

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНИЙ АНАЛІЗ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН ТА ТАБЛЕТОК «АМКЕСОЛ»

С.В. Степаненко, М.В. Штейнгатт, В.І. Чуєшов, Т.В. Грунова
Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Хронічні запальні захворювання дихальних шляхів на сьогодні є однією з найбільш важливих медичних проблем [1]. Лікування захворювань бронхо-легеневої системи вимагає тривалого прийому щонайменше 2-х – 4-х препаратів по кілька разів на день, а це суттєво ускладнює ефективність терапії, тому в амбулаторній пульмонологічній практиці доцільно використовувати комбіновані засоби, що дозволяють зменшити кількість та кратність прийому, а також ризик виникнення побічних реакцій [2]. Проте, можна відзначити незначну кількість вітчизняних комплексних препаратів для лікування захворювань дихальних шляхів [3].

Нами було створено комбіновані таблетки під умовною назвою «Амкесол» для лікування захворювань органів дихання, до складу яких запропоновано вводити амброксолу гідрохлорид, кетотифену фумарат, екстракт кореня солодки сухий та теобромін [4]. З метою вибору оптимального складу було проведено дослідження фармакологічної активності препарату у порівнянні з окремими компонентами таблеток в дозі, що розраховували, виходячи з вмісту зазначених компонентів у таблетках, та в дозі, в якій вони зазвичай застосовуються у клініці, і запропоновано кількісний склад зазначеного лікарського засобу [5].

Для підбору оптимальних умов виробництва комплексного препарату необхідно дослідити поведінку діючих речовин, щоб виключити можливість їх взаємодії між собою, що може призвести до небажаного фармакологічного ефекту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету та проблемної комісії «Фармація» АМН та МОЗ України за темою: «Хімічний синтез і аналіз біологічно-активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження» (№ держреєстрації 0103U000475).

Метою даної роботи стало проведення рентгеноструктурного аналізу досліджуваних зразків з ціллю підтвердити незмінність структури отриманих сумішей речовин після механічного та термічного впливу, якого вони зазнають під час таблетування.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження було обрано кетотифену фумарат, амброксолу гідрохлорид, теобромін та екстракт кореня солодки сухий, допоміжні речовини, таблеткові маси, а також розроблені комбіновані таблетки «Амкесол» протикашльової дії.

Рентгеноструктурний аналіз проводили на дифрактометрі ДРОН-3 в умовах Cu-K α -випромінювання ($\lambda=1,54\text{\AA}$). Швидкість обертів лічильника – 1 – 2 град/хв. Напруга на трубці – 18 кВ, струм – 10 мА.

З досліджуваних речовин виготовляли таблетки діаметром 12 мм та висотою 1,5 мм шляхом пресування в спеціальній оправі. Всі речовини досліджували за однакової геометрії зйомки з фокусуванням за Бреггом-Брентано. Дифракційні відбиття реєстрували шляхом запису на діаграмну стрічку в інтервалі кутів 2θ від 3 до $50^\circ d$ – відстань між відбиваючими атомними площинами;

θ – кут відбивання променя відносно кристалічних площин.

Отримана рентгенограма використовується для визначення параметрів та типу кристалічної ґратки, розташування молекул у кристалі та атомів у молекулі.

Дифракційною характеристикою речовини є спектр значень міжплощинних відстаней (d , \AA) та відносних інтенсивностей відбиття (I , %) від цих площин.[8] Інтенсивність дифракційного максимуму визначали за висотою піку. За 100% приймали найбільш інтенсивний пік серед усіх, що було виявлено.

В таблиці 1 наведено міжплощинні відстані (d , \AA) та відносні інтенсивності відбиття (I_i/I_{100}) для суміші компонентів, що входять до складу таблеток, та порошку розтертих таблеток, а на рис. 1 та 2 відповідні дифрактограми.

Згідно отриманих даних рентгеноструктурний аналіз свідчить, що лише екстракт кореня солодки сухий містить значну кількість аморфної фракції, проте деякі його компоненти мають кристалічну структуру, що виявляється на дифрактограмі. Решта діючих речовин мають чітко виражену кристалічну структуру, без аморфних компонентів.

Дифрактограму суміші діючих речовин наведено на рис. 1.

Таблиця 1

Основні характеристики дифракційних кривих
отриманих для суміші компонентів, що входять до складу
препарату та порошку розтертих таблеток

Зразок	№ лінії	2 Θ	Θ	d, Å	I, імп./с	I, %	Речовина
Порошок розтертих таблеток	1	7,20	3,60	12,277	272	8	A
	2	9,40	4,70	9,408	32	1	-
	3	10,80	5,40	8,192	80	2	T, K
	4	13,40	6,70	6,607	768	22	T
	5	14,80	7,40	5,985	112	3	-
	6	16,50	8,25	5,372	176	5	T, E
	7	17,30	8,65	5,126	80	2	-
	8	19,20	9,60	4,623	272	8	T, E, K
	9	20,70	10,35	4,291	288	8	-
	10	21,20	10,60	4,191	896	25	A, E
	11	22,60	11,30	3,934	640	18	A, E, T
	12	23,30	11,65	3,818	672	19	A, T, E
	13	25,40	12,70	3,506	80	2	A
	14	27,20	13,60	3,278	3520	100	A, T
	15	28,30	14,15	3,153	272	8	A
	16	29,30	14,65	3,048	32	1	-
	17	30,40	15,20	2,94	48	1	A, T, E, K
	18	31,70	15,85	2,823	48	1	A, T, E, K
	19	32,50	16,25	2,755	80	2	A, T
	20	33,50	16,75	2,675	32	1	A, T, K
	21	34,80	17,40	2,578	80	2	T
	22	35,70	17,85	2,515	208	6	A, K
	23	36,40	18,20	2,468	112	3	A
	24	37,50	18,75	2,398	80	2	A
	25	38,40	19,20	2,344	48	1	A, T
	26	40,80	20,40	2,212	48	1	A, T
	27	43,10	21,55	2,099	96	3	A
	28	43,80	21,90	2,067	48	1	A
	29	45,00	22,50	2,014	64	2	T
	30	47,20	23,60	1,926	48	1	A
	31	49,20	24,60	1,852	32	1	A, T
	32	50,20	25,10	1,817	64	2	A, T

прод. табл. 1

Зразок	№ лінії	2 Θ	Θ	d, Å	I, імп./с	I, %	Речовина
Суміш компонентів, що входять до складу таблеток	1	7,20	3,60	12,277	1216	35	A
	2	9,40	4,70	9,408	48	1	-
	3	10,80	5,40	8,192	176	5	T, K
	4	13,40	6,70	6,607	1376	40	T
	5	16,50	8,25	5,372	192	6	T, E
	6	18,60	9,30	4,77	80	2	-
	7	19,20	9,60	4,623	304	9	T, E, K
	8	19,70	9,85	4,506	160	5	-
	9	21,20	10,60	4,191	3472	100	A, E
	10	22,20	11,10	4,004	48	1	T
	11	23,50	11,75	3,786	464	13	A, T
	12	24,20	12,10	3,678	144	4	K
	13	25,40	12,70	3,506	288	8	A
	14	27,20	13,60	3,278	3104	89	T
	15	28,30	14,15	3,153	1248	36	A
	16	29,30	14,65	3,048	32	1	A, T
	17	30,40	15,20	2,94	112	3	A, T, E, K
	18	31,70	15,85	2,823	96	3	A, T, E, K
	19	32,50	16,25	2,755	240	7	A, T
	20	33,50	16,75	2,675	64	2	A, T, K
	21	34,80	17,40	2,578	64	2	T
	22	35,70	17,85	2,515	704	20	A, K
	23	36,40	18,20	2,468	96	3	A
	24	37,50	18,75	2,398	80	2	A
	25	38,40	19,20	2,344	64	2	A, T
	26	40,70	20,35	2,217	64	2	A, T
	27	41,20	20,60	2,191	64	2	A
	28	43,10	21,55	2,099	400	12	A
	29	43,80	21,90	2,067	64	2	A
	30	45,00	22,50	2,014	80	2	T
	31	47,20	23,60	1,926	48	1	A
	32	47,80	23,90	1,903	32	1	A, E
	33	49,00	24,50	1,859	48	1	A, T
	34	50,40	25,20	1,811	112	3	A, T

Примітка: А - амброксолу гідрохлорид; Т - теобромін; Е - екстракт кореня солодки; К - кетотифену фумарат.

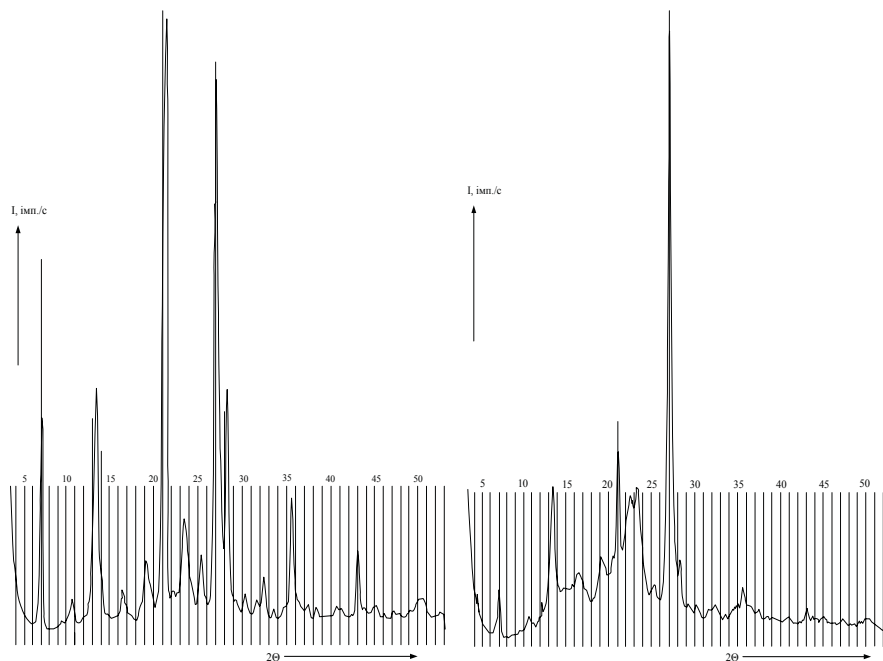


Рис. 1. Дифрактограма суміші компонентів, що входять до складу таблеток.

При аналізі дифрактограми суміші виникають деякі труднощі. Такий показник як інтенсивність розраховується для кожного кута як відношення інтенсивності випромінювання довжини хвилі до максимального значення інтенсивності на дифрактограмі; оскільки для багатокомпонентної суміші максимальне значення може належати іншому компоненту, втрачається класичний фізичний зміст цього поняття. Проте, таке надання матеріалу виявляється більш корисним, оскільки усуває багато протиріч, що виникають при наданні матеріалу в абсолютних значеннях. На найбільш важливу характеристику – міжплощинні відстані – зазначене протиріччя не впливає.

Розшифровку дифрактограм (встановлення приналежності кожного піка певним компонентам) наведено в табл. 1.

Дифрактограма таблеток відрізняється від дифрактограми суміші діючих речовин тим, що виявляється деякий вплив допоміжних речовин, змінюється кут максимального значення 2θ .

Вплив аморфних речовин в таблетках виявляється тим, що крива для таблеток знаходиться дещо вище, ніж крива суміші. Мала кількість кетотифену є причиною того, що ця речовина не виявляється окремо. Характерним для препарату є те, що амброксол та теобромін при багатьох значеннях 2θ проявляються незалежно.

Висновки

1. Проведено рентгеноструктурний аналіз зразків суміші діючих речовин та порошку розтертих таблеток.
2. Встановлено незмінність структури активних інгредієнтів після механічного та термічного впливу в ході процесу таблетування.
3. Одержані результати свідчать про можливість одержання препарату зазначеного складу за розробленою технологією.
4. Наступним етапом наших досліджень стане вивчення стабільності розроблених таблеток і встановлення терміну зберігання.

Література

1. Хроническая обструктивная патология легких как проблема пульмонологии детского возраста / С.Ю. Каганов, Н.Н. Розина, М.Е. Дрожжев, Н.А. Генне // Хронические обструктивные болезни легких. – М.: Бинум, 1998. – С. 479–501.
2. Malerba M. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update / M. Malerba, B. Ragnoli // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2008. – Vol. 4 (8). – P. 1119 – 1129.
3. Листопад А. Отхаркивающие и муколитические препараты в структуре фармацевтического рынка Украины / А. Листопад // *Провизор*. – 2000. – № 2. – С. 26 – 29.
4. Степаненко С.В. Розробка складу та технології виробництва комбінованих таблеток пульмонологічного призначення, що містять амброксол, кетотифен, теобромін та екстракт кореня солодки / С.В. Степаненко, В.І. Чуєшов // *Запорож. мед. журн.* – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 126 – 130.
5. Степаненко С.В. Перспективи створення та застосування комбінованих препаратів у терапії захворювань дихальних шляхів / С.В. Степаненко, В.І. Чуєшов // *Вісник фармації*. – 2009. – № 2 (58). – С. 43 – 45.
6. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: in 3 vol.* / ed. by J. Swarbrick, J.C. Boylan. – [2nd ed.]. – New York: Marsel Dekker, Inc, 2002.
7. Гаркуша Ж.М. Основы физики полупроводников / Ж.М. Гаркуша. – М. Высшая школа, 1982. – С. 44.
8. Архангельская А.А. Дифракционные методы анализа: учебное пособие / А.А. Архангельская, В.М. Фарбер. – Екатеринбург: ГОУ ВПО УГТУ-УПИ, 2004. – 107 с.

Степаненко С.В., Штейнгарт М.В., Чуешов В.И., Трунова Т.В. Рентгеноструктурний аналіз діючих речовин та таблеток «Амкесол».

Проведено рентгеноструктурний аналіз зразків суміші діючих речовин (амброксолу гідрохлориду, кетотифену фумарату, теоброміну та екстракту коренів солодки сухого) та порошку розтертих таблеток. Встановлено незмінність структури активних інгредієнтів після механічного та термічного впливу в ході процесу таблетування.

Ключові слова: рентгеноструктурний аналіз, таблетки, амброксол, кетотифен, теобромін, екстракт солодки.

Резюме

Степаненко С.В., Штейнгарт М.В., Чуешов В.И., Трунова Т.В. Рентгеноструктурний аналіз діючих речовин та таблеток «Амкесол».

Проведен рентгеноструктурний аналіз образцов смеси действующих веществ (амброксола гидрохлорида, кетотифена фумарата, теобромина и экстракта корней солодки сухого) и порошка растертых таблеток. Установлена неизменность структуры активных ингредиентов после механического и термического воздействия в ходе процесса таблетирования.

Ключевые слова: рентгеноструктурный анализ, таблетки, амброксол, кетотифен, теобромин, экстракт солодки.

Summary

Stepanenko S.V., Shteingarth M.W., Chuyeshov V.I., Troonova T.V. X-ray structure analysis of active substances and tablets "Amkesol".

The x-ray structure analysis of samples of active ingredients mixture (ambroxol hydrochloride, ketotifene fumarate, theobromine and licorice root dry extract) and powdered tablets has been carried out. The constant structure of active ingredients after mechanical and thermal influence during the tableting process has been confirmed.

Key words: x-ray structure analysis, tablets, ambroxol, ketotifene, theobromine, licorice root dry extract.

Рецензент: д.фарм.н., проф. П.Д. Пашиєв

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 7-β-ГИДРОКСИ-γ-(n-ХЛОРО-ФЕНОКСИ)ПРОПИЛ-8-ТИОЗАМЕЩЕННЫХ 3-МЕТИЛКСАНТИНА

А.В. Таран, Л.В. Григорьева, Б.А. Самура, Н.И. Романенко, О.Ю. Черчесова

Национальный фармацевтический университет (Харьков)
Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина
Запорожский государственный медицинский университет

Вступление

В настоящее время актуальной проблемой экспериментальной фармакологии является поиск новых веществ, повышающих устойчивость организма к кислородной недостаточности, неблагоприятным факторам внешней среды, ведущим к гипоксии [3,4]. Коррекция гипоксических состояний определяет основные направления рационального лечения больных, у которых органная гипоксия определяет развитие эндогенной интоксикации. Гипоксию характеризуют как несоответствие энергопотребности клетки энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования [7,8].

Нарушения продукции энергии в гипоксической клетке зависят от расстройства внешнего дыхания, кровообращения в легких, кислородтранспортной функции крови, нарушения системного, регионарного кровообращения и микроциркуляции в тканях. В большинстве патологических состояний причиной гипоксии является снижение поступления кислорода в митохондрии. В результате развивается угнетение митохондриального окисления, которое приводит к нарушению фосфорилирования и вызывает прогрессирующий дефицит АТФ - источника энергии в клетке [2,6,17].

При гипоксии первично развивается угнетение энергетического обмена, которое проявляется уменьшением содержания креатинфосфата и АТФ при одновременном увеличении содержания аденозиндиди- и аденозинмонофосфорных кислот, а также неорганического фосфата. Это приводит к нарушениям мембранного транспорта, процессов биосинтеза и других функций клетки, а также к внутриклеточному ацидозу, увеличению внутриклеточной концентрации свободного кальция и активации перекисного окисления липидов. Данную проблему можно