгодными по сравнению с существующими [11].

Исходя из вышесказанного, можно отметить, что механохимическая обработка лекарственных и вспомогательных веществ способствует их модификации, повышению растворимости, увеличению вязкости их растворов, повышению биологической доступности веществ. С учетом этих эффектов возможно создание новых лекарственных препаратов с минимальным содержанием действующих и вспомогательных веществ и более высокой терапевтической эффективностью, а также оптимизация некоторых технологических процессов.

В этой связи рабочая гипотеза исследования состоит в том, что при проведении механохимической обработки полимеров в измельчителях различного типа образуются новые молекулярные фрагменты, позволяющие изучить их физико-химические свойства (вязкость, растворимость), что в свою очередь может привести к возможности снижения их концентраций.

Цель настоящей работы состояла в разработке технологии супрамикроструктурирования ПВС и изучении физико-химических и технологических свойств полученной субстанции для использования в создании пролонгированных лекарственных форм.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта исследования использовался поливиниловый спирт 16/1 (ГОСТ 10779-78).

Получение супрамикроструктурированной субстанции производилось путем измельчения порошка ПВС в различных временных режимах. Порошок полимера массой 20 г помещали в барабан шаровой вибрационной мельницы МЛ-1 (мельницы дисковой Retsch RS-200) и измельчали в различных временных режимах: 15, 30, 45 мин. 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; распределение частиц по размерам и коэффициенту элонгации частиц определялось на лазерном дифракционном анализаторе размера частиц Analysette 22 Nanotech в Центре коллективного пользования научным оборудованием БелГУ «Диагностика структуры и свойств наноматериалов».

Определение вязкости и рН 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 ПВС. Навеску порошка заливали холодной водой очищенной, оставляли раствор для набухания на сутки, затем раствор нагревали на водяной бане при температуре 80-90° С при медленном помешивании до полного растворения.

Определение технологических характеристик супрамикроструктурированных субстанций проводилось по общепринятым методикам [2].

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 с 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:

$$\rho_n = \frac{m}{V}, \quad (2)$$

где ρ_n – насыпная масса, кг/м³; m – масса сыпучего материала, кг; V – объем порошка в измерительном цилиндре после утряски, м³.

Относительная плотность (τ) – отношение насыпной массы к истинной плотности:

$$\tau_r = \frac{\rho_n}{\rho} \cdot 100, \quad (3)$$

где ρ_n – насыпная масса, кг/м³; ρ – удельная масса, кг/м³.

Пористость (Π) – объем свободного пространства между частицами порошка:

$$\Pi = 100 - \tau, \quad (4)$$

где τ – 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:

$$K_{пр} = \frac{m}{h}, \quad (5)$$

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

Результаты исследования. В рамках исследования были проведены изучение формы и размеров частиц супрамикроструктурированного ПВС.

Изучение формы и размеров частиц супрамикроструктурированного ПВС

На рис. 1-7 представлены микрофотографии неизмельченного ПВС и после его обработки в различных временных режимах в мельнице МЛ-1 (мельницы дисковой Retsch RS-200).

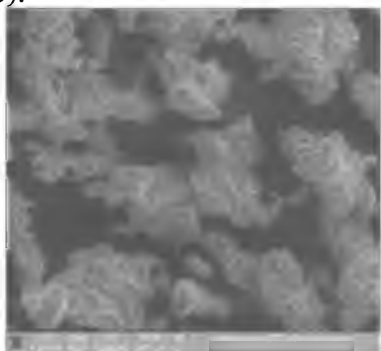


Рис. 1. Микрофотография неизмельченного ПВС

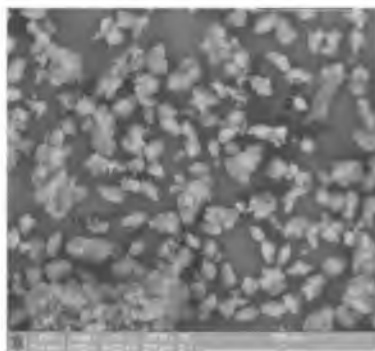


Рис. 2. Микрофотография ПВС после 15 минут измельчения в МЛ-1

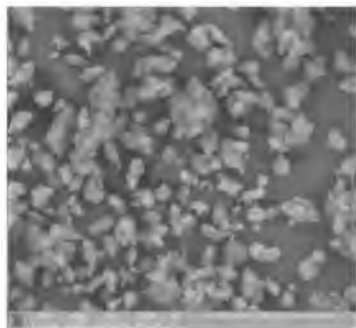


Рис. 3. Микрофотография ПВС после 30 минут измельчения в МЛ-1

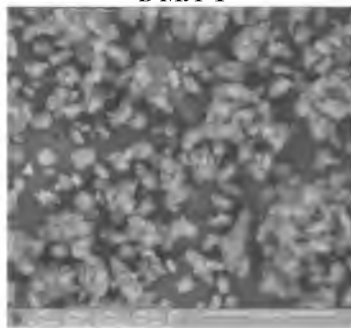


Рис. 4. Микрофотография ПВС после 45 минут измельчения в МЛ-1

По данным рис. 1, частицы неизмельченного ПВС неправильной формы, с неровными краями, размером около 100 мкм. Как показано на рис. 2, после 15 минут обработки в мельнице МЛ-1 появляются раздробленные частицы, которые частично агломерируются, размер частиц в среднем 8-22 мкм. Из рис. 3 видно, что размер частиц ПВС после 30 минут обработки находится в пределах 10-20 мкм, частицы также агломерируются. По данным рис. 4, частицы ПВС после 45 минут обработки уменьшаются, количество агломератов возрастает, размер частиц 8-20 мкм, количество более мелких частиц увеличивается.

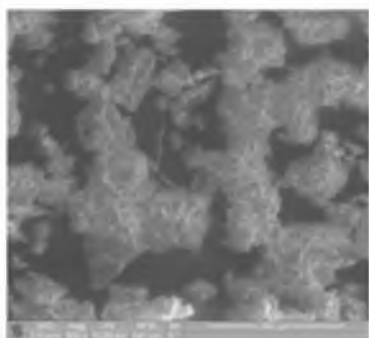


Рис. 5. Микрофотография ПВС после 15 минут измельчения в Retsch RS 200

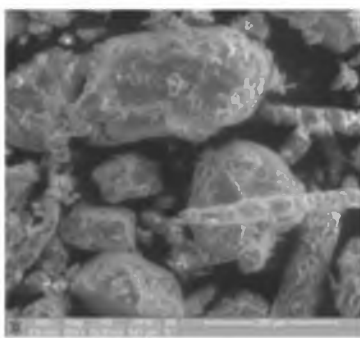


Рис. 6. Микрофотография ПВС после 30 минут измельчения в Retsch RS 200

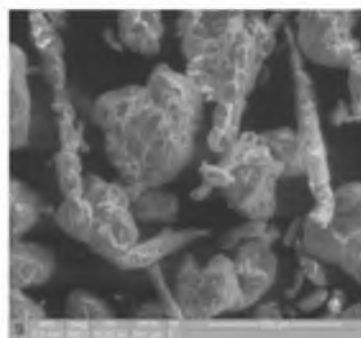


Рис. 7. Микрофотография ПВС после 45 минут измельчения в Retsch RS 200

Из рис. 5 видно, что после измельчения в течение 15 минут в мельнице Retsch RS 200 происходит разрушение частиц ПВС, размер частиц несколько уменьшается по сравнению с неизмельченным полимером и находится в пределах 30-100 мкм. По данным рис. 6 происходит разрушение значительной части полимера, частицы агломерируются, размер их находится в диапазоне 30-100 мкм. Появляются вытянутые агломераты в виде веретенообразных палочек, которые появляются в процессе трения дисков измельчительного аппарата. Как показано на рис. 7, после 45 минут обработки частицы в виде палочек утончаются, размер частиц уменьшается и составляет 20-100 мкм.

Таким образом, установлено, что обработка ПВС в мельницах различного типа способствует незначительному уменьшению размеров частиц со 100 мкм до 8-20 мкм в МЛ-1 и 20-100 мкм в Retsch RS 200. Кроме того, измельчение в мельнице Retsch RS 200 способствует возникновению веретенообразных агломератов полимера.

Изучение распределения по размерам частиц супрамикроструктурированного ПВС

На рис. 8, 10, 12 представлены гистограммы распределения по размерам частиц, на рис. 9, 11, 13 – параметры формы микрочастиц супрамикроструктурированного ПВС в режимах 15, 30 и 45 минут.

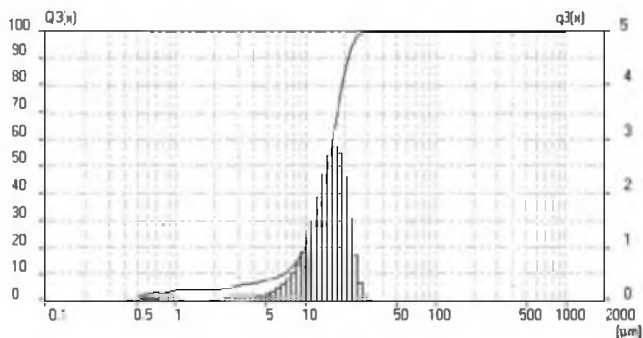


Рис. 8. Распределение по размерам микрочастиц порошка ПВС после 15 минут измельчения

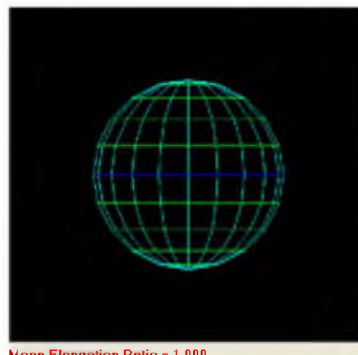


Рис. 9. Параметры формы микрочастиц порошка ПВС после 15 минут измельчения

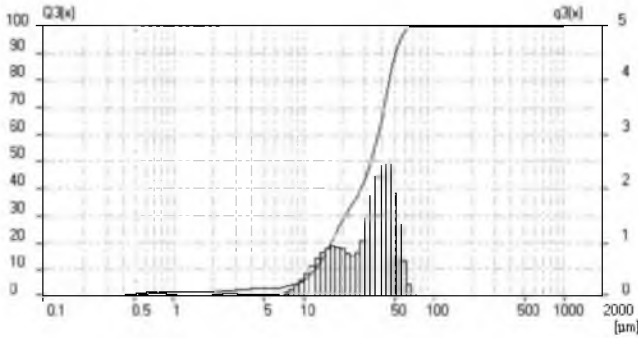
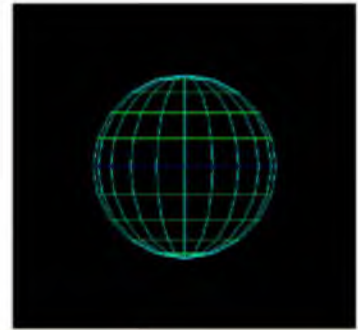


Рис. 10. Распределение по размерам микрочастиц порошка ПВХ после 30 минут измельчения



Mean Elongation Ratio = 1.037

Рис. 11. Параметры формы микро-частиц порошка ПВХ после 30 минут измельчения

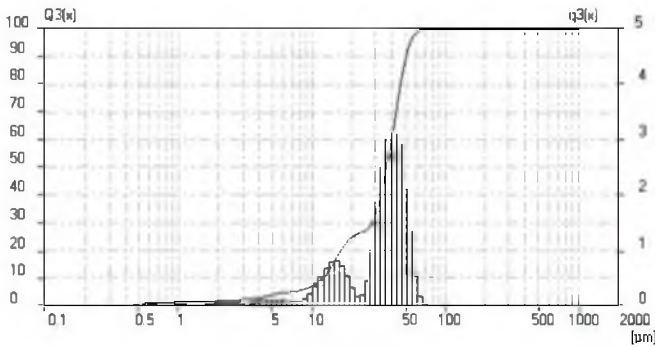
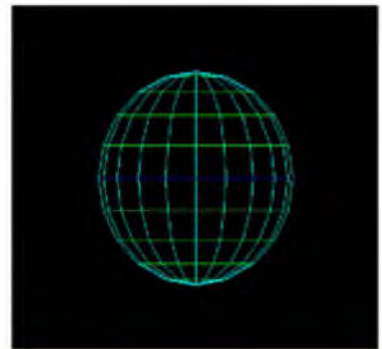


Рис. 12. Распределение по размерам микрочастиц порошка ПВХ после 45 минут измельчения



Mean Elongation Ratio = 1.076

Рис. 13. Параметры формы микро-частиц порошка ПВХ после 45 минут измельчения

Интегральная кривая и гистограмма: интегральная кривая в координатах $Q_3(x)=f(\mu\text{м})$ (левая шкала) – каждая точка на кривой показывает, сколько % образца имеет размер частиц меньше либо равный данному. Гистограмма в координатах $q_3(x)=f(\mu\text{м})$ (правая шкала) – количество образца с данным размером частиц.

Как видно из рис. 8, после 15 минут обработки порошка ПВХ в мельнице МЛ-1 около 5% составляют частицы размером 500 нм-1 мкм, более 60% составляют частицы размером от 10 до 40 мкм. Установлено, что средний размер частиц составляет 14,36 мкм, коэффициент элонгации (удлинения) частиц ПВХ размером 14,842 мкм составляет 1,00 (рис. 9).

По данным рис. 10 после 30 минут обработки порошка ПВХ в мельнице МЛ-1 около 20% составляют частицы размером 10-20 мкм, около 50% – частицы размером 30-50 мкм. Установлено, что средний размер частиц составляет 31,8 мкм, коэффициент элонгации частиц ПВХ размером 33,369 мкм составляет 1,04 (рис. 11).

Из рис. 12 видно, что после 45 минут обработки порошка ПВХ в мельнице МЛ-1 около 20% частиц имеют размер в диапазоне 10-30 мкм, более 60% частиц – с размером 30-50 мкм. Установлено, что средний размер частиц составляет 33,48 мкм, коэффициент элонгации частиц размером 36,345 мкм составляет 1,08 (рис. 13).

Таким образом, установлено, что в процессе супрамикроструктурирования ПВХ с увеличением времени измельчения происходит уменьшение размеров частиц полимера и образование агломератов. Средний размер частиц ПВХ составляет 14,36 мкм в режиме 15 минут, 31,8 мкм в режиме 30 минут, 33,48 мкм в режиме 45 минут.

Изучение изменения физико-химических характеристик ПВХ в процессе супрамикроструктурирования

Результаты определения кинематической вязкости водных растворов ПВХ представлены в табл. 1, результаты определения ρH – в табл. 2.



Таблица 1

**Кинематическая вязкость водных растворов ПВС
в процессе супрамикроструктурирования, сСт**

Концентрация водного раствора ПВС, %	Время измельчения, мин			
	0	15	30	45
3%	5,04	6,59	7,11	6,91
5%	-	10,3)	12,00	13,00
6%	21,63	21,37	23,00	25,59
7%	37,18	36,53	38,16	37,85

Графики зависимости кинематической вязкости и рН водных растворов ПВС от времени супрамикроструктурирования представлены на рис. 14 и 15.

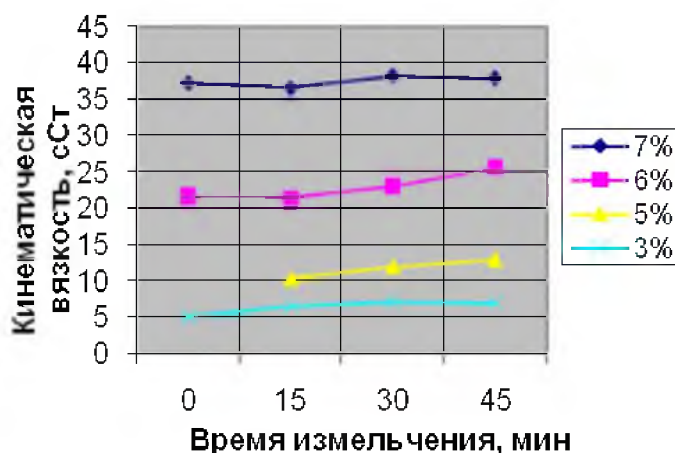


Рис. 14. Зависимость кинематической вязкости водных растворов ПВС от времени измельчения

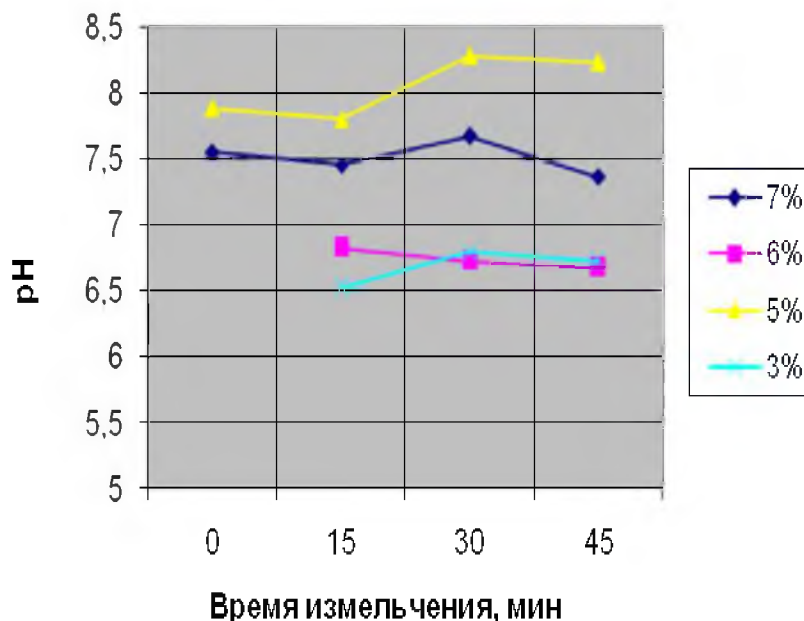


Рис. 15. Зависимость рН водных растворов ПВС от времени измельчения

По данным табл. 1 и графиков на рис. 14, с увеличением времени измельчения ПВС происходит повышение вязкости водных растворов супрамикроструктурированного полимера, максимальное значение вязкости наблюдается в среднем в режиме 45 минут. Для 3% раствора ПВС кинематическая вязкость повышается с 5,04 сСт неиз-



мельченного полимера до 7,11 сСт в режиме 45 минут; для 5% раствора – до 13 сСт в режиме 45 минут; для 6% раствора с 21,63 неизмельченного до 25,59 сСт в режиме 45 минут; для 7% раствора с 37,18 сСт неизмельченного до 38,16 сСт в режиме 30 минут. В целом вязкость водных растворов ПВС незначительно возрастает с увеличением времени супрамикроструктурирования.

Таблица 2

рН водных растворов ПВС в процессе супрамикроструктурирования

Концентрация раствора ПВС, %	Время измельчения, мин			
	0	15	30	45
3%	7,55	7,45	7,67	7,36
5%	-	6,82	6,72	6,67
6%	7,88	7,80	8,28	8,23
7%	-	6,52	6,79	6,72

Из табл. 2 и графиков на рис. 15 видно, что рН водных растворов ПВС в процессе супрамикроструктурирования практически не изменяется и находится в интервале 6,5-8,28.

Таким образом, супрамикроструктурирование ПВС способствует повышению вязкости его водных растворов, однако рН растворов не зависит от времени супрамикроструктурирования.

Изучение изменения технологических характеристик ПВС в процессе супрамикроструктурирования

В табл. 3 представлены технологические характеристики супрамикроструктурированного ПВС.

Таблица 3

Изменение технологических характеристик ПВС в процессе супрамикроструктурирования

Тип измельчителя	Время измельчения, мин	Сыпучесть, г/с	Угол естественного откоса, °	Насыпная масса, кг/м ³	Относительная плотность, %	Пористость, %	Коэффициент прессуемости, г/мм
МЛ-1	0	2,34	37	480	38,40	61,60	0,100
	15	1,35	40	610	48,80	51,20	0,125
	30	1,17	38	640	51,20	48,80	0,125
	45	1,43	41	620	49,60	50,40	0,125
RS-200	0	2,34	37	480	38,40	61,60	0,100
	15	4,34	37	630	50,40	49,60	0,125
	30	2,57	40	670	56,16	46,40	0,100
	45	2,57	43	680	54,40	45,60	0,125

На рис. 16-19 представлены графики зависимости технологических характеристик ПВС от времени супрамикроструктурирования.

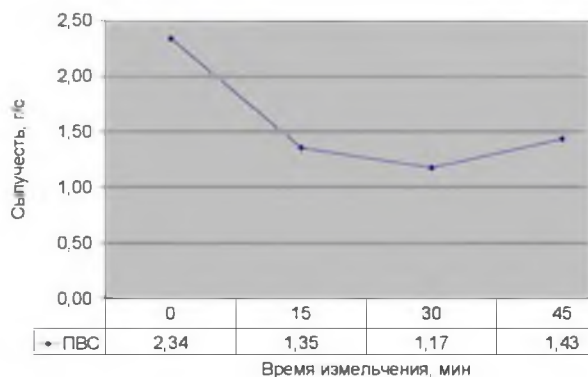


Рис. 16. Зависимость сыпучести ПВС от времени измельчения в МЛ-1

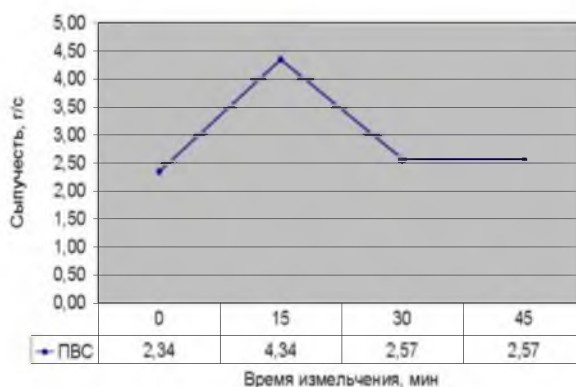


Рис. 17. Зависимость сыпучести ПВС от времени измельчения в Retsch RS200

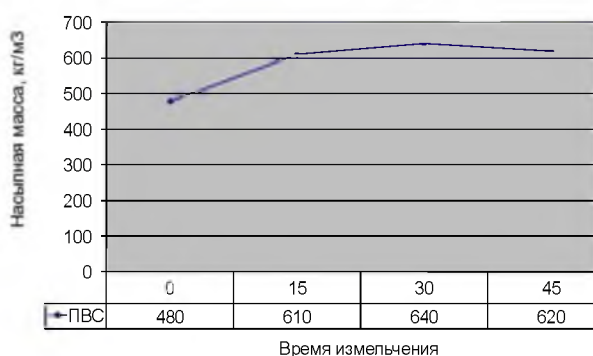


Рис. 18. Зависимость насыпной массы ПВХ от времени измельчения в МЛ-1

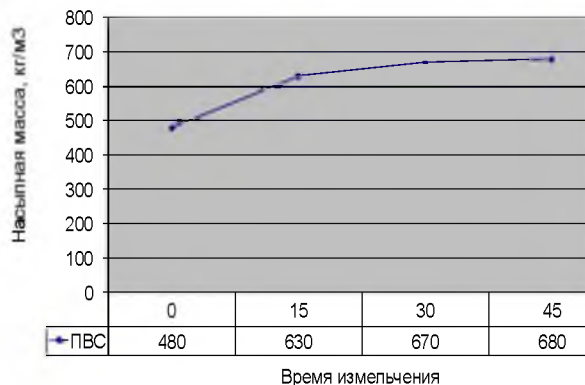


Рис. 19. Зависимость насыпной массы ПВХ от времени измельчения в Retsch RS200

Из рис. 16 следует, что для порошка ПВХ характерна допустимая сыпучесть 2,34 г/с, однако после обработки в мельнице МЛ-1 сыпучесть порошка ПВХ ухудшается по сравнению с неизмельченным и падает до 1,17-1,43 г/с. Угол естественного откоса порошка ПВХ, обработанного в МЛ-1 практически не отличается от угла естественного откоса неизмельченного порошка ПВХ и находится в пределах 37-41°. Насыпная масса порошка ПВХ – 480 кг/м³ – легкий порошок. Из рис. 18 видно, что после его измельчения в мельнице МЛ-1 насыпная масса увеличивается и находится в пределах 610-640 кг/м³, что соответствует средним порошкам. Наибольшего значения насыпная масса достигает при измельчении в течение 30 минут – 640 кг/м³, что на 33% выше по сравнению с исходной. После измельчения в указанных режимах в мельнице – МЛ-1 значение коэффициента прессуемости порошка ПВХ увеличивается в 1,25 раз с 0,1 до 0,125.

Как видно из рис. 17, после измельчения порошка ПВХ в мельнице Retsch RS200 сыпучесть после 5 минут измельчения возрастает на 54% – с 2,34 г/с исходной до 4,34 г/с. Угол естественного откоса порошка ПВХ, обработанного в Retsch RS200, незначительно возрастает с увеличением времени измельчения с 37° до 43°. По данным рис. 19 после обработки порошка ПВХ в мельнице Retsch RS200 насыпная масса также увеличивается и достигает 680 кг/м³, что характерно для средних порошков и на 42% выше неизмельченного ПВХ.

В свою очередь после обработки порошка ПВХ в мельнице Retsch RS200 коэффициент прессуемости увеличивается в 1,25 раза только в режиме 15 минут. В остальных режимах значение коэффициента остается равным неизмельченному ПВХ.

По приведенным выше данным можно сделать вывод о том, что существенного влияния на технологические характеристики ПВХ тип измельчительного аппарата не оказывает, однако более рациональным является измельчение в мельнице Retsch RS200, так как данный тип мельницы не способствует ухудшению сыпучести полимера в процессе супрамикроструктурирования, а также значительно повышает насыпную плотность пролонгатора.

Резюме. В процессе исследований были получены супрамикроструктурированные формы поливинилового спирта.

Изучение изменения физико-химических и технологических характеристик полученных супрамикроструктурированных форм ПВХ показало, что супрамикроструктурирование ПВХ в мельнице МЛ-1 способствует агломерированию частиц полимера (в мельнице Retsch RS200 – веретенообразные агломераты полимера). С увеличением времени измельчения происходит незначительное уменьшение размеров частиц. Кинематическая вязкость водных растворов ПВХ возрастает на 40%. Также установлено, что более рациональным является измельчение в мельнице Retsch RS200, так как данный тип мельницы способствует улучшению сыпучести ПВХ на 50% и повышению насыпной массы на 40%.



Таким образом, полученные в ходе супрамикроструктурирования положительные, с точки зрения фармацевтического производства, изменения физико-химических и технологических характеристик ПВС способны в значительной степени увеличить область использования этого вспомогательного вещества, а именно – за счет способности увеличения пролонгированности лекарственных форм и снижения концентрации ПВС в различных лекарственных формах. Полученные эффекты также будут способствовать повышению биодоступности и терапевтической эффективности создаваемых лекарственных средств.

Работа выполнена в рамках государственного контракта № П865 от 25 мая 2010 «Разработка технологии производства супрамикроструктурированных полимеров, используемых для создания пролонгированных лекарственных средств».

Литература

1. Бадькова, Л. А. Интерполимерная пленка как пролонгированная глазная лекарственная форма / Л.А. Бадькова, Г.А. Азаматова, Р.Х. Мударисова // Химия и медицина: тезисы докладов VIII Всероссийской конференции с международным участием. – Уфа: АН РБ, Гилем. – 2010. – С. 116.
2. 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.
3. Компанцева, Е. В. Разработка новой технологии таблеток дипразина и их анализ/ Е.В. Компанцева, М.В. Гаврилин, А.Н. Богданов и др. // Фармация – 1998. – № 1. – С.19-20.
4. Краткая химическая энциклопедия / Гл. ред. И. Л. Кнунянц. – Т. 1-5. – М., 1961-67.
5. Ломовский, О.И. Прикладная механохимия: фармацевтика и медицинская промышленность / О.И. Ломовский // Обработка дисперсных материалов и сред. Межд. периодический сб. науч. трудов. – Вып. 11. – Одесса, 2001. – С. 81-100.
6. Приказ Минпромторга РФ от 23.10.2009 № 965 «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года».
7. Рябцева, А. А. Некоторые современные гипотензивные препараты для лечения офтальмогипертензии и глаукомы / А.А. Рябцева, М.Х. Рахман Шейх // Клиническая офтальмология (Б-ка РМЖ). – 2001. – № 2. – С.70-73.
8. Санитарные правила по применению пищевых добавок, № 1923-78 от 29.09.1979. – М., 1979.
9. Тенцова, А. И. Полимеры в фармации. / А.И. Тенцова, М.Т. Алюшина. – М.: Медицина, 1985. – 256 с.
10. Хвостов, М. В. Клатрирование фармаконов – эффективный путь создания низкодозных лекарственных препаратов / М.В. Хвостов, Т.Г. Толстикова, А.О. Брызгалов // Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья : материалы III Всерос. конф. 23-27 апреля 2007 г. : в 3 кн. / под ред. Н.Г. Базарновой, В.И. Маркина. – Барнаул : Изд-во Алт. ун-та, 2007. – Кн. 1. – С.73-77.
11. Boldyrev, V. V. In «Reactivity of Solids. Past, Present and Future»./ V.V. Boldyrev; Oxford, Blackwell Sci. Publ. Ltd., 1996, pages 267-285.

STUDY OF PHYSICAL-CHEMICAL AND TECHNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF POLYVINYL ALCOHOL TO CREATE PROLONGED FORMS WITH LIQUID DISPERSION MEDIUM

**E.T. Zhilyakova, N.N. Popov
M.Yu. Novikova, O.O. Novikov
M.A. Khalikova, V.I. Deineka**

Belgorod National Research University
e-mail: EZhilyakova@bsu.edu.ru

Polyvinyl alcohol was submicrostructured in different conditions and its physical-chemical and technological properties were studied.

Key words: polyvinyl alcohol, supramicrostructuring, looseness, viscosity.