

УДК 615.1:615.454

ОЦЕНКА СОВМЕСТИМОСТИ КОМПОНЕНТОВ ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКОГО СОСТАВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА

Веретенникова М.А., Провоторова С.И.

ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет»,
Воронеж, e-mail: ma_veretennikova@mail.ru

Применение различных физико-химических методов анализа в современных исследованиях в области фармации, химии, физики и технологии позволяет получить достаточно быстро и в большом количестве информативные данные в ходе эксперимента. Исследования физико-химической совместимости веществ, входящих в многокомпонентный состав, в настоящее время актуальны. Проведено изучение физико-химической совместимости с помощью таких методов анализа, как термический (метод ДСК анализа), ИК-спектроскопия и потенциометрическое определение показателя pH. Представлены результаты оценки совместимости входящих компонентов противовирусного состава для лекарственной формы – медицинских карандашей, в виде графического материала и выводов согласно полученным данным. Современными высокочувствительными методами анализа показана возможность создания многокомпонентного композиционного состава для рациональной терапии герпетической инфекции, вызванной вирусами герпеса 1 и 2 типа.

Ключевые слова: ацикловир, комбинированный состав, химическая совместимость, противовирусное действие

VERIFICATION OF THE COMPATIBILITY IN ANTI-HERPES COMPOSITION WITH USE OF MODERN METHODS OF ANALYSIS

Veretennikova M.A., Provotorova S.I.

Voronezh State University, Voronezh, e-mail: ma_veretennikova@mail.ru

The use of different physical and chemical methods of analysis in modern research in the field of pharmacy, chemistry, physics, and technology allows you to get enough and in a lot of informative data during the experiment. Researches of physical and chemical compatibility of substances in multicomponent part are important today. The compatibility researched by methods of analysis: thermal analysis (DSC – differential scanning calorimetry), infrared spectroscopy and potentiometric determination of pH. The results of assess the compatibility in anti-herpes composition for dosage form – medical sticks presented graphically and conclusions. This raises the possibility combination of active ingredients maybe use to rational therapy infections by herpes simplex virus types 1 and 2 (HSV-1 and HSV-2).

Keywords: acyclovir, combined composition, compatibility, anti-herpes activity

От взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ зависит их фармацевтическая совместимость. В связи с чем уже на начальной стадии разработки лекарственных форм следует выявлять возможные взаимодействия компонентов, чтобы прогнозировать совместимость, подбирать оптимальные составы, технологические параметры, представленные наиболее часто температурным режимом при изготовлении и хранении лекарственных препаратов. В последнее время для прогноза фармацевтической совместимости веществ применяют дифференциальный термический анализ (ДТА) и дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК). В большинстве случаев использование термоанализа позволяет дать представление о тепловых эффектах в интересующей температурной области, что особенно важно в проведении технологического процесса. Для получения информации о взаимодействии веществ используют и спектральные методы, позволяющие

провести анализ с наименьшими финансовыми и временными затратами. Целесообразно определять и сравнивать ИК-спектры индивидуальных веществ и смеси компонентов. Так же оправданно проведение изучения химической совместимости с помощью потенциометрического определения значений pH [1, 4, 8, 9].

Применение современных методов анализа даёт нам возможность подтвердить совместимость комбинации ранее выбранных веществ (ацикловир, глицирам, сок каланхоэ) при предварительном биоскрининге [2].

Цель исследования – провести качественную оценку совместимости компонентов состава с противовирусным эффектом разрабатываемой лекарственной формы – карандашей.

Материал и методы исследования

В качестве объектов были выбраны субстанции: ацикловир (ФС 42-0221-07), глицирам (ВФС 42-419-75) и сок каланхоэ (ФС 42-3727-99).

ИК-спектроскопию проводили на приборе Vertex 70 (Bruker Optik GmbH, Германия), в (в средней ИК-области) диапазоне 4000–400 см⁻¹ методом НПВО (техника нарушенного полного внутреннего отражения), с использованием приставки ZnSe с алмазным окном, в результате чего были получены ИК-спектры поглощения компонентов по отдельности и в смеси, с последующей обработкой на программе OMNIC 7. Термический анализ проводили с помощью установки DSC 204 F1 Phoenix (NETZSCH, Германия). Эксперимент проводился в условиях, приближенных к технологическому процессу производства лекарственной формы: интервал температур от 0 до 85 °С в атмосфере воздуха; время выдержки – 10 мин, скорость нагрева – 10 °С/мин, масса навески образцов – до 10 мг. Прямую потенциометрию осуществляли с помощью «Универсального иономера ЭВ-74», в ходе эксперимента фиксировали значение рН водных растворов индивидуальных компонентов состава и в смеси в течение определённого временного интервала. Водные растворы готовили с учётом

физико-химических свойств исследуемых образцов согласно требованиям ОФС ГФ XI «Потенциометрический метод измерения рН». Экспериментальные исследования были проведены с помощью научнотехнической базы ЦКПНО ВГУ.

Результаты исследования и их обсуждение

Первоначально нами был проведён термический анализ смеси и компонентов. Кривые нагрева испытуемых образцов представлены на рис. 1, где наглядно отражено отсутствие пиков экзотермической или эндотермической реакции в интересующей области температурного режима (режим технологического процесса), что даёт возможность судить об отсутствии химического взаимодействия между компонентами разрабатываемого состава.

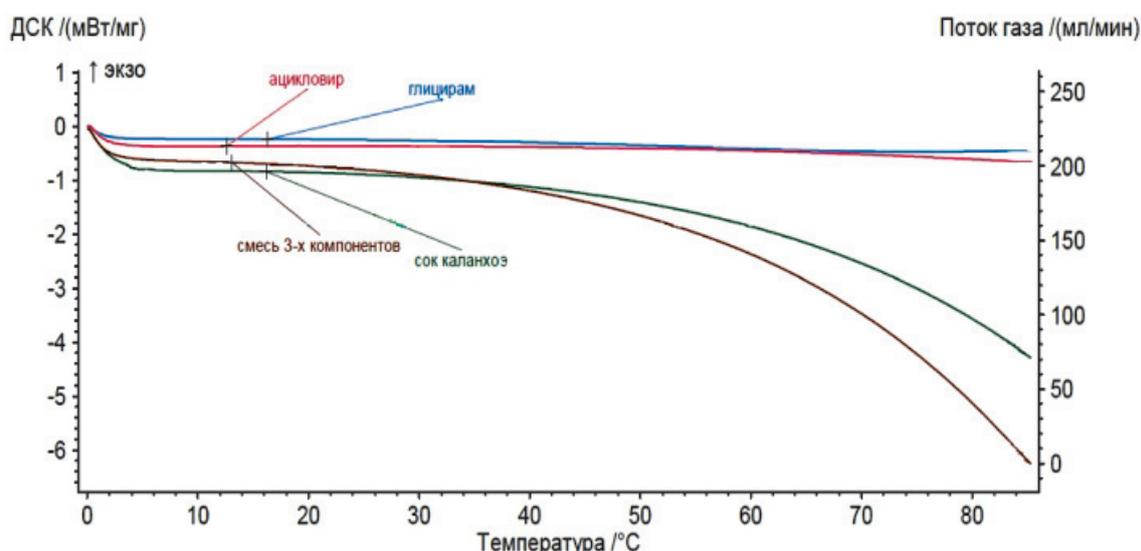


Рис. 1. ДСК-кривые испытуемых образцов

Для дополнительного анализа и подтверждения совместимости компонентов выбранного сочетания также провели спектроскопию в средней ИК-области. Используемый нами ИК-спектрометр с Фурье-преобразователем позволил исключить необходимость использования пластинок с КВг и получить спектры исследуемых порошкообразных образцов после минимальной пробоподготовки. Для сока каланхоэ и смесей с ним предварительно проводили высушивание образцов с целью удаления излишков воды, т.к. в средней ИК-области её присутствие всегда вызывает интерференцию [5]. Полученные спектры подвергали анализу на наличие пиков поглощения и по сравнению отпечатков спектров, находящихся

в базах данных [6] и программе OMNIC 7. Идентифицировали по степени совпадения и характерным частотам функциональных групп исследуемых веществ согласно литературным данным [3, 7], которые частично представлены в табл. 1.

Результаты ИК-спектроскопии основного действующего вещества, различных комбинаций компонентов смеси и композитного состава представлены на рис. 2–4.

При анализе полученных данных можно обнаружить характерные функциональные группы исследуемых веществ, а в смеси определяется основной компонент – ацикловир. Это даёт возможность нам судить об отсутствии химического взаимодействия между выбранными компонентами смеси.

Отнесение характеристических частот поглощения в ИК-спектре функциональным группам (структурным элементам)

Функциональная группа (структурный фрагмент)	Волновые числа см ⁻¹	Примечания
Пиримидины и пурины	3060–3010 100–960 875–775 1580–1520	Деформационные колебания С–Н. Деформационные колебания С–Н. Колебания кольца
Алифатическая группа	2975–2950 2430; 2840–2870 1440–1470	–СН ₃ –СН ₂ перекрывание
Гидроксильная группа -О-Н	3670–3580 1050 1100 1150	Свободная Первичные спирты Вторичные спирты Третичные спирты
Карбонильная группа -С = О	1700–1680 1800–1680	Сильная, в составе карбоксильной группы
Эфирная группа	1275–1150 1140–1085	Насыщенные эфиры Ненасыщенные эфиры
Аминогруппа	3500–3200; 830–850 3450–3310 и 1650–1550 1780; 1380; 830	Первичная аминогруппа, двойная полоса Вторичная аминогруппа Характерная форма пиков
Карбоновые кислоты	1650–1550; 1440–1335; 770–400; 1690	
Димеры карбоновых кислот	2700–2500 960–880	«Кислотный бугор» Широкая полоса

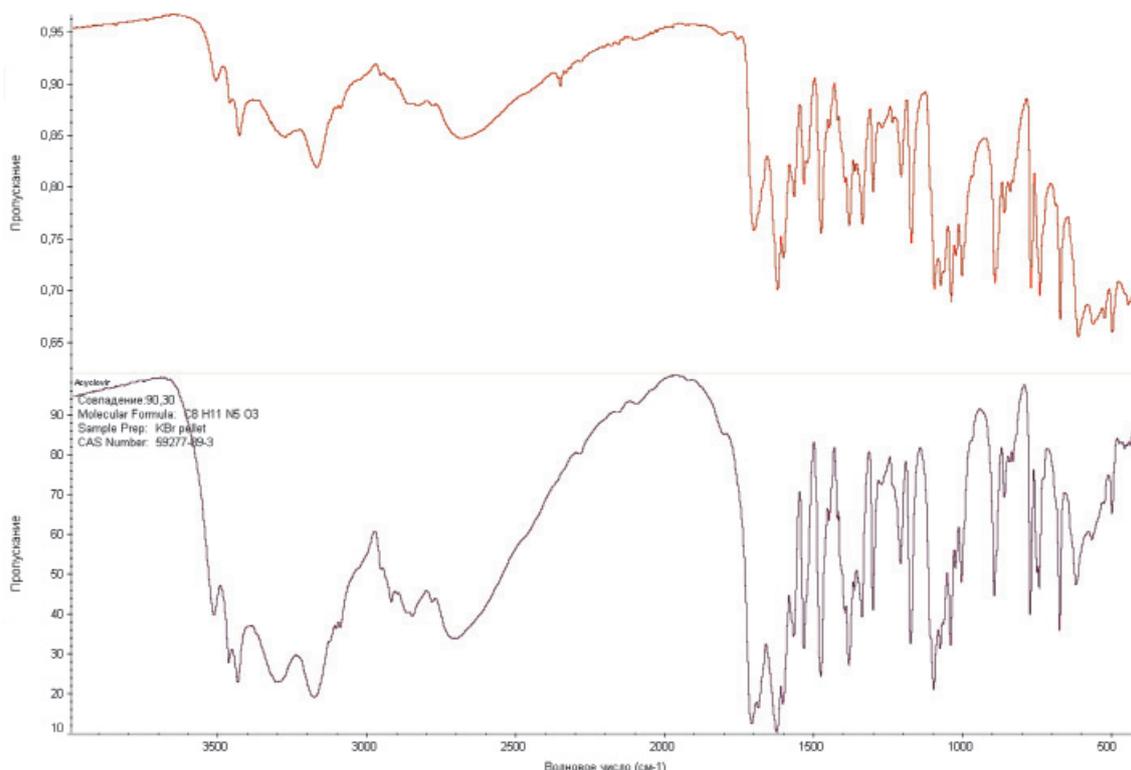


Рис. 2. Данные отпечатков спектра основного действующего вещества, ацикловира, с образцом базы данных

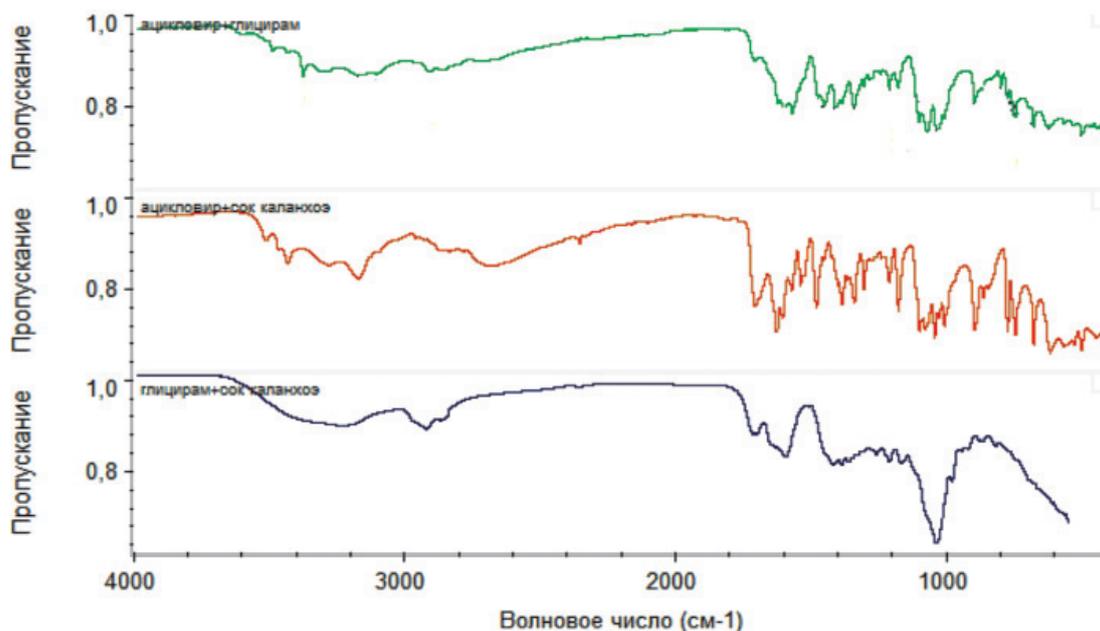


Рис. 3. Данные отпечатков спектров комбинаций компонентов в смеси

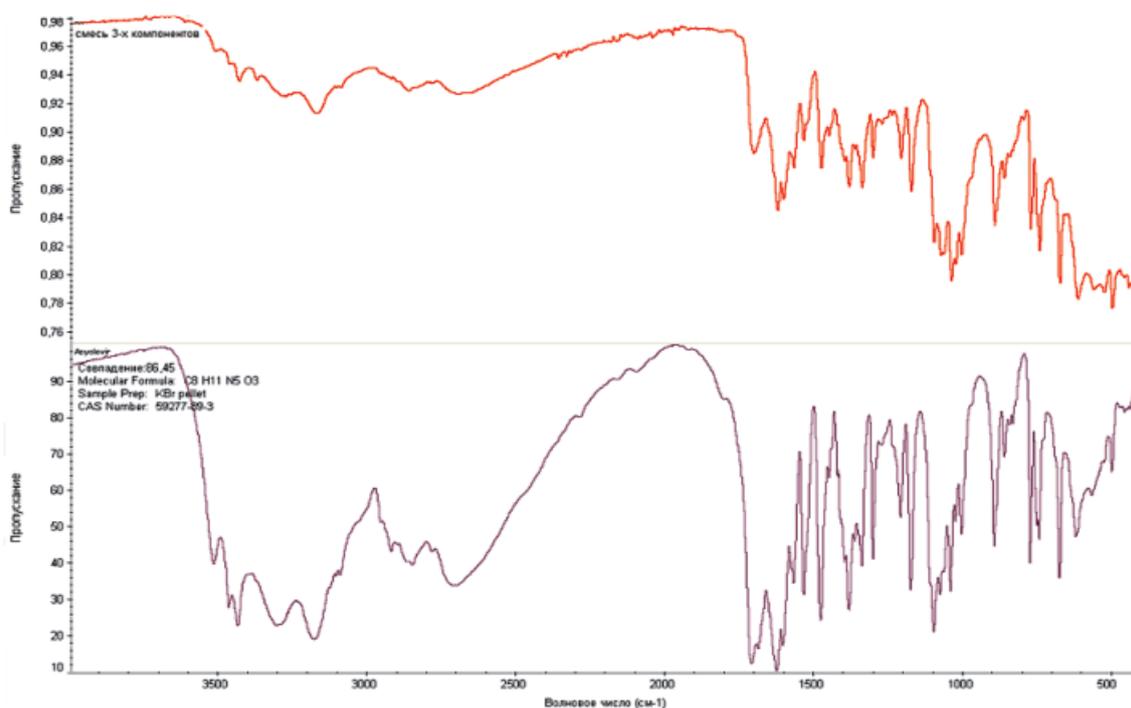


Рис. 4. Данные отпечатков спектра композитного состава по действующему веществу с образцом базы данных

Для установления заключительного вывода о возможном совместном присутствии в лекарственной форме выбранных компонентов дополнительно использовано потенциометрическое определение. Согласно полученным данным, смесь выбранных компонентов отличается небольшим сдвигом в кислую область ($\text{pH} = 4,25$), для

ацикловира, глицирама и сока каланхоэ значение pH составило соответственно 5,3; 4,15 и 4,35, изменение результатов во времени не превысило диапазона $\pm 0,05-0,1$, что обусловлено на наш взгляд погрешностью измерения. Существенного изменения pH при введении каждого ингредиента не наблюдалось.

Выводы или заключение

С помощью современных методов анализа были получены данные, которые дают нам возможность сделать вывод о том, что в выбранном температурном режиме и при совместном присутствии не происходят деструктивные изменения компонентов смеси и химических взаимодействий между ними, что даёт возможность использовать выбранное сочетание при разработке лекарственной формы – медицинских карандашей.

Список литературы

1. Абрамович Р.А. Основы разработки и технологии получения суппозиторий с использованием отечественных субстанций: дис. ... д-ра фарм. наук. – М., 2013. – С. 130.
2. Веретенникова М.А., Провоторова С.И., Полковникова Ю.А. Биоскрининг выбора композитного состава, обладающего противогерпесным эффектом // Охрана и защита здоровья человека в условиях современности: сборник тезисов научных работ участников международной научно-практической конференции – Киев, 25–26 октября 2013. – С. 67–69.
3. Ганс-Ульрих Гремлих. Язык спектров. Введение в интерпретацию спектров органических соединений. – 2-ое изд., перераб. – ООО «Брукер Оптик», 2002 – 94 с.
4. Зинин Н.Н., Дорофеев В.Л. Анализ блокаторов H1-гистаминовых рецепторов с использованием ИК-спектроскопии // Фармация. – 2012. – № 4. – С. 13–15.
5. Производство лекарственных средств. Контроль качества и регулирование. Практическое руководство: пер. с англ. / [Ш.К. Гэд и др.]; под ред. В.В. Береговых. – СПб.: ЦОП «Профессия», 2013. – 960 с., ил.
6. Спектральная база данных для органических соединений «Spectral Database for Organic Compounds, SDBS» [Электронный ресурс]. URL: http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi.
7. Тарасевич Б.Н. ИК спектры основных классов органических соединений: справочные материалы. – М.: МГУ, 2012. – 54 с.
8. Химическая совместимость мелкодисперсных магнитных наполнителей с компонентами масел / Е.Ю. Шабалкина, О.Г. Черкасова, Ю.Я. Харитонов, В.Л. Дорофеев // Фармация. – 2011. – № 8. – С. 5–8.
9. Эпштейн Н.А. Исследование взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ в твердых формах. Одновременный дифференциальный и термогравиметрический анализ // Хим.-фармац. журн. – 1994. – № 8. – С. 52–59.

References

1. Abramovich R.A. Osnovy razrabotki i tehnologii poluchenija suppozitoriev s ispol'zovaniem otechestvennyh substancij: dis.... doktora farmacevticheskikh nauk. M.. 2013. pp. 130.
2. Veretennikova M.A., Provotorova S.I., Polkovnikova Ju.A. Bioskrining vybora kompozitnogo sostava, obladajushhego protivogerpesnym jeffektom // Ohrana i zashhita zdorov'ja cheloveka v uslovijah sovremennosti: sbornik tezisov nauchnyh rabot uchastnikov mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii Kiev, 25–26 oktjabrja 2013. pp. 67–69.
3. Gans-Ul'rih Gremlih. Jazyk spektrov. Vvedenie v interpretaciju spektrov organicheskikh soedinenij. 2-oe pererab. izdanie. ООО «Bruker Optik», 2002 94 p.
4. Zinin N.N., Dorofeev V.L. Analiz blokatorov N1-gistaminovyh receptorov s ispol'zovaniem IK-spektroskopii // Farmacija. 2012. no. 4. pp. 13–15.
5. Proizvodstvo lekarstvennyh sredstv. Kontrol' kachestva i regulirovanie. Prakticheskoe rukovodstvo : per. s angl. / Sh.K. Gjed i dr.; pod red. V.V. Beregovyh.-SPb.: COP «Professija», 2013. 960 p., il.
6. Spektral'naja baza dannyh dlja organicheskikh soedinenij «Spectral Database for Organic Compounds, SDBS» [Elektronnyj resurs]. URL: http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi
7. Tarasevich B.N. IK spektry osnovnyh klassov organicheskikh soedinenij. Spravochnye materialy. M.: MGU, 2012. 54 p.
8. Himicheskaja sovmestimost' melkodispersnyh magnitnyh napolnitelej s komponentami mazej / E.Ju. Shabalkina, O.G. Cherkasova, Ju.Ja. Haritonov, V.L. Dorofeev // Farmacija. 2011. no. 8. pp. 5–8.
9. Jepshtejn N.A. Issledovanie vzaimodejstvija lekarstvennyh i vspomogatel'nyh veshhestv v tvjordyh formah. Odnovremennyj differencial'nyj i termogravimetricheskij analiz // Him.-farmac. zhurn. 1994. no. 8. pp. 52–59.

Рецензенты:

Степанова Э.Ф., д.фарм.н., профессор кафедры технологии лекарств Пятигорского медико-фармацевтического института, филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск;

Компанцев Д.В., д.фарм.н., заведующий кафедрой технологии лекарств Пятигорского медико-фармацевтического института, филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 10.10.2014.