

К.О. Дегтярьова, О.І. Тихонов

Термографічне дослідження фенольного гідрофобного препарату прополісу і жовчі великої рогатої худоби для подальшого створення комплексного препарату у формі таблеток

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова:

термогравіметричний аналіз, технологія, комбіновані таблетки.

Ключевые слова:

термогравиметрический анализ, технология, комбинированные таблетки.

Key words: thermal analysis,

technology, combined medicines.

Для добору оптимальних умов виробництва комплексного препарату необхідно дослідити поведінку діючих речовин під впливом температурного фактора, щоб виключити можливість їх хімічних перетворень у передбаченому інтервалі температур, а головне, виключити можливість взаємодії між собою, що може викликати небажаний фармакологічний ефект. Наведено результати досліджень термографічного аналізу субстанцій фенольного гідрофобного препарату прополісу і жовчі великої рогатої худоби у широкому діапазоні температур. Підтверджено відсутність взаємодії діючих речовин між собою в передбаченому інтервалі температур.

Для подбора оптимальных условий производства комплексного препарата необходимо исследовать поведение действующих веществ под воздействием температурного фактора, чтобы исключить возможность их химических превращений в предусмотренном интервале температур, а главное, исключить возможность взаимодействия между собой, что может привести к нежелательному фармакологическому эффекту. Приведены результаты исследований термографического анализа субстанций фенольного гидрофобного препарата прополиса и желчи крупного рогатого скота в широком диапазоне температур. Подтверждено отсутствие взаимодействия действующих веществ между собой в предусмотренном интервале температур.

For selection of optimal conditions of production of complex medication is necessary to investigate the behavior of active substances under the influence of the temperature factor, to avoid any chemical transformations in the prescribed temperature range, and most importantly, to exclude the possibility of interaction with each other, which can lead to undesirable pharmacological effect. The results of studies thermographic analysis of phenolic substances hydrophobic drug propolis and bile of cattle in a wide temperature range. Confirmed by the lack of interaction between the active ingredients in a prescribed temperature range.

Сучасний стиль життя людини (стреси, надлишкове харчування, низька фізична активність, паління, алкоголь), а також несприятливі впливи навколишнього середовища, на жаль, можуть бути факторами ризику різноманітних захворювань внутрішніх органів, у тому числі захворювань гепатобіліарної системи (ГБС). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, за останні 20 років відзначається тенденція до зростання кількості хронічних захворювань печінки різної етіології. Кількість хворих з патологією ГБС перевищує 2 млрд людей. В Україні за останні 10 років поширеність хвороб ГБС збільшилась у 2,5 рази [3,9].

Печінка є важливою залозою, що забезпечує постійність внутрішнього середовища організму. У ній утворюються жовчні пігменти, відбувається синтез холестерину, синтез і секреція жовчі, знешкодження токсичних продуктів, що надходять зі шлунково-кишкового тракту, депонування плазми крові і формених елементів, а також регуляція системи крові. Отже, терапія захворювань органів ГБС системи є однією з найактуальніших задач сучасної медицини [6,9].

Хвороби печінки, жовчного міхура та жовчних шляхів тісно пов'язані, і захворювання одного органу супроводжується змінами в іншому [14].

Комплексна терапія цих захворювань потребує, в

першу чергу, використання безпечних препаратів, що мають широкий спектр терапевтичної дії. Найповніше цим параметрам відповідають препарати, діючими речовинами в яких є сполуки рослинного та тваринного походження [2,14].

Уже багато років прополіс успішно застосовують у терапії захворювань ГБС завдяки вмісту цінних фармакологічно активних природних сполук, що проявляють широкий спектр фармакологічної дії: проти-запальну, регенеруючу, репаративну, антиоксидантну, антимікробну, імуностимулюючу [7,10,15].

Одним із достатньо вивчених біооб'єктів тваринного походження є жовч, яку здавна застосовували в народній медицині.

Жовч великої рогатої худоби (ВРХ) використовують як знеболуючий, протизапальний і розсмоктуючий засіб, крім того, вона входить до складу декількох вітчизняних жовчогінних препаратів [2].

Комбінація двох і більше речовин, що взаємодіють з компенсаторними відповідями кожного з них, значно збільшує загальну фармакологічну дію препарату [13].

Для підбору оптимальних умов виробництва комплексного препарату необхідно дослідити поведінку діючих речовин під впливом температурного фактора, щоб виключити можливість їх хімічних перетворень у перед-

бачуваному інтервалі температур і, головне, виключити можливість взаємодії між собою, що може викликати небажаний фармакологічний ефект [4,11].

Термоаналітичні методи аналізу використовують для випробування хімічних реакцій і фізичних перетворень, що відбуваються під впливом температури в хімічних сполуках або між окремими речовинами у випадку багатокомпонентних систем. Перетворення призводить до поглинання або виділення теплоти. Ці теплові ефекти можуть бути з більшою чутливістю виявлені методом диференційно-термічного аналізу (ДТА). Перетворення в багатьох випадках пов'язано також зі зміною маси. На підставі кривої ТГ можна побачити, як саме при нагріванні змінюється вага досліджуваної речовини [8].

При нагріванні речовин до певної температури можлива зміна хімічної структури аж до деструкції зразка з повним вигоранням. Слід зазначити, що характер перетворень залежить від хімічної будови речовини та умов її нагрівання. Використання термографічного аналізу у фармацевтичній технології дозволяє дослідити можливість хімічних взаємодій компонентів лікарських форм у широкому діапазоні температур та обґрунтувати температурні режими виробництва і зберігання лікарського препарату [5,12].

Більшість таблетованих лікарських форм у сучасній фармацевтичній практиці отримують таблетуванням грануляту. Це пов'язано з відсутністю у біологічно активних субстанцій необхідних фізико-хімічних і технологічних властивостей. Для поліпшення технологічних властивостей необхідно робити попередню грануляцію таблеткової маси. Тому доцільним є визначення температурних процесів сушіння вологих гранул [1].

Мета роботи

Дериватографічний аналіз окремих діючих речовин та їх суміші для підтвердження можливості створення на їх основі комплексного лікарського препарату гепатопротекторної дії у формі таблеток.

Матеріали і методи дослідження

Термографічному аналізу піддавали зразки субстанції фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП) та жовчі великої рогатої худоби (ВРХ).

Дериватографічне дослідження в динамічному режимі та повітряному середовищі проводили на дериватографі Q-1500D з самописцем фірми «МОМ» (Угорщина). Для отримання дериватограм обрано наступні умови: середня маса навашки зразків складала 200 ± 30 мг, температурний інтервал (залежно від випробуваної субстанції): ФГПП – від 22°C до 250°C , жовч (ВРХ) – від 18°C до 250°C ; швидкість нагрівання – $2,5^\circ\text{C}/\text{хв}$. Чутливість дериватографа для кривої ТГ – 50 мг, для DTG – 2,5 мВ, ДТА – 100 мкВ, швидкість руху паперу – 5 мм/хв.

Для дослідження втрати маси при рівномірному підвищенні температури навашки поміщали в тигель і під дериватографа, включали нагрівання. Отримані дані прилад фіксував графічно в координатах: по осі абсцис – час, по осі ординат – приріст температури, різницю температур і зміну маси. Дериватограма була сукупністю одночасно записаних простої $T = f(\tau)$ (зміна температури) і диференційної кривої нагрівання DTA/

dt (крива зміни теплових ефектів), а також простої $TG = f(\tau)$ (зміна маси) і диференційної кривої втрати маси $DTG/d\tau = f(\tau)$. Зіставлення кривих дозволило встановити фазові зміни в системі (видалення летючих компонентів, термічне розкладання речовин тощо). За оптимальну температуру приймали температуру кінця термічного ефекту в системі, пов'язану з видаленням вологи, а також при якій речовини не розплавлялись і не розкладались.

Результати та їх обговорення

За даними дериватографічного аналізу ФГПП (рис. 1) встановлено відсутність зміни маси субстанції в температурному діапазоні від 22°C до 155°C . Субстанція є стабільною, а отже відсутній процес розкладання, про що свідчить крива зміни маси ТГ.

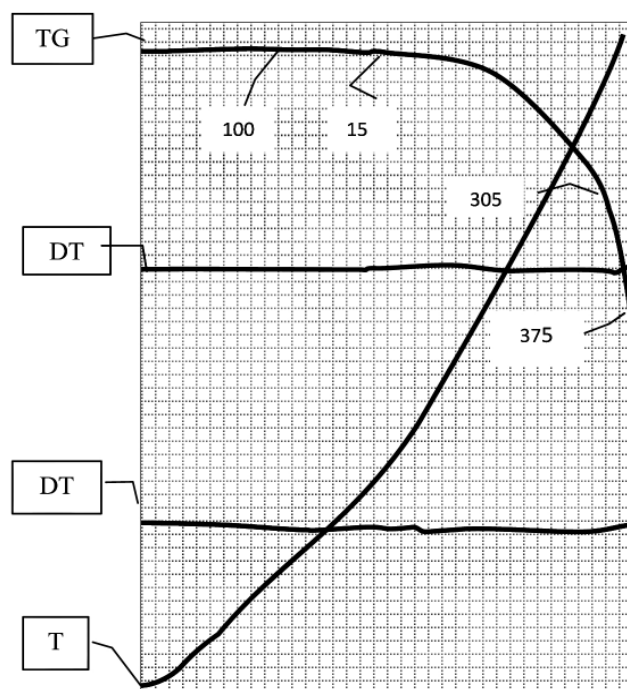


Рис. 1. Дериватограма фенольного гідрофобного препарату прополісу.

Розщеплення з максимальною швидкістю проходило у два етапи: перша стадія – при 305°C з втратою у масі 18%, тобто 36 мг субстанції ФГПП; при температурі 375°C спостерігають другу стадію розкладання субстанції з втратою у масі 38%, тобто 72 мг.

При подальшому аналізі зі зростанням температури вище 375°C дериватограф фіксував багато маленьких піків, що вказувало на варіювання субстанції та зупинку на цьому аналізі.

На дериватограмі субстанції жовчі ВРХ (рис. 2) можна побачити, що втрата в масі відбувалась у декілька стадій. Перша стадія – в інтервалі температур $18-70^\circ\text{C}$ з втратою у масі 6,5%, тобто 13 мг. До 100°C відбулась друга стадія втрати маси, що склала також 6,5% (13 мг). До 150°C втрата в масі склала 7% (14 мг). До 200°C субстанція втратила в масі ще 7% (14 мг). Весь цей час розкладання субстанції не спостерігали, однак зміна в масі свідчить,

найімовірніше, про втрату сорбційної вологи. Температура, за якої спостерігали максимальну швидкість розщеплення субстанції жовчі ВРХ, склала 350°C.

Дериваторграма субстанцій ФГПП і жовчі ВРХ у суміші (рис. 3) показала наступні результати: до температури 60°C речовини у суміші стабільні; в інтервалі температур 60–109°C втрата у масі складає 2% від наважки з максимальною швидкістю виділення маси 1,0 мг при температурі 85°C. Також не визначено наявності ендотермічних реакцій. За температури понад 185°C

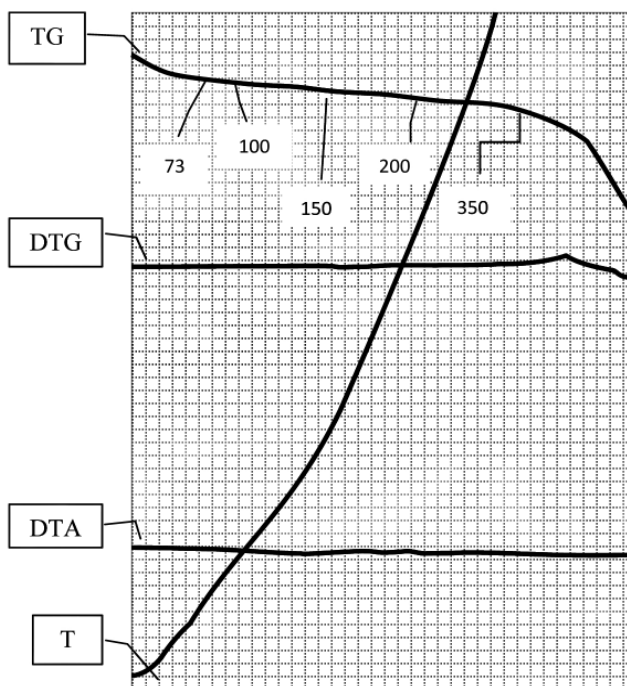


Рис. 2. Дериваторграма жовчі ВРХ.

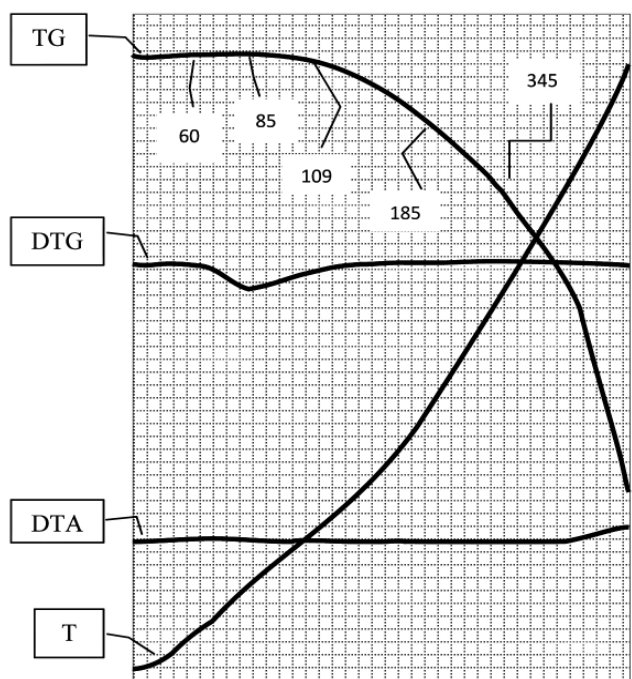


Рис. 3. Дериваторграма суміші ФГПП і жовчі ВРХ.

відбувається кипіння. Максимальна швидкість розщеплення речовини – за температури 345°C.

Відсутність на дериваторграмі чітко виражених нових піків кривої DTA, згідно з дериваторграмами субстанцій ФГПП і жовчі ВРХ (тобто відсутність суттєвих екзо- або ендотермічних реакцій), свідчить про відсутність процесів між взаємодіючими речовинами суміші.

З метою визначення часу сушіння вологих гранул з ФГПП та жовчю ВРХ до попередньо встановленої залишкової вологи (2–2,5%) досліджено кінетику процесу сушіння у сушарці псевдозрідженого шару.

Експериментальні дані цього дослідження наведено на рис. 4, з якого видно, що інтенсивну втрату вологи у гранулах спостерігають протягом перших 50 хв, потім цей процес уповільнюється. Через 90 хв від початку експерименту визначено припинення втрати вологи, вологість грануляту наближається до рівноважного значення 1–1,5%.

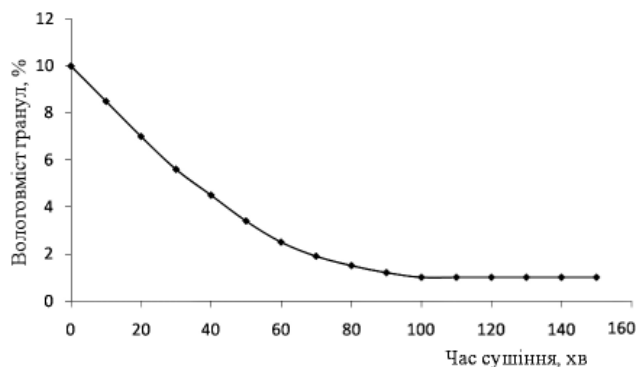


Рис. 4. Кінетика процесу сушіння вологих гранул у сушарці псевдозрідженого шару.

Отже, для отримання гранул з залишковою вологою 2–2,5% час сушіння складає 60 хв.

На основі дериваторграфічного аналізу можна стверджувати, що суміш речовин є стабільною за температури нижче 345°C, а отже саме в цьому температурному діапазоні з нею можна проводити технологічні операції.

Висновки

Здійснено термографічний аналіз окремих діючих речовин ФГПП і жовчі ВРХ, запропонованих для введення до складу нового комплексного лікарського препарату у формі таблеток гепатопротекторної дії.

Досліджено поведінку цих речовин у суміші в широкому діапазоні температур, встановлено відсутність їх хімічних перетворень.

Доведено, що за температури понад 18°C спостерігають втрату вологи у субстанції жовчі ВРХ, що буде враховано при подальшій розробці таблеток методом вологої грануляції.

Обґрунтовано оптимальну температуру сушіння вологих гранул при виробництві таблеток.

Перспективи подальших досліджень полягатимуть у розробці комплексного лікарського препарату гепатопротекторної дії у формі таблеток методом вологої грануляції.

Список літератури

1. *Гладух Є.В.* Термографічний аналіз таблеток альтану / Гладух Є.В., Тиманюк В.О. // Медична хімія. – 2003. – Т. 5, №1. – С. 86–88.
2. *Дикий І.Л.* Перспективи створення комплексних препаратів на основі жовчі та її компонентів / Дикий І.Л., Шевельова Н.Ю. // Клінічна фармація. – 2009. – Т. 13, №3. – С. 43–45
3. *Попович В.П.* Дослідження асортименту гепатопротекторів ринку України / Попович В.П. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – №1 (20). – С. 75–81
4. *Степаненко С.В.* Дериватографічний аналіз окремих діючих речовин та їх суміші у ході створення комплексного препарату пульмоногічного призначення / Степаненко С.В., Чуєшов В.І., Тюкін М.Б. та ін. // Фармакокінетика і фармакодинаміка лікарських засобів. – 2009. – №3. – С. 79–82.
5. *Стрілець О.П.* Термографічне дослідження нового комбінованого препарату із гіпотензивною дією / Стрілець О.П. // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. – Т. 5, №4. – С. 29–31.
6. *Слободянюк Н.Н.* Рынок препаратов для лечения патологической гепатобилиарной системы в Украине / Слободянюк Н.Н., Котляров Г.Б. // Провизор. – 2008. – №3. – С. 8–16.
7. *Тихонов А.И.* Создание лекарственных апипрепаратов на основе субстанций продуктов пчеловодства / Тихонов А.И., Бондарчук Л.И., Ярных Т.Г. и др. // Провизор. – 2008. – №23–24. – С. 28–32.
8. *Тиманюк В.А.* Биофизика: Учеб. для студ. Вузов / Тиманюк В.А., Животова Е.Н. – Х.: Изд-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 704 с.
9. *Behar J., Corazziari E. et al.* // Gastroenterology. – 2006. – №130. – P. 1498–1509
10. *Castaldo S.* Propolis, an ald remedy in modern medicine / Castaldo S., Capasso F. // Fitoterapia. – 2002. – №73. – P. 1–6
11. *European Pharmacopoeia* – 4-th ed., 2001. – 2416 p.
12. *Giron D.* // Encyclopedia of Pharm. Technol. – 2002. – Vol. 88. – P. 337–346.
13. *Le Couteur D., Fraser R., Hilmers et al.* // Clin. Pharmacokinet. – 2005. – №44. – P. 187–200.
14. *Mayer K.E., Meyers R.P., Lee S.S.* // S. Viral Hepatitis. – 2005. – №12. – P. 559–567.
15. *Pavaliuc P.P.* Bee product in the supporting and strengthening of human health / Pavaliuc P.P., Mantoption A.L., Condriatic Sh. G. – Kishinev: Academy sciences of Moldova, 2005. – P. 121.

Відомості про авторів:

Дегтярьова К.О., аспірант каф. аптечної технології ліків ім. Д.П. Сала НФаУ.

Тихонов О.І., д. фарм. н., академік УАН, професор каф. аптечної технології ліків ім. Д.П. Сала НФаУ.

Надійшла в редакцію 06.06.2012 р.