

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

УДК 615.011

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.1.42>

В. Н. Леонтьев, О. И. Лазовская

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА МАГНИЯ СТЕАРАТА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЕГО АНТИФРИКЦИОННЫХ СВОЙСТВ

Белорусский государственный технологический университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Промышленное производство таблетированных лекарственных средств требует применения вспомогательных веществ различного назначения, среди которых важное значение имеет магния стеарат, придающий таблеточной массе антифрикционные свойства. Однако, несмотря на соответствие показателей качества магния стеарата разных производителей требованиям фармакопейной статьи, магния стеарат проявляет неодинаковое смазывающее действие. В рамках настоящей работы проведен сравнительный анализ показателей качества магния стеарата производителей Merck KGaA (Германия) и Assent Microcell Pvt. Ltd. (Индия). Установлено, что лучшими антифрикционными свойствами обладает магния стеарат производителя Merck KGaA (Германия), который имеет наименьший размер частиц, представлен преимущественно дигидратной формой и характеризуется наибольшим содержанием стеариновой кислоты. Для идентификации гидратных форм магния стеарата использовали термический анализ, который позволил определить температуры дегидратации и плавления псевдополиморфных структур по эндотермическим тепловым эффектам.

Ключевые слова: магния стеарат, антифрикционные свойства, размер частиц, псевдополиморфизм, дифференциальная сканирующая калориметрия.

ВВЕДЕНИЕ

Магния стеарат (рисунок 1) широко применяется в качестве антифрикционного (смазывающего) вещества при производстве таблеток. Благодаря своей гидрофобной природе магния стеарат уменьшает трение между таблеткой и стенкой матрицы во время выталкивания в процессе прессования [1].

Представленный на фармацевтическом рынке магния стеарат является смесью со-

лей магния стеариновой и пальмитиновой кислот (содержание стеариновой кислоты – не менее 40%; содержание суммы стеариновой и пальмитиновой кислот – не менее 90%). Существует несколько методов синтеза, в результате которых возможно образование магния стеарата в аморфном или кристаллическом (псевдополиморфные формы: моно-, ди- и тригидрат) состояниях [2, 3]. Согласно [4, 5] аморфный магния стеарат не обладает антифрикционными свойствами.

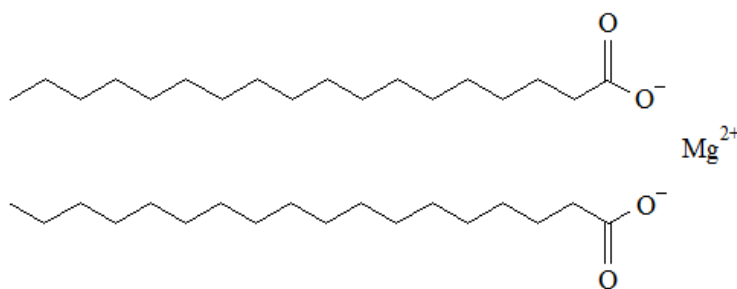


Рисунок 1. – Структурная формула магния стеарата

Анализ литературы [3–11] показал, что к основным факторам, влияющим на антифрикционные свойства магния стеарата, относятся размер частиц и содержание кристаллизационной воды.

Авторы работ [6–8] на основании экспериментальных данных пришли к выводу, что лучшие антифрикционные свойства проявляет магния стеарат с наименьшим размером частиц.

В работах [3, 5, 9, 10] установлено, что магния стеарат дигидрат обладает наилучшими антифрикционными свойствами. На рисунке 2 представлена молекулярная организация магния стеарата дигидрата и тригидрата. О делокализации электронов в карбоксилат-анионах магния стеарата свидетельствует отсутствие полосы валентных колебаний карбонильной группы при 1720 см^{-1} в ИК-спектрах [12]. Структура дигидрата представляется более плотной,

чем у тригидрата, вследствие многочисленных регулярных гидрофобных взаимодействий углеводородных «хвостов». Такие взаимодействия приводят к тому, что поверхность кристаллов магния стеарата дигидрата становится более гладкой, чем у тригидрата, и коэффициент трения между частицами снижается.

Для идентификации гидратных форм магния стеарата применяют термический анализ, который позволяет определять температуры дегидратации и плавления псевдополиморфных структур по эндотермическим тепловым эффектам [1–4, 9, 11, 12, 15, 16].

В таблице 1 представлены литературные данные по температурам дегидратации и плавления магния стеарата дигидрата и тригидрата, полученные методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

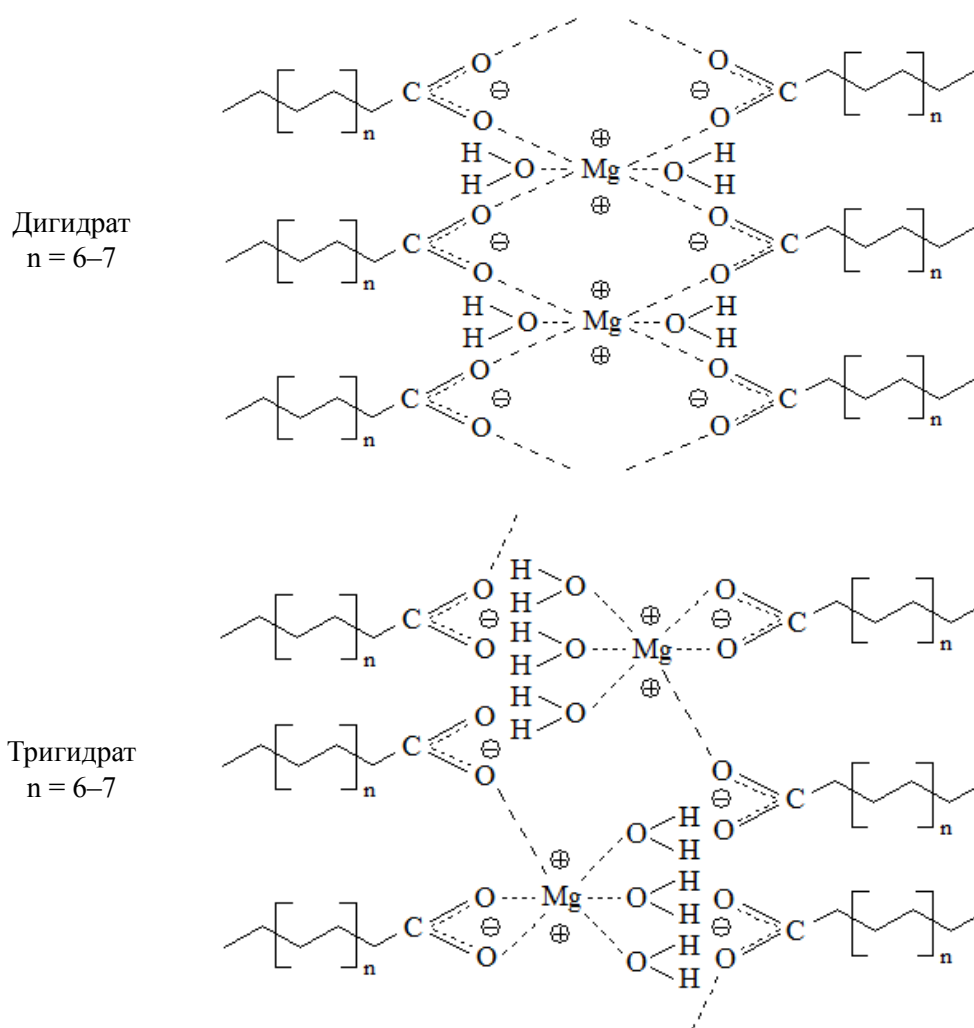


Рисунок 2. – Молекулярная организация магния стеарата дигидрата и тригидрата [11]

Как видно из таблицы 1, температуры дегидратации и плавления магния стеарата тригидрата ниже по сравнению с дигидратом. При этом наиболее стабильной псевдополиморфной формой магния стеарата является моногидрат [3].

Следует также отметить, что в работах [3, 13, 14] показано влияние состава магния стеарата (соотношение стеариновой и пальмитиновой кислот) на его антифрикционные свойства. Однако авторы работ [6, 11, 15] считают, что взаимосвязь между составом магния стеарата и его способностью оказывать смазывающее действие не совсем очевидна.

Цель настоящей работы – сравнительный анализ показателей качества магния стеарата разных производителей для оценки его антифрикционных свойств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали магния стеарат производителей Merck KGaA (Германия) и Accent Microcell Pvt. Ltd. (Индия).

Термический анализ магния стеарата методом DSC проводили с помощью системы TGA/DSC-1/1600 HF (Mettler Toledo Instruments, Швейцария) в интервале температур 30–160 °С при скорости нагрева 10 °С/мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Значения показателей качества магния стеарата, определяющих его антифрикционные свойства, согласно сертификатам производителей приведены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, размер частиц и содержание воды у магния стеарата производителя Merck KGaA в 2 раза меньше по сравнению с магния стеаратом производителя Accent Microcell Pvt. Ltd. При этом показатель качества «Потеря в массе при высушивании» не позволяет сделать вывод о гидратных формах магния стеарата. Соотношение стеариновой (St) и пальмитиновой (Pa) кислот в магния стеарате производителя Merck KGaA составляет 65:34, а в магния стеарате производителя Accent Microcell Pvt. Ltd. – 44:52. Авторы работы [3] установили, что магния стеарат (St:Pa = 50:50), полученный в расплаве, представляет собой моногидрат, однако увеличение содержания стеариновой кислоты приводит к появлению дигидратной формы. Магния стеарат (St:Pa = 50:50), полученный в растворе, представляет собой тригидрат, при этом увеличение содержания стеариновой кислоты в реакционной смеси ведет к образованию дигидрата. Исходя из этого, авторы делают вывод о том, что чем выше содержание стеариновой кислоты в магния стеарате, тем выше доля дигидратной формы.

Таблица 1. – Температуры дегидратации $T_{\text{дег}}$ и плавления $T_{\text{пл}}$ магния стеарата дигидрата и тригидрата* по данным DSC

Магния стеарат дигидрат		Магния стеарат тригидрат		Литература
$T_{\text{дег}}, ^\circ\text{C}$	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	$T_{\text{дег}}, ^\circ\text{C}$	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	
107	125	85	110	[1]
80–100	~ 120	60–80	~ 120	[3]
85	119	–	–	[9]
92	115	71	110	[11]
81	120	–	–	[17]
100	123	83	117	[18]

Примечание: * – магния стеарат дигидрат и тригидрат синтезированы как чистые индивидуальные вещества.

Таблица 2. – Показатели качества магния стеарата

Наименование показателя качества	Производитель Merck KGaA (Германия)	Производитель Accent Microcell Pvt. Ltd. (Индия)
Размер частиц	≤ 20 мкм (90 %)	45 мкм (99 %)
Потеря в массе при высушивании (105 °С)	1,6 %	3,01 %
Стеариновая кислота	65 %	44,11 %
Сумма стеариновой и пальмитиновой кислот	99 %	96,53 %

Для определения гидратных форм магния стеарата использовали метод DSC [19]. Из кривых DSC, представленных на рисунке 3, видно, что для магния стеарата производителя Merck KGaA температура

дегидратации и плавления составляют 93,74 °C и 120,23 °C соответственно, а для магния стеарата производителя Accent Microcell Pvt. Ltd. – 82,66 °C и 116,18 °C.

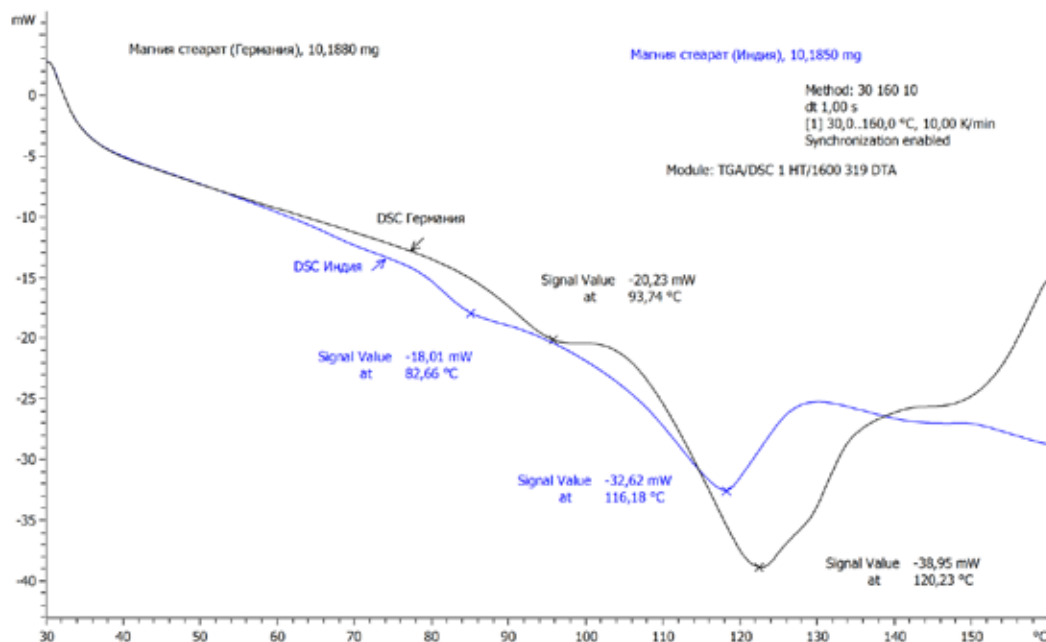


Рисунок 3. – Кривые DSC магния стеарата производителей Merck KGaA (Германия) и Accent Microcell Pvt. Ltd. (Индия)

Сравнительный анализ экспериментальных результатов (рисунок 3) и литературных данных (таблица 1) показал, что магния стеарат производителя Merck KGaA представлен преимущественно дигидратной формой, а магния стеарат производителя Accent Microcell Pvt. Ltd. – преимущественно тригидратной формой. Некоторые различия полученных нами значений температур дегидратации и плавления и литературных данных объясняются тем, что представленный на фармацевтическом рынке магния стеарат содержит смесь гидратных форм [3, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеизложенного можно заключить, что размер частиц, содержание кристаллизационной воды и соотношение стеариновой и пальмитиновой кислот оказывают влияние на антифрикционные свойства магния стеарата.

Анализ показателей качества магния стеарата, отражающих эффективность его смазывающего действия, позволил уста-

новить, что магния стеарат производителя Merck KGaA (Германия) имеет наименьший размер частиц, представлен преимущественно дигидратной формой и характеризуется наибольшим содержанием стеариновой кислоты, поэтому обладает лучшими антифрикционными свойствами по сравнению с магния стеаратом производителя Accent Microcell Pvt. Ltd. (Индия).

Поскольку для идентификации псевдополиморфных форм магния стеарата применяют метод DSC, который является наиболее предпочтительным для исследования сольватов, целесообразно функционально обусловленную характеристику «Термический анализ» внести в часть фармакопейной статьи «Магния стеарат», обязательную для выполнения.

SUMMARY

V. N. Leontiev, O. I. Lazovskaya
MAGNESIUM STEARATE QUALITY
INDICATORS TO ESTIMATE ITS
LUBRICATION PROPERTIES
Industrial manufacture of palleted medic-

inal preparations requires the use of excipients of various purposes among which magnesium stearate is of great importance giving lubrication properties to the tableted substance. However, magnesium stearate has an unequal lubricating effect despite the fact that quality indicators of magnesium stearate from different manufacturers comply with the requirements of the Pharmacopoeia Monograph. In this work, a comparative analysis of magnesium stearate quality indicators from Merck KGaA (Germany) and Accent Microcell Pvt. Ltd. (India) was carried out. It was found that magnesium stearate from Merck KGaA (Germany) has the best lubrication properties having the smallest particle size and predominantly dihydrated form and characterized by the highest content of stearic acid. To identify hydrated forms of magnesium stearate thermal analysis was used making it possible to determine dehydration temperatures and melting of pseudopolymorphic structures by endothermic heat effects.

Keywords: magnesium stearate, lubrication properties, particle size, pseudopolymorphism, differential scanning calorimetry.

ЛИТЕРАТУРА

1. Koivisto, M. Effect of temperature and humidity on vegetable grade magnesium stearate / M. Koivisto, H. Jalonen, V. Lehto // Powder Technology. – 2004. – Vol. 147, N 1–3. – P. 79–85.
2. Characterization of synthesized and commercial forms of magnesium stearate using differential scanning calorimetry, thermogravimetric analysis, powder X-ray diffraction, and solid-state NMR spectroscopy / S. P. Delaney [et al.] // J. of Pharmaceutical Sciences. – 2017. – Vol. 106, N 1. – P. 338–347.
3. Calahan, J. L. Correlating the physicochemical properties of magnesium stearate with tablet dissolution and lubrication: doctoral dissertation / J. L. Calahan. – Lexington: University of Kentucky, 2020. – 211 p.
4. Application of multivariate methods to evaluate the functionality of bovine- and vegetable-derived magnesium stearate / R. V. Haware [et al.] // J. of Pharmaceutical Sciences. – 2014. – Vol. 103, N 5. – P. 1466–1477.
5. Wada, Y. Pseudopolymorphism and lubricating properties of magnesium stearate / Y. Wada, T. Matsubara // Powder Technology. – 1994. – Vol. 78, N 2. – P. 109–114.
6. Physical and lubrication properties of magnesium stearate / U. I. Leinonen [et al.] // J. of Pharmaceutical Sciences. – 1992. – Vol. 81, N 12. –

P. 1194–1198.

7. Barra, J. Influence of the physicochemical variability of magnesium stearate on its lubricant properties: possible solutions / J. Barra, R. Somma // Drug Development and Industr. Pharmacy. – 1996. – Vol. 22, N 11. – P. 1105–1120.

8. The effect of magnesium stearate particle size on tablet properties and tableting characteristics of granules prepared with standard formulation / H. Kato [et al.] // J. of Drug Delivery Science and Technology. – 2005. – Vol. 15, N 6. – P. 475–480.

9. Okoye, P. To evaluate the effect of various magnesium stearate polymorphs using powder rheology and thermal analysis / P. Okoye, S. H. Wu, R. H. Dave // Drug Development and Industr. Pharmacy. – 2012. – Vol. 38, N 12. – P. 1470–1478.

10. Miller, T. A. Frictional assessment of magnesium stearate and palmitate lubricant powders / T. A. Miller, P. York // Powder Technology. – 1985. – Vol. 44, N 3. – P. 219–226.

11. Physical characterization of the polymorphic variations of magnesium stearate and magnesium palmitate hydrate species / S. A. Sharpe [et al.] // Structural Chemistry. – 1997. – Vol. 8, N 1. – P. 73–84.

12. Studies of moisture exchange between stearic acid, calcium stearate, and magnesium stearate / V. A. Dubinskaya [et al.] // Pharmaceutical Chemistry J. – 2010. – Vol. 44, N 2. – P. 89–93.

13. Marwaha, S. B. Structure-lubricity evaluation of magnesium stearate / S. B. Marwaha, M. H. Rubinstein // Intern. J. of Pharmaceutics. – 1988. – Vol. 43, N 3. – P. 249–255.

14. Moody, G. A study of the factors affecting tablet lubricant efficiency: doctoral dissertation / G. Moody. – Liverpool: Liverpool Polytechnic, 1981. – 266 p.

15. Rajala, R. The effect of moisture on the structure of magnesium stearate / R. Rajala, E. Laine // Thermochemica Acta. – 1995. – Vol. 248. – P. 177–188.

16. Thermal analyses of commercial magnesium stearate pseudopolymorphs / P. Braconi [et al.] // Thermochemica Acta. – 2005. – Vol. 429, N 1. – P. 43–51.

17. Wang, T. Elucidating the variability of magnesium stearate and the correlations with its spectroscopic features / T. Wang, A. R. Potts, S. W. Hoag // J. of Pharmaceutical Sciences. – 2019. – Vol. 108, N 4. – P. 1569–1580.

18. Ertel, K. D. An examination of the physical properties of pure magnesium stearate / K. D. Ertel, J. T. Carstensen // Intern. J. of Pharmaceutics. – 1988. – Vol. 42, N 1–3. – P. 171–180.

19. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т.: введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения РБ от 25.04.2012 г. № 453. – Т. 1 : Общие мето-

ды контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно: Победа, 2012. – 1220 с.

20. Li, J. Lubricants in pharmaceutical solid dosage forms / J. Li, Y. Wu // *Lubricants*. – 2014. – Vol. 2, N 1. – P. 21–43.

REFERENCES

1. Koivisto M, Jalonen H, Lehto V. Effect of temperature and humidity on vegetable grade magnesium stearate. *Powder Technol.* 2004;147(1-3):79–85. doi: 10.1016/j.powtec.2004.09.041

2. Delaney SP, Nethercott MJ, Mays CJ, Winquist NT, Arthur D, Calahan JL et al. Characterization of synthesized and commercial forms of magnesium stearate using differential scanning calorimetry, thermogravimetric analysis, powder X-ray diffraction, and solid-state NMR spectroscopy. *J Pharm Sci.* 2017;106(1):338–47. doi: 10.1016/j.xphs.2016.10.004

3. Calahan JL. Correlating the physicochemical properties of magnesium stearate with tablet dissolution and lubrication [doctoral thesis]. Lexington: University of Kentucky; 2020. 211 p. doi: 10.13023/etd.2020.385

4. Haware RV, Shivagari R, Johnson PR, Staton S, Stagner WC, Gupta MR. Application of multivariate methods to evaluate the functionality of bovine- and vegetable-derived magnesium stearate. *J Pharm Sci.* 2014;103(5):1466–77. doi: 10.1002/jps.23920

5. Wada Y, Matsubara T. Pseudopolymorphism and lubricating properties of magnesium stearate. *Powder Technol.* 1994;78(2):109–14. doi: 10.1016/0032-5910(93)02782-6

6. Leinonen UI, Jalonen HU, Vihervaara PA, Laine ESU. Physical and lubrication properties of magnesium stearate. *J Pharm Sci.* 1992;81(12):1194–98. doi: 10.1002/jps.2600811214

7. Barra J, Somma R. Influence of the physicochemical variability of magnesium stearate on its lubricant properties: possible solutions. *Drug Dev Ind Pharm.* 1996;22(11):1105–20. doi: 10.3109/03639049609065947

8. Kato H, Kimura K, Izumi S, Nakamichi K, Danjo K, Sunada H. The effect of magnesium stearate particle size on tablet properties and tableting characteristics of granules prepared with standard formulation. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2005;15(6):475–80. doi: 10.1016/S1773-2247(05)50091-1

9. Okoye P, Wu SH, Dave RH. To evaluate the effect of various magnesium stearate polymorphs using powder rheology and thermal analysis. *Drug Dev Ind Pharm.* 2012;38(12):1470–78. doi: 10.3109/03639045.2011.653812

10. Miller TA, York P. Frictional assessment

of magnesium stearate and palmitate lubricant powders. *Powder Technol.* 1985;44(3):219–26. doi: 10.1016/0032-5910(85)85003-8

11. Sharpe SA, Celik M, Newman AW, Brittain HG. Physical characterization of the polymorphic variations of magnesium stearate and magnesium palmitate hydrate species. *Struct Chem.* 1997;8(1):73–84. doi: 10.1007/BF02272348

12. Dubinskaya VA, Polyakov NA, Suponitskii YuL, Dement'eva NN, Bykov VA. Studies of moisture exchange between stearic acid, calcium stearate, and magnesium stearate. *Pharm Chem J.* 2010;44(2):89–93. doi: 10.1007/s11094-010-0405-x

13. Marwaha SB, Rubinstein MH. Structure-lubricity evaluation of magnesium stearate. *Int J Pharm.* 1988;43(3):249–55. doi: 10.1016/0378-5173(88)90281-5

14. Moody G. A study of the factors affecting tablet lubricant efficiency [doctoral thesis]. Liverpool: Liverpool Polytechnic; 1981. 266 p. doi: 10.24377/LJMU.t.00004983

15. Rajala R, Laine E. The effect of moisture on the structure of magnesium stearate. *Thermochim Acta.* 1995;248:177–88. doi: 10.1016/0040-6031(94)01950-L

16. Bracconi P, Andres C, N'diaye A, Pourcelot Y. Thermal analyses of commercial magnesium stearate pseudopolymorphs. *Thermochim Acta.* 2005;429(1):43–51. doi: 10.1016/j.tca.2004.11.021

17. Wang T, Potts AR, Hoag SW. Elucidating the variability of magnesium stearate and the correlations with its spectroscopic features. *Pharm Sci.* 2019;108(4):1569–80. doi: 10.1016/j.xphs.2018.11.041

18. Ertel KD, Carstensen JT. An examination of the physical properties of pure magnesium stearate. *Int J Pharm.* 1988;42(1–3):171–80. doi: 10.1016/0378-5173(88)90173-1

19. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniia v zdravookhraneniia. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 1. General methods of quality control of medicines. Sheriakov AA, redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1220 s. (In Russ.)

20. Li J, Wu Y. Lubricants in pharmaceutical solid dosage forms. *Lubricants.* 2014;2(1):21–43. doi: 10.3390/lubricants2010021

Адрес для корреспонденции:

220006, Республика Беларусь,

г. Минск, ул. Свердлова, 13а,

УО «Белорусский государственный

технологический университет»,

тел.: +375 17 327 28 03,

e-mail: leontiev@belstu.by,

Леонтьев В.Н.

Поступила 15.02.2021 г.