

ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ І ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТАУРИНУ

© Л. В. Соколова, О. Л. Гришук, В. П. Лозовий¹, І. І. Бердей

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця¹

Резюме: у статті викладено результати експериментальних досліджень фармако-технологічних і фізико-хімічних властивостей таурину. Встановлено, що дана субстанція є гідрофільною, негігроскопічною, термостійкою речовиною із добре вираженою кристалічністю та задовільною плинністю, яка не схильна до грудкування.

Ключові слова: таурин, активний фармацевтичний інгредієнт, фармако-технологічні, фізико-хімічні властивості.

Вступ. Фармацевтична розробка – це комплексне дослідження щодо створення нового лікарського засобу, яке переконливо демонструє, що вибрана лікарська форма, запропонований склад і технологія виробництва відповідають заявленим цілям та забезпечують високу терапевтичну ефективність, якість та безпеку при застосуванні лікарського препарату [1, 2, 8, 10]. Основними об'єктами досліджень із фармацевтичної розробки є лікарська форма, компоненти лікарського препарату (активний фармацевтичний інгредієнт і допоміжні речовини), технологічний процес та пакувальні матеріали [1, 2, 8, 10]. Кожен з етапів фармацевтичної розробки включає поглиблений теоретичний пошук інформації, який значно спрощує вибір та обґрунтування кожного компонента та стадій технологічного процесу лікарського засобу, що розробляється.

Активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) визначає фармакологічні властивості лікарського засобу, тому вибір діючої речовини та її кількісний вміст мають відповідати передбачуваним меті, тобто показанням до застосування. Відповідно до настанови 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка», вибір діючої речовини та її концентрації необхідно обґрунтувати експериментально або шляхом посилань на відповідні наукові джерела літератури [8, 10].

На кафедрі управління та економіки фармації з технологією ліків проводять комплексні експериментальні дослідження щодо створення різних твердих і м'яких лікарських форм, де як АФІ використовують сульфоамінокислоту – таурин [3–7, 9, 11–13].

Необхідним та перспективним є вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей таурину для визначення технологічних прийомів роботи із цим АФІ при розробці різноманітних лікарських форм.

Методи дослідження. Дослідження форми кристалів таурину проводили згідно з ДФУ 1.2. відповідно статті 2.9.37. «Оптична мікроскопія». Наважку порошку таурину приблизно 0,02 г суспендували нерозчинною рідиною та наносили на предметно скло, потім відділяли рідину. Для часток речовин, що спостерігались у полі мікроскопа, визначали геометричну форму та заміряли її розмір з урахуванням збільшення. Отримання та обробку фотографій проводили за допомогою програмного забезпечення Scope Photo (version 3.0.12.498).

Визначення втрат маси таурину при висушуванні проводили згідно зі стандартною методикою (ДФУ 1.0 п. 2.2.32).

Фракційний склад оцінювали шляхом ситового аналізу, використовуючи комплект сит певних номерів із різним діаметром і формою отворів, за методикою ДФУ.

Визначення плинності порошку проводили за методикою ДФУ (п. 2.9.16, С. 163) на вібраційному пристрої моделі ВП-12А Маріупольського заводу технологічного обладнання. Наважку порошоків, взяту з точністю 0,5 %, вносили до закритої знизу лійки і після ущільнення протягом 20 с, відкривали вихідний отвір і визначали час повного витікання зразка з лійки.

Для визначення насипної густини точну наважку порошку (близько 20,0 г) поміщали в градуваний скляний циліндр, закріплений на приладі 545-АК-3 Маріупольського заводу технологічного обладнання. Механізм поступальної дії піднімав циліндр із порошком на певну висоту, звідки циліндр спадав вниз, вдаряючись у спеціальний пристрій, після чого знову піднімався до верхнього рівня. Завдяки численним ударам циліндра об підставку, в ньому відбувається ущільнення порошку. Амплітуда коливань – 35–40 мм, частота ударів – 150 кол./хв. Проводили 10, 500, 1250 зіскоків циліндра і

фіксували об'єми V_{10} , V_{500} , V_{1250} з точністю до найближчої позначки. Якщо різниця між V_{500} і V_{1250} перевищувала 2 мл, проводили ще 1250 зіскоків циліндра.

Вимірювання кута природного укусу проводили за допомогою візирної лінійки і шкали, котрі додаються до приладу ВП-12 А. В лійку, отвір якої знизу закрито, засипали точну наважку (50,0 г) порошку з точністю 0,01 г. Вмикали вібратор і відкривали вихідний отвір, даючи можливість порошку висипатись. Після цього підводили кутомір і за його шкалою визначали кут, який утворився між конусом та площиною поверхні. Для добре сипучих матеріалів вимірний кут повинен знаходитися в межах 25 – 35 °, для зв'язаних матеріалів – 60 – 70 °. Відповідно, чим меншим являється кут природного укусу, тим краща плинність.

Визначення змочуваності таурину: порошок таурину пресували на ручному таблетковому пресі під дією тиску 120 МПа. На зразок у вигляді таблетки наносили піпеткою краплю вибраного розчинника (приблизно 0,04 мл), потім фотографували таблетку через 15 с та 10 хв після нанесення. На знімку вимірювали величину кута змочування. Величину змочування оцінювали за крайовим кутом. При задовільній змочуваності кут контакту Q становить менше 90°, при незадовільній – більше 90°.

Концентрацію водневих іонів (рН) водного розчину таурину визначали потенціометрично (ДФУ 1.2, 2.2.3 і). Для цього згідно з Японською фармакопеею до 1,00 г таурину додавали 20 мл води та визначали рН розчину, яке має бути в межах від 4,10 і 5,60.

Кількісне визначення таурину проводили методом алкаліметрії у присутності формальдегіду (індикатор фенолфталеїн).

0,2 г таурину (точна наважка) вносили в колбу для титрування, додавали 50 мл води Р, 5 мл нейтралізованого за фенолфталеїном 37 % формальдегіду Р, вносили в колбу декілька крапель фенолфталеїну і титрували 0,1 моль/л розчином натрій гідроксиду до світло-рожевого забарвлення. Кількісний вміст таурину в субстанції визначали за формулою:

$$X = \frac{V_T \cdot K_p \cdot T \cdot 100}{m_H}, \text{ де}$$

V_T – об'єм стандартного 0,1 моль/л розчину натрій гідроксиду, витрачений на титрування, мл;

K_p – коефіцієнт поправки концентрації стандартного розчину натрій гідроксиду до 0,1 М;

T – кількість таурину, що відповідає 1 мл стандартного 0,1 моль/л розчину натрій гідроксиду, г/мл;

m_H – маса наважки таурину, г.

1 мл стандартного 0,1 моль/л розчину натрій гідроксиду відповідає 0,01215 г таурину ($C_2H_7NO_3S$) [15].

Результати й обговорення. Властивості всіх порошкоподібних матеріалів, зумовлені перш за все їх кристалографічною структурою, які, в свою чергу, визначають деякі фармако-технологічні характеристики. Форма та розмір кристалічних часток визначаються структурою кристалічної решітки та умовами росту часток у процесі кристалізації. У більшості порошоків – частки анізодіаметричні (несиметричні, різноосьові). Менша частина порошкоподібних матеріалів має частки ізодіаметричні (симетричні, рівноосьові) – сфероподібні, глибокі, багатогранники та ін. При цьому ізодіаметричні частки ковзають легше, ніж шорсткі анізодіаметричні, які утворюють велику кількість зчеплень.

Результати вивчення кристалографічних характеристик активного фармацевтичного інгредієнта – таурину наведено на рисунку 1.

Мікроскопічне дослідження дозволило спостерігати форму часток, вивчити поверхню і будову первинних частинок та отримати попередні дані про максимальні, мінімальні і можливі розміри часток. Ці дані дадуть змогу визначити та скоординувати наступні дослідження.

Як видно із мікрофотографії (рис. 1), таурин являє собою чітко виражені кристали неправильної форми з гладкою поверхнею із загостреними краями, без утворення конгломератів. Всі кристали – прозорі, ізодіаметричної форми і вигляді трикутників або рейок, без дефектів (оклюзій і включень), края кристалів – загострені або ламані. Формфактор (K) менше 0,5. Порошок таурину досить гомогенний.

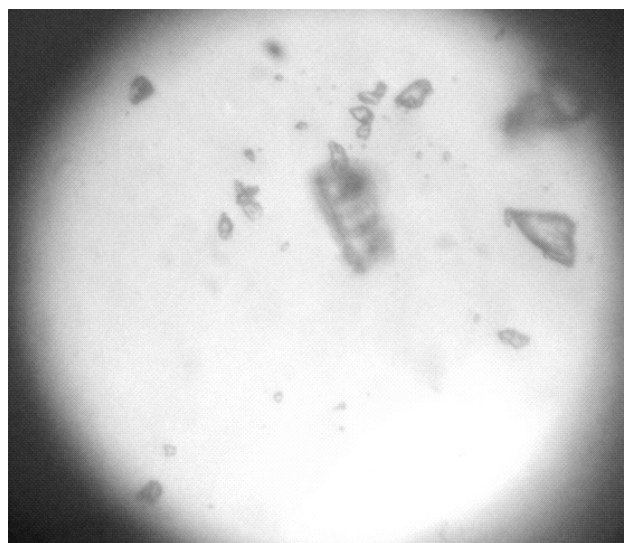


Рис. 1. Форма часток активного фармацевтичного інгредієнта – таурину.

Яскраво виражена кристалічна структура таурину повинна забезпечити добрі технологічні властивості при введенні його до складу капсул та мазі.

Всі решта фармако-технологічні показники таурину, які досліджені згідно з методиками ДФУ (табл. 1), зумовлені кристалографічною будовою субстанції.

З даних таблиці 1 видно, що визначені фармако-технологічні показники таурину є задовільними. Плинність є комплексною характеристикою порошків, яка залежить від об'ємних характеристик і визначає здатність сипкого матеріалу утворювати дискретно-безперервний потік, безпосередньо впливаючи на рівномірність висипання. Зі збільшенням насипної маси поліпшується плинність порошку. Побічним показником плинності є кут природного укусу, чим він менший, тим вища сипкість. Варто зазначити, що великий вплив на плинність порошків має вміст вологи у матеріалі. Надлишок вологи в досліджуваних зразках різко знижує сипкість за рахунок утворення масивних адсорбційних шарів на частках, підвищує їх адгезійні властивості як одна до одної, так і до дотичних з ними поверхонь.

Результати дослідження свідчать про невисокий вологовміст та задовільну плинність таурину, що при промисловому виробництві повинно забезпечувати безперебійну роботу всього задіяного обладнання, а також точність дозування, однорідність субстанції в одиниці мазі тощо.

Щодо насипного об'єму та насипної густини, вони кількісно характеризують здатність порошку до заповнення одиниці об'єму і залежать від питомої маси, дисперсності, форми й характеру поверхні часток порошку. Невелика різниця в параметрах насипного об'єму та насипної густини до та після усадки залежно від зіскоків циліндра вказує на несхильність таурину до грудкування. Необхідно вказати високий ступінь дегідратації таурину, який не перевищував 0,1 %.

Розподіл діючої речовини в гідрофільному розчиннику суттєво залежить від її змочування. Кількісно змочування твердої поверхні рідиною оцінюється крайовим кутом змочування Q. Змочуваність порошкоподібних матеріалів характеризує гідрофільність їх поверхні та відіграє важливу роль у технології при розробці лікарських та косметичних засобів. Встановлено, що таурин проявляє досить непогану змочуваність, оскільки кут контакту Q менше 90°.

Результати досліджень фракційного складу таурину наведено в таблиці 2.

За результатами досліджень (табл. 2) можна відмітити, що в досліджуваних зразках таурину переважають дрібні фракції. Згідно з класифікацією ДФУ за фракційним складом таурин відносять до класу дрібних порошків.

Фізико-хімічні властивості таурину наведено в таблиці 3.

Як свідчать результати досліджень (табл. 3) таурин є кристалічною речовиною, що добре розчинна у воді. Молекула таурину містить як

Таблиця 1. Фармако-технологічні властивості таурину, n = 5

Найменування показника	Результат дослідження
Плинність, (с/100 г)	8,20 ± 0,30
Кут природного укусу, град.	30,00 ± 0,25
Насипний об'єм, (V ₀), мл	14,50 ± 0,25
Насипний об'єм після усадки, (V ₁₀), мл	12,5,50 ± 1,09
Насипний об'єм після усадки, (V ₅₀₀), мл	10,50 ± 1,07
Насипний об'єм після усадки, (V ₁₂₅₀), мл	10,20 ± 1,05
Здатність до усадки, (V ₁₀ - V ₅₀₀), мл	2,00 ± 0,02
Насипна густина, (m/ V ₀), г/ мл	0,68 ± 0,144
Насипна густина після усадки, (m/V ₅₀₀), г/мл	0,96 ± 0,05
Насипна густина після усадки (m/ V ₁₂₅₀), г/ мл	0,98 ± 0,20
Вологовміст, %	0,10 0,01
Змочуваність таурину, кут контакту Q	45°

Таблиця 2. Результати дослідження фракційного складу таурину, n = 5

№	Сито № 1400, %	Сито № 355, %	Сито № 180, %	Приймач, %
1	0	0,25 0,02	0,85 0,01	98,90 0,02

Примітка. n=5; p<0,05.

Таблиця 3. Фізико-хімічні властивості таурину, n = 5

Найменування показника	Результат дослідження
Опис	білий кристалічний порошок
Ідентифікація	на хроматограмі випробуваного розчину, після обробки розчином для проявлення виявляється зона на рівні зони розчину порівняння, Rf = 0,2
Розчинність у воді	легкорозчинний
pH 20 % водного розчину	5,60 ± 0,15
Втрата в масі при висушуванні	0,10 ± 0,20
Температура плавлення	301,00 ± 2,05
Кількісний вміст у перерахунку на суху речовину, %	99,65 ± 0,02

кислу сульфогрупу SO₃H (pK 1.5) так і основну аміногрупу NH₂ (pK 8.74), ізоелектрична точка в водних розчинах становить 5,12. У фізіологічних умовах (pH 7,3) ступінь іонізації сульфогрупи становить 100 %, аміногрупи – 96,3 %, тобто таурин в таких умовах існує у вигляді цвітер-іону.

Визначені фізико-хімічні властивості дозволяють спрогнозувати, що при використанні таурину у різних лікарських формах, він буде легко проникати крізь клітинні мембрани та забезпечувати добру біодоступність. Висока температура плавлення таурину дозволяє віднести його до групи термостабільних речовин, які здатні витримувати термічну стерилізацію.

Отримані експериментальні дані будуть враховані при подальших дослідженнях та розробках лікарських засобів з активним фармацевтичним інгредієнтом таурином.

Висновки. 1. Таким чином, одержані експериментальні дані фармако-технологічних і фізико-хімічних властивостей таурину дозволяють використати отримані результати для визначення технологічних прийомів роботи із цим АФІ при розробці різноманітних лікарських форм.

2. Кристаліграфічними дослідженнями методом мікроскопії встановлено яскраво виражену кристалічну структуру таурину, що має забезпечити хороші технологічні властивості при його введенні до складу капсул та мазі.

3. Невисокий вологовміст та задовільна плинність таурину при промисловому виробництві будуть забезпечувати безперебійну роботу всього задіяного обладнання, а також сприятимуть точності дозування та однорідності субстанції в одиниці продукції.

4. Встановлено, що таурин проявляє непогану змочуваність, оскільки кут контакту Q менше 90°. Невелика різниця в параметрах насипного об'єму та насипної густини до та після усадки вказує на відсутність здатності таурину до грудкування.

5. Визначено фізико-хімічні властивості дозволяють зробити висновок, що при введенні таурину у різних лікарських формах, він буде легко проникати крізь клітинні мембрани та забезпечувати добру біодоступність. Висока температура плавлення таурину дозволяє віднести його до групи термостабільних речовин, які здатні витримувати термічну стерилізацію.

Література

1. Андрюкова Л. М. Оцінка схильності лікарської речовини до деструктивних перетворень — етап фармацевтичної розробки очних крапель / Л. М. Андрюкова, О. Г. Фетісова // Фармаком. – № 4. – 2010. – С. 52 – 62.
2. Безуглая Е. П. Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и ее стандартизация / Е. П. Безуглая, Н. А. Ляпунов, В. А. Бовтенко // Фармаком. – 2008. – № 4. – С. 75 – 82.
3. Бердей И. И. Изучение терапевтического действия геля с таурином на модели травматического повреждения глаз кроликов / И. И. Бердей, Л. В. Соколова, Е. Л. Грищук [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии». – 2013. – № 4. – С. 21–25.
4. Бердей И. И. Визначення оптимального складу мазевих основ для очної мазі / И. И. Бердей, Л. В. Соколова

// Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матер. Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених, присвяч. 140-річчю з дня народження д-ра фармац. та хім. наук, проф. М. О. Валяшка (21 квітня 2011 р.). – Харків : НФаУ, 2011. – С. 179.

5. Бердей И. И. Перспективы использования таурина в фармации / И. И. Бердей, Л. В. Соколова, А. Е. Соколова // Апітерапія: сьогоднішня та майбутня фармація: матеріали IV з'їзду апітерпевтів України (12-13 травня 2011 р., м. Київ). – Харків, 2011. – С. 196 – 198.

6. Биологическое действие сульфаминокислоты – таурина / Е. Л. Грищук, И. И. Бердей, Л. В. Соколова [и др.]: сборник трудов первой научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые и фармація XXI века». 25-26 февраля 2013 года. Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений. –

Россия. – Москва, 2013. – С. 56 – 59.

7. Гришук О. Л. Фармакологічне обґрунтування ефективної концентрації таурину на моделі гострого термічного запалення у тварин / О. Л. Гришук, І. І. Бердей, Л. В. Соколова // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 1 (21). – С. 167 – 170.

8. Належні практики у фармації: практикум для студ. ВНЗ / [Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б., Сметаніна К. І.]. – Вінниця : Нова книга, 2013 – 368 с.

9. Пат. 79245 А Україна, А 61 К 9/08 (2006.01), А 61 К 31/00, А 61 Р 27/02 (2006.01), МПК (2013.01). Лікувальний гель для очей «Таугель» / Соколова Л. В., Бердей І. І. – № u 2012 13798; заяв. 03.12.12; опубл. 10.04.2013, Бюл. № 7.

10. Соколова Л. В. Вимоги до фармацевтичної розробки очних лікарських форм / Л. В. Соколова, І. І. Бердей // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали ІІІ науково-практичної конференції з міжнародною участю (21–23 листопада 2012 р.). – Харків : НФаУ, 2012. – С. 159 – 160.

11. Соколова Л. В. Щодо створення очної мазі на основі таурину / Л. В. Соколова, І. І. Бердей // Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15–17 верес. 2010 р.). – Харків : НФаУ. – 2010. – С. 400.

12. Технологія виготовлення очного гелю з діючою речовиною таурином в умовах аптек / Л. В. Соколова, І. І. Бердей // Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – Укрмедпатентінформ МОЗ України. – Київ. – Випуск 1 з проблеми «Фармація». – Рішення ПК «Фармація», протокол № 77 від 17.10.2012. – № 5 – 2013.

13. Jacobsen J. Biochemistry and Physiology of Taurine and Taurine Derivatives. / J. Jacobsen, L. Smith // Phys. Rev. – 2008. – Vol. 48. – P. 23–28.

14. Swabrick J. Encyclopedia of pharmaceutical technology 3rd ed. / J. Swabrick // New York: Informa Healthcare. – 2007. – Vol. 1. – P. 208–228.

15. The Japanese Pharmacopoeia – 15-ed. // The National Institute of Health Sciences. – 2007. – 1802 p.

ИЗУЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТАУРИНА

Л. В. Соколова, Е. Л. Гришук, В. П. Лозовой¹, И. И. Бердей

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского
Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца¹*

Резюме: в статье изложены результаты экспериментальных исследований фармако-технологических и физико-химических свойств таурина. Установлено, что данная субстанция является гидрофильным, негигроскопичным, термостойким веществом с ярко выраженной кристалличностью и хорошей сыпучестью, не склонной к комкованию.

Ключевые слова: таурин, активный фармацевтический ингредиент, фармако-технологические, физико-химические свойства.

STUDY OF TECHNOLOGICAL, PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF TAURINE

L. V. Sokolova, O. L. Hryshchuk, V. P. Lozovyy¹, I. I. Berdei

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky
National Medical University by O. O. Bohomolets¹*

Summary: the article presents the results of experimental studies of pharmaco-technological and physico-chemical properties of taurine. It is established that this substance is a hydrophilic, non-absorbent, heat-resistant substance with well-defined crystallinity and satisfactory fluidity that unwilling to lumping.

Key words: taurine, active pharmaceutical component, pharmacological and technological, physical and chemical properties.

Отримано 10.04.14