

УДК 615.22

ИЗУЧЕНИЕ ТЕРМИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ СУБСТАНЦИЙ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ

¹Булыгина И.В., ¹Воробьева Н.В., ¹Егорова С.Н., ²Герасимов А.В., ²Горбачук В.В.¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Казань,
e-mail: natvor2@inbox.ru;²ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань

Методом термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии с помощью микро-термоанализатора NETZSCH STA 449C Jupiter была изучена термическая стабильность субстанций тиоктовой кислоты ОАО «Марбиофарм» (Россия) и Laboratorio chimica internazionale spa (Италия) в интервале температур 30–300 °С. Для более детального анализа процесса плавления субстанций диапазон температур 20–170 °С был дополнительно изучен с помощью низкотемпературного дифференциального сканирующего калориметра NETZSCH DSC 204F1 Phoenix. Все измерения проводили в динамической атмосфере аргона со скоростью нагрева 10 °С/мин. Установлено, что температуры плавления обоих образцов субстанций находятся в пределах ошибки метода определения. Субстанции тиоктовой кислоты производства ОАО «Марбиофарм» (Россия) и Laboratorio chimica internazionale spa (Италия) могут быть использованы при производстве таблеток тиоктовой кислоты.

Ключевые слова: тиоктовая кислота, термическая стабильность

INVESTIGATION OF THE THERMAL STABILITY OF THIOCTIC ACID SUBSTANCES

¹Bulygina I.V., ¹Vorobyova N.V., ¹Yegorova S.N., ²Gerasimov A.V., ²Gorbachuk V.V.¹Kazan State Medical University the RF Ministry of Health, Kazan, e-mail: natvor2@inbox.ru;²Kazan Federal University, Kazan

Using the method of thermogravimetric analysis and differential scanning calorimetry by means of NETZSCH STA 449C Jupiter microthermoanalyser, the thermal stability of thioctic acid substances produced by JSC Marbiopharm (Russia) and Laboratorio chimica internazionale spa (Italy) within the temperature range of 30–300 °C have been examined. To make analysis of the substance melting process more detailed, the range of temperatures within 20–170 °C was additionally examined by means of low-temperature NETZSCH DSC 204F1 Phoenix differential scanning calorimeter. All measurements were performed in a dynamic argon atmosphere at a heating rate of 10 °C/min. It was found out that the melting temperature of both sample substances is within the margin of error of the test method. Thioctic acid substances produced by Marbiopharm (Russia) and Laboratorio chimica internazionale spa (Italy) can be used for manufacturing the tablets of thioctic acid.

Keywords: thioctic acid, thermal stability

Тиоктовая (липоевая) кислота – лекарственное средство, нормализующее обмен веществ в организме, оказывающее гепатопротекторное действие, являющееся природным антиоксидантом [1, 3]. Субстанция тиоктовой кислоты представляет собой желтый кристаллический порошок без запаха, либо со слабым характерным запахом, горьковатого вкуса, практически нерастворимый в воде, растворимый в 96 % спирте, метаноле, хлороформе, диметилформамиде. Температура плавления тиоктовой кислоты от 58,5 °С до 62 °С [5, 6]. В Российской Федерации зарегистрированы субстанции тиоктовой кислоты отечественного производства ОАО «Марбиофарм» (Россия), а также Laboratorio chemical internazionale spa (Италия), Шанхай Модерн Фармасьютикал Ко. Лтд (Китай), Джангсу Тоухоуп Фармасьютикал Ко. Лтд (Китай) [2]. Для технологии получения таблеток тиоктовой кислоты важной характеристикой является термическая стабильность субстанции, которая в настоящей работе была изучена

совмещенным методом термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии, а также низкотемпературной дифференциальной сканирующей калориметрии.

Цель исследования: изучить термическую стабильность субстанций тиоктовой кислоты отечественного производства ОАО «Марбиофарм» (Россия) и импортной – на примере Laboratorio chemical internazionale spa (Италия).

Материалы и методы исследования

Липоевая кислота ОАО «Марбиофарм» Россия, номер серии (партии) 120411 (образец 1), Альфа-липоевая кислота Laboratorio chemical internazionale spa (Италия), номер серии (партии) 130123 (образец 2).

Методы исследования: изучение термической стабильности проводилось совмещенным методом термогравиметрии (ТГ) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)(ТГ-ДСК) с помощью микротермоанализатора NETZSCH STA 449C Jupiter в интервале температур 30–300 °С. Процесс плавления субстанций был изучен в диапазоне температур 20–170 °С с помощью низкотемпературного диффе-

ренциального сканирующего калориметра NETZSCH DSC 204F1 Phoenix. Все измерения проводили в динамической атмосфере аргона со скоростью нагрева 10 °С/мин. Ошибка определения температуры плавления составила 0,5 °С. Для проверки воспроизводимости плавления субстанций производили двукратный нагрев. Массы образцов находились в интервале 10,4–11,7 мг для ТГ-ДСК анализа и 7,3 и 8,0 мг для низкотемпературного ДСК анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Термостабильность и теплофизические свойства образцов субстанций тиоктовой кислоты были изучены в интервале температур 30–300 °С в инертной атмосфере с помощью совмещенного метода ТГ-ДСК. Преимущество синхронного метода заключается в том, что изменение массы и тепловые эффекты измеряются на одном образце за одно измерение в одной системе [4]. Результаты анализа представлены на рис. 1 и 2. Потеря массы образцами в интервале температур 30–180 °С не наблюдается, что свидетельствует об отсутствии низкомолекулярных летучих компонентов в составе субстанций. Дальнейшая потеря массы образцами связана с их термической деструкцией, которая протекает в 2 ступени. На первом этапе, до температуры 213 °С, происходит небольшая потеря массы, которая составляет 2,63 % для образца 1 и 1,27 % для образца 2. Дальнейший нагрев образцов до температуры 300 °С приводит к резкому уменьшению массы, которое составляет 66,12 % для образца 1 и 70,78 % для образца 2. Таким образом, было показано, что

исследованные образцы субстанций липоевой кислоты не содержат в своем составе примесей летучих компонентов и не претерпевают термического разложения вплоть до температуры 180 °С.

Температуры плавления субстанций составляют 61,5 °С для образца субстанции липоевой кислоты ОАО «Марбиофарм» (Россия) и 61,7 °С для образца субстанции альфа-липоевой кислоты Laboritorio chemical internazionale spa (Италия), что соответствует предъявляемым требованиям. Эндоэффекты на кривых ДСК в интервале температур 200–300 °С связаны с термическим разложением изученных образцов тиоктовой кислоты.

Для более детального анализа тепловых эффектов фазовых переходов был использован метод низкотемпературной дифференциальной сканирующей калориметрии. Результаты ДСК анализа изученных субстанций в интервале температур 20–170 °С представлены на рис. 3 и 4.

Температуры плавления, определенные методом низкотемпературной ДСК хорошо согласуются с температурами, определенными методом ТГ-ДСК анализа (таблица). Полученные значения соответствуют предъявляемым требованиям и могут быть использованы при обосновании температурного режима процессов в производстве таблеток тиоктовой кислоты.

На ДСК кривых повторного нагрева изученных образцов не фиксируются какие либо фазовые переходы, что может быть связано с аморфизацией препаратов в процессе охлаждения.

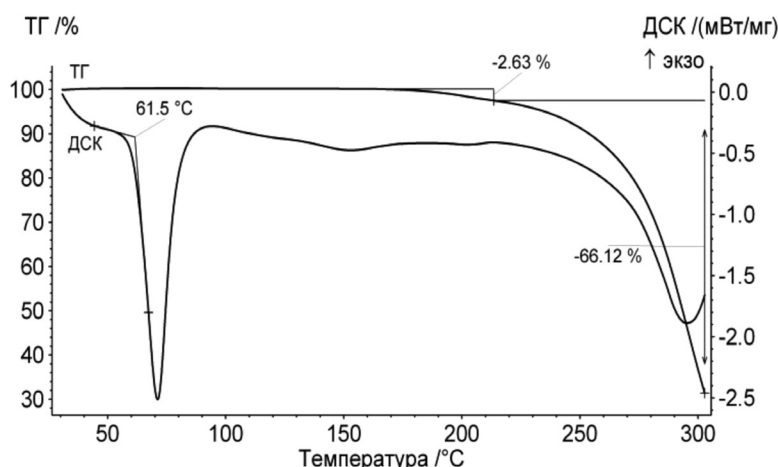


Рис. 1. Результаты ТГ-ДСК анализа субстанции липоевой кислоты ОАО «Марбиофарм» (Россия) – образец 1, номер серии (партии) 120411 в динамической атмосфере аргона 75 мл/мин, в интервале температур 30–300 °С. Скорость нагрева 10 °С/мин

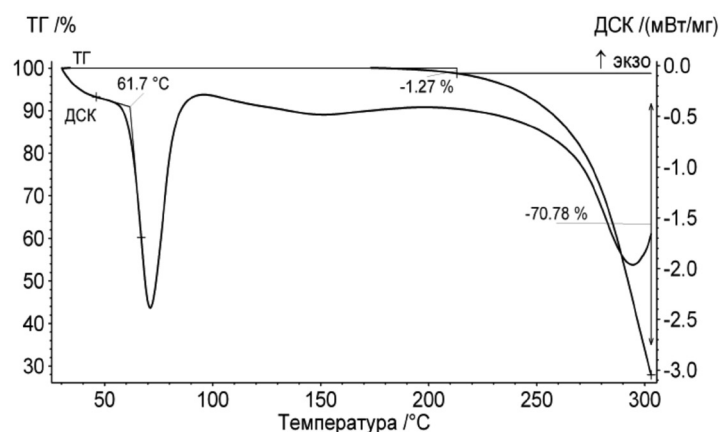


Рис. 2. Результаты ТГ-ДСК анализа субстанции альфа-липоевой кислоты *Laboratorio chemical internazionale spa* (Италия) – образец 2, номер серии (партии) 130123 в динамической атмосфере аргона 75 мл/мин, в интервале температур 30–300 °С. Скорость нагрева 10 °С/мин

Значения температур плавления образцов субстанций
липоевой кислоты ОАО «Марбиофарм» (Россия) – образец 1, номер серии (партии)
120411 и альфа-липоевой кислоты *Laboratorio chemical internazionale spa* (Италия) –
образец 2, номер серии (партии) 130123

Метод	Температура плавления образца 1, °С	Температура плавления образца 2, °С
ТГ-ДСК	61,5	61,7
Низкотемпературная ДСК	61,6	61,9

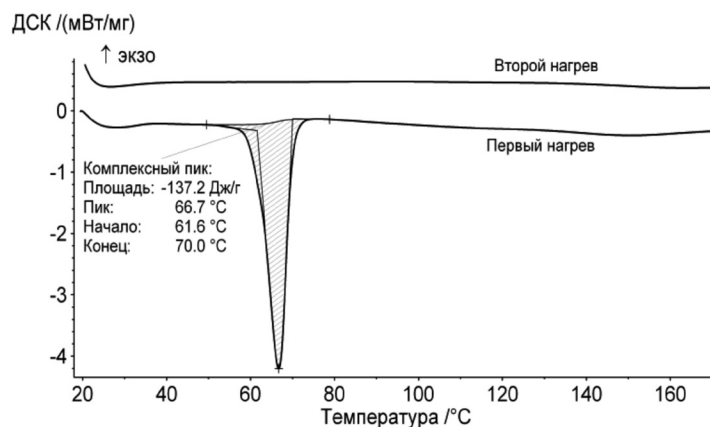


Рис. 3. Результаты первого и второго нагревов субстанции липоевой кислоты ОАО «Марбиофарм» (Россия) – образец 1, номер серии (партии) 120411, полученные с помощью низкотемпературного ДСК анализа в динамической атмосфере аргона 150 мл/мин, в интервале температур 20–170 °С. Скорость нагрева 10 °С/мин

Значения энтальпий плавления изученных субстанций составляют 137,2 Дж/г и 146,5 Дж/г для субстанций липоевой кислоты ОАО «Марбиофарм» (Россия) – образец 1, номер серии (партии) 120411 и альфа-липоевой кислоты *Laboratorio*

chemica internazionale spa (Италия) – образец 2, номер серии (партии) 130123, соответственно. Разница в значениях не превышает 7%, что свидетельствует о практически полной идентичности изученных образцов.

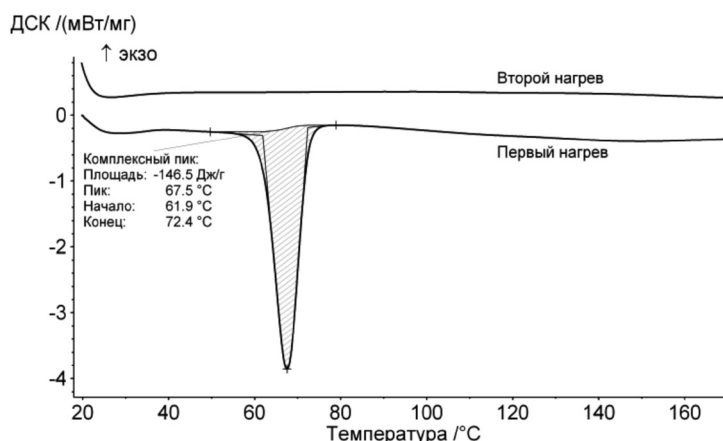


Рис. 4. Результаты первого и второго нагревов субстанции альфа-липоевой кислоты *Laboratorio chemica internazionale spa* (Италия) – образец 2, номер серии (партии) 130123, полученные с помощью низкотемпературного ДСК анализа в динамической атмосфере аргона 150 мл/мин, в интервале температур 20–170 °С. Скорость нагрева 10 °С/мин

Закключение

1. Термическая стабильность субстанций тиоктовой кислоты ОАО «Марбиофарм» (Россия) и *Laboratorio chemical internazionale spa* (Италия) изучена совмещенным методом термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии. Показано, что исследованные образцы субстанций не претерпевают термического разложения вплоть до температуры 180 °С.

2. Температуры плавления обоих образцов субстанций находятся в пределах ошибки метода определения. Энтальпии плавления образцов отличаются незначительно. Субстанции тиоктовой кислоты производства ОАО «Марбиофарм» (Россия) и *Laboratorio chemical internazionale spa* (Италия) соответствуют требованиям, предъявляемым Фармакопеями, и могут быть использованы при производстве таблеток тиоктовой кислоты.

Работа частично выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Список литературы

1. Балаболкин М.И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета [Текст] / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова // Проблемы эндокринологии. – 2000. – № 6. – С. 29–34.
2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 24.06.14).

3. Манвелов Л.С. Современные подходы к диагностике и лечению полиневропатий [Текст] / Л.С. Манвелов // Нервные болезни. – 2012. – № 4. – С. 46–48.

4. Шестак Я. Теория термического анализа. Физико-химические свойства твердых неорганических веществ [Текст] / Я. Шестак. – Москва: Мир, 1987. – 450 с.

5. British Pharmacopoeia. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), London. Thioctic Acid. – 2013. – P. 1648.

6. European Pharmacopoeia 7.0. EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare) Council of Europe, Strasbourg. Thioctic Acid. – 2010.

References

1. Balabolkin M.I. Rol oksidativnogo stressa v patogeneze soddystykh oslozhnenij diabeta [Tekst] / M.I. Balabolkin, E.M. Klebanova // Problemy jendokrinologii. 2000. no. 6. pp. 29–34.
2. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv [Elektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (data obrashhenija 24.06.14).
3. Manvelov L.S. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniju polinevropatij [Tekst] / L.S. Manvelov // Nervnye bolezni. 2012. no. 4. pp. 46–48.
4. Shestak Ja. Teorija termicheskogo analiza. Fiziko-himicheskie svojstva tverdyh neorganicheskikh veshhestv [Tekst] / Ja. Shestak. Moskva: Mir, 1987. 450 p.
5. British Pharmacopoeia. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), London. Thioctic Acid. 2013. pp. 1648.
6. European Pharmacopoeia 7.0. EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare) Council of Europe, Strasbourg. Thioctic Acid. 2010.

Рецензенты:

Абдуллина С.Г., д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической химии с курсами токсикологической и аналитической химии Казанского государственного медицинского университета, г. Казань;

Камаева С.С., д.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии Казанского государственного медицинского университета, г. Казань.