

УДК 615.453.8

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.52.69.006>

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ОСНОВЫ ДЛЯ РЕЗИНОК ЖЕВАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ HEALTH IN GUM®

С.В. Тишков, научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва, sergey-tishkov@yandex.ru

Е.В. Блынская, доктор фарм. наук, заведующая лабораторией готовых лекарственных средств опытно-технологического отдела, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

К.В. Алексеев, доктор фарм. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

В.В. Буева, младший научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

В.К. Алексеев, младший научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

Резинки жевательные лекарственные – лекарственная форма, которая набирает популярность благодаря удобству применения (не требует воды), постепенному высвобождению лекарственных средств в полости рта, снижению риска проявления побочных эффектов из-за отсутствия прямого контакта со слизистой желудка и другим преимуществам. В данном исследовании продемонстрированы физико-химические и технологические свойства основы для приготовления резинок жевательных лекарственных (гуммиосновы) Health in Gum® PWD-04 путем прямого прессования. Проведен анализ полученных данных и сделан вывод о применимости технологического процесса прямого прессования для изученной марки гуммиосновы.

Ключевые слова: резинки жевательные лекарственные, гуммиоснова, основа для резинок жевательных лекарственных, Health in Gum®, технологические свойства, форма и размер частиц

Оральный путь введения лекарственных препаратов (ЛП) является наиболее предпочтительным среди пациентов и врачей благодаря некоторым преимуществам перед другими лекарственными формами (ЛФ). Одна из причин заключается в простоте введения и возможности применения для лиц, страдающих дисфагией, к тому же некоторые фармацевтические субстанции (ФС) абсорбируются в полости рта [1–3]. Обладающие значительной трансбуккальной абсорбцией лекарственные средства (ЛС), такие как таблетки для рассасывания, жевательные таблетки и жевательная резинка, обеспечивают быстрое терапевтическое действие по сравнению с ЛФ для перорального введения. Жевательные таблетки и жевательные резинки особенно активно используются в педиатрии как более предпочтительные ЛФ по сравнению с пероральными жидкостями и таблетками. Кроме того, жевательные резинки находятся долгое время в полости рта, что обеспечивает местное

применение для некоторых ЛС. Согласно ГФ XIV, «резинки жевательные лекарственные – твердая дозированная лекарственная форма «резиноподобной» консистенции, предназначенная для жевания в течение определенного периода времени без последующего проглатывания с целью оказания местного действия в полости рта и глотке или системного действия». Поэтому благодаря представленным особенностям и удобству применения резинки жевательные лекарственные представляют собой перспективную ЛФ для орального применения.

Целью настоящей работы является описание вспомогательных веществ, используемых в технологии получения резинок жевательных лекарственных, а также проведение исследований физико-химических и технологических свойств одной из марок основ для резинок жевательных лекарственных (гуммиоснов).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Во время проведения исследований изучали физико-химические и технологические свойства основы для жевательных резинок лекарственных Health in Gum® PWD-04 (Cafosa®, Испания) по следующим характеристикам.

Оценку степени сыпучести и измерение угла естественного откоса (ОФС.1.4.2.0016.15 ГФ XIV) проводили на вибрирующей воронке Erweka GDT. Оптическую микроскопию (ОФС.1.1.0015.15, ГФ XIV) осуществляли с помощью микроскопа (Nicon, Eclipse E 200). Потерю в массе при высушивании (ОФС.1.2.1.0010.15, ГФ XIV) измеряли на влагомере Sartorius MA-35. Прессуемость проверяли при помощи ручного гидравлического пресса ПРГ-50. Испытание прочности таблеток на раздавливание (ОФС.1.4.2.0011.15, ГФ XIV) выполняли на тестере механической прочности TBF 1000 (Copley Scientific®). Насыпную массу (насыпную плотность) измеряли на приборе Erweka SVM 221.

Индекс Carr`s рассчитывали по формуле:

$$Ic = [(\rho_2 - \rho_1) / \rho_2] \times 100\%;$$

коэффициент Hausner – по формуле:

$$k_H = \rho_2 / \rho_1,$$

где $\rho_1 = M/V_1$ – насыпная плотность, $\rho_2 = M/V_2$ – насыпная плотность после уплотнения.

Истинную плотность определяли с помощью пикнометра для порошкообразных веществ (волюметра), заполненного жидкостью, по формуле:

$$\rho = \frac{m \times \rho_{ж}}{m + m_1 + m_2},$$

где m – масса вещества, г; $\rho_{ж}$ – плотность жидкости, г/см³; m_1 – масса волюметра с веществом, г; m_2 – масса волюметра с жидкостью и веществом, г.

Пористость рассчитывали исходя из значений плотности и насыпной плотности:

$$П = (1 - P/\rho) \times 100\%,$$

где $П$ – пористость, %; P – насыпная плотность, г/см³; ρ – плотность, г/см³.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Жевательная резинка представляет собой смесь натуральных или синтетических смол и смол, подслащенных сахаром, кукурузным сиропом, искусственными подсластителями, а также может содержать красители и ароматизаторы.

Жевательная резинка состоит из двух частей:

1. Водонерастворимая основа жевательной резинки.

2. Водорастворимые компоненты.

1. Водонерастворимая основа жевательной резинки, как правило, содержит полимеры (эластомеры), смолы, жиры, масла и неорганические наполнители [4].

а) Эластомеры – полимерные соединения, обладающие свойствами высокой эластичности. Эластомер обеспечивает гибкость на разрыв, разлом и контролирует правильную текстуру.

Существуют природные и синтетические виды эластомеров, наиболее распространенные – натуральные смолы, такие как: джелутонг (Jelutong), лечи каспи (LечиCaspi), перилло (Perillo), чикл (Chicle).

б) Пластификаторы необходимы для получения разнообразных желаемых текстур и консистентных свойств, уменьшают хрупкость, облегчают смешивание других компонентов. Используются такие вспомогательные вещества (ВВ), как глицерин, ланолин, пальмитиновая кислота, олеиновая кислота, стеариновая кислота, калия стеарат, микрокристаллические воски, пропиленгликоль, терпеновые смолы, полученные из α -пинена и/или d-лимонена.

в) Наполнители, или текстуризаторы, формируют текстуру, улучшают свойства жевательности, обеспечивают разумный размер жевательной резинки с низкой дозой ФС. Обычно используемые наполнители представляют собой магния и кальция карбонат, молотый известняк, магния и алюминия силикат, алюминия гидроксид, тальк, титана оксид и кальция моно-, ди-, трифосфат.

2. Растворимые в воде ВВ состоят из подсластителей, ароматизаторов, эмульгаторов, красителей и антиоксидантов [5].

Кроме того, в состав композиции для прессования входят ВВ, улучшающие сыпучесть и антиадгезивные свойства смеси для таблетирования (лубриканты и глйданты): кремния диоксид, магния стеарат, тальк могут быть использованы в резинке жевательной лекарственной.

Помимо самостоятельного подбора перечисленных компонентов, существует альтернативное направление в производстве резинок жевательных лекарственных, заключающееся в использовании готовой основы для жевательных резинок, в которой заключены основные компоненты рецептуры. Примером такой основы является Health in Gum® (Cafosa®), с которой проводили исследование физико-химических и технологических свойств.

Данная комбинированная смесь ВВ является инертным и нерастворимым продуктом, используемым в качестве основы для жевательной резинки [6]. Health in Gum® относится к группе сыпучих смолopodobных веществ для прямого прессования, разработанных Cafosa Gum SAU. Представленные основы для получения резинки жевательной лекарственной содержат высокий процент инертных мягких термопластичных эластомеров, смеси полиолов (сорбит/ксилит/маннит), сахаров, пластификаторов и антиадгезивов. При прессовании Health in Gum® получают жевательные резинки, которые по внешнему виду аналогичны таблеткам для перорального применения. Они обладают более высокой твердостью и рассыпчатостью, чем резинки жевательные лекарственные, изготовленные традиционным способом экструзии. Health in Gum® имеет три разновидности: HiG PWD-01, HiG PWD-03 и HiG PWD-04, которые содержат 25, 35 и 30% эластомерной основы соответственно.

Результаты исследований физико-химических и технологических показателей основы HiG PWD-04 представлены в табл. 1 и на рис. 1 и 2.

Health in Gum® является смесью анیزометрических частиц с различной формой или (рис. 1) в виде конгломератов частиц с размерами основных фракций от 500 до 1000 мкм (<50%) и 100–300 мкм (<70%) (рис. 2). Исходя из результатов оптической микроскопии,

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОСНОВЫ
ДЛЯ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ РЕЗИНКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ HEALTH IN GUM®**

Показатель	Размерность	Значения
Описание	Белый с желтоватым оттенком неоднородный аморфный порошок	
Сыпучесть	г/с	4,02±1,05
Прессуемость (прочность на излом)	Н	4,56±0,17
Угол естественного откоса	град.	40±13
Остаточная влажность	%	1,03±0,60
Насыпная масса до уплотнения	г/см ³	0,608±0,012
Насыпная масса после уплотнения	г/см ³	0,621±0,021
Индекс Carr's	%	2,13±0,01
Коэффициент Hausner		1,02±0,02
Пористость	%	54,302±3,503
Истинная плотность	г/см ³	1,3304±0,0032

можно сделать вывод о разнородности частиц гуммиосновы по форме и размерам. Встречаются несколько основных фракций, наиболее крупные частицы представляют собой полупрозрачные равносторонние агломераты с изрытой поверхностью и включениями. Остальные фракции описываются

как полупрозрачные угловатые шероховатые равносторонние или прозрачные угловатые гладкие пластинчатые частицы.

Несмотря на относительно большое распределение частиц по размерам и форме, гуммиоснова обладает очень хорошей (отличной) степенью сыпучести, на что также указывает

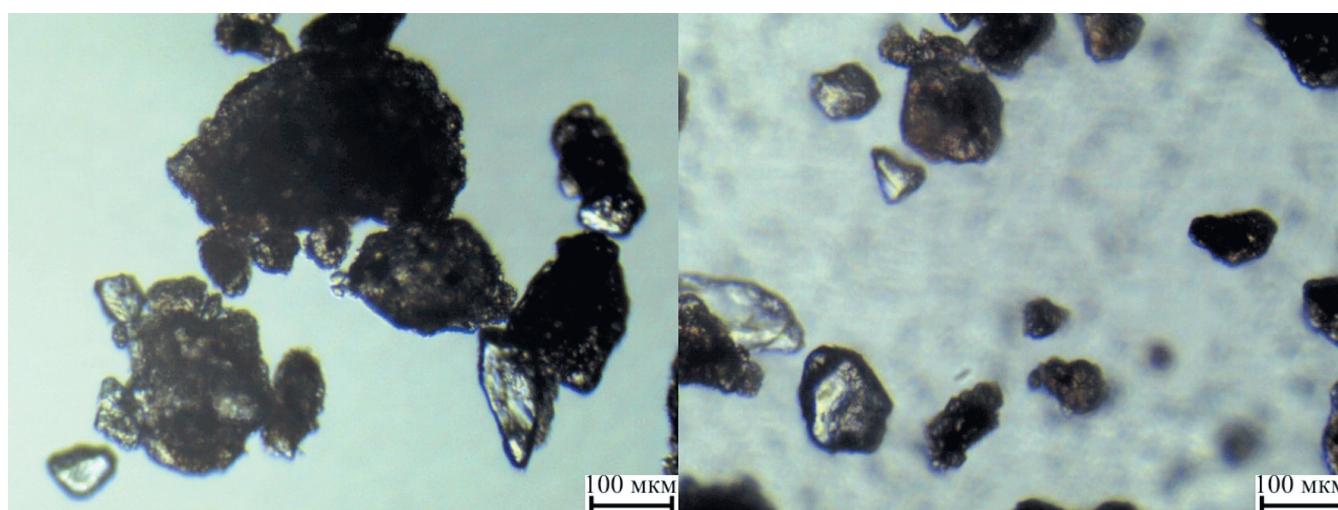


РИС. 1. Микрофотографии частиц основы для резинки жевательной лекарственной Health in Gum® (увеличение 160х)

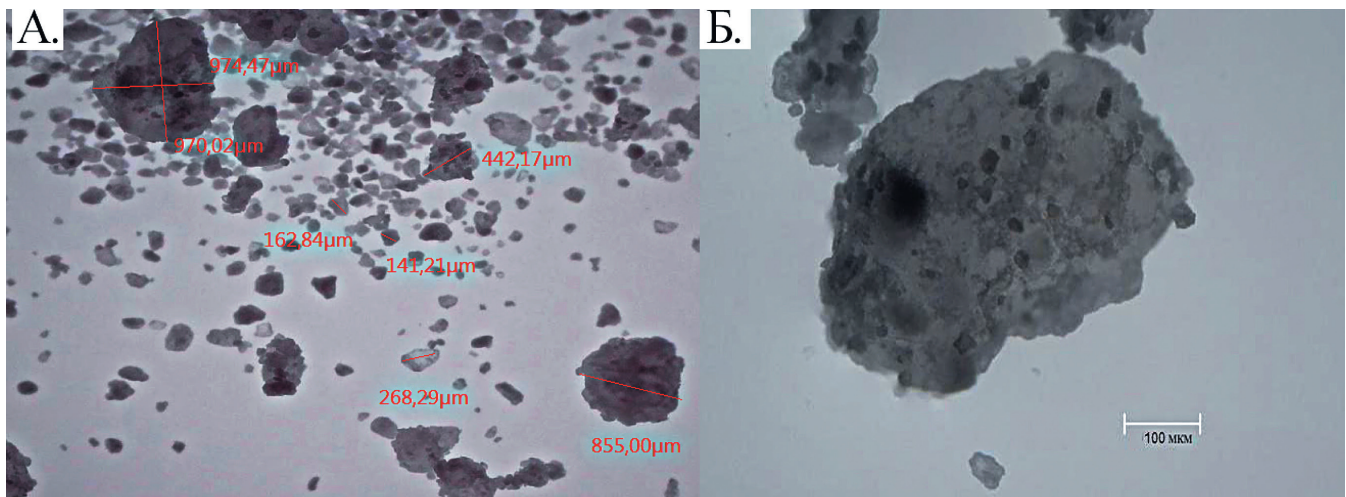


РИС. 2. Микрофотографии частиц основы для резинки жевательной лекарственной Health in Gum®: А) увеличение 30х; Б) увеличение 195х

коэффициент Hausner, значения которого не превышают 1,26.

Благодаря наличию эластомеров в основе для жевательных резинок лекарственных при прессовании получается таблетка, обладающая высокими упругопластичными свойствами, на что косвенно указывает низкое значение коэффициента Carr's и низкое значение прессуемости. Кроме того, для таблеток характерно низкое усилие выталкивания (<1 кН), однако иногда может происходить налипание основы на пуансоны вследствие разогрева части эластомеров. Гуммиоснова также характеризуется умеренной степенью пористости и низким содержанием влаги. Основываясь на полученных характеристиках, нами выявлена применимость основы Health in Gum® в технологии прямого прессования.

ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований можно сделать вывод о том, что основа для жевательных резинок лекарственных Health in Gum® обладает оптимальными физико-химическими и технологическими свойствами, характеризующими ее как вы-

сокосыпучий порошок с широким распределением частиц по размеру, низкой степенью сжимаемости, умеренной пористостью, низким содержанием влаги, упругопластичными свойствами при таблетировании. Исходя из своих характеристик, данная гуммиоснова может быть использована в технологии прямого прессования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мизина П.Г. Таблетки для рассасывания: достижения и перспективы (обзор) / П.Г. Мизина, А.С. Гуленков // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018. Т. 21 №2. – С. 3–11.
2. Блынская Е.В. Особенности создания методом лиофилизации таблеток, диспергируемых в полости рта / Е.В. Блынская, С.В. Тишков, К.В. Алексеев и др. // Фармация, 2019; 68 (2): 17–23.
3. Блынская Е.В. Применение дисперсионного анализа с целью подбора вспомогательных веществ для получения лиофилизированных таблеток ГК-2 / Е.В. Блынская, С.В. Тишков, К.В. Алексеев и др. // Вестник ВГУ. Серия «Химия. Биология. Фармация». 2019. №1. – С. 117–126.

4. Соловьева Н.Л. Жевательная лекарственная резинка как перспективная система доставки лекарств (обзор) / Н.Л. Соловьева, М.С. Сокуренок // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. №2. – С. 90–95.
5. Makwana A. Chewing gum: A modern approach to oral mucosal drug delivery / A. Makwana, K. Sameja, V. Raval et al. // Int. J. Pharm. Res. Dev. 2011. – V. 4. – P. 1–16.
6. Aslani A. Medicated chewing gum, a novel drug delivery system / A. Aslani, F. Rostami // Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences. 2015. – V. 20. №4. – P. 403.

STUDY OF THE PHYSICOCHEMICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF THE BASE FOR MEDICAL CHEWING GUM HEALTH IN GUM®

E.V. Blynskaya, S.V. Tishkov, K.V. Alekseev, S.V. Minaev, V.K. Alekseev

«V.V. Zakusov Research Institute of pharmacology», Moscow, Russia

Chewing gum – a dosage form that is gaining popularity due to its ease of use (does not require water), the gradual release of drugs in the oral cavity, and the risk of side effects due to the lack of direct contact with the gastric mucosa and other benefits. This study demonstrated the physicochemical and technological properties of the base for the preparation of Health in Gum® PWD-04 chewing gum (gum bases) by direct compression. The analysis of the data obtained is carried out and a conclusion is drawn on the applicability of the direct compression process for the studied brand of gum base.

Keywords: chewing gum medicinal, gum base, basis for chewing gum medicinal, Health in Gum®, technological properties, particle shape and size