

## ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУБСТАНЦІЙ КРЕМУ «АРТИФЛЕКС УЛЬТРА» ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА ХОНДРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

**Ключові слова:** глюкозаміну гідрохлорид, ібупрофен, алантоїн, фізико-хімічні методи дослідження

Попередніми дослідженнями ми визначили перспективність розробки лікарського препарату для лікування остеоартрозів – комбінованої м'якої лікарської форми для місцевого застосування, з вмістом речовин хондропротекторів та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) [4, 5]. Аналіз ринку хондропротекторів та літературних джерел свідчить, що одним із основних таких препаратів є глюкозаміну гідрохлорид [1, 3, 7, 8, 10–12]. Він є натуральним компонентом суглобового хряща, входить до складу протеогліканів і глікозаміногліканів хрящової тканини.

У зв'язку з цим на кафедрі аптечної технології ліків ім. Д.П. Сала НФаУ разом з Фармацевтичною компанією «Здоров'я» проводиться робота з розробки складу та технології нових лікарських препаратів на основі субстанцій хондропротекторної дії та НПЗЗ у різних лікарських формах для використання у медичній практиці при лікуванні захворювань опорно-рухового апарату.

Метою нашої роботи стало вивчення фізико-хімічних та дериватографічних властивостей діючих речовин лікарського засобу хондропротекторної дії на основі глюкозаміну гідрохлориду, ібупрофену та алантоїну.

### Об'єкти, методи та матеріали дослідження

У дослідженнях використовували субстанції протизапальної, хондропротекторної дії: глюкозаміну гідрохлориду (D глюкози 2-аміно-2-деоксі гідрохлорид), ібупрофену (2RS)-2-[4-(2-метилпропіл)феніл] кислота пропанова, алантоїну (RS)-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл) мочеви́на фармакопейної чистоти та допоміжної речовини ментолу [2, 10].

При розробці складу та технології лікарського препарату протизапальної, хондропротекторної дії вивчали фізичні властивості субстанцій, що впливають на стабільність препарату, та визначали технологічні умови приготування. Контроль якості субстанцій проводили за показниками, які регламентуються вимогами ДФ України, Європейської фармакопеї (EP) та майстер-файлів фірм-виробників діючих субстанцій (табл. 1). Було проведено фізико-хімічні та дериватографічні дослідження субстанцій глюкозаміну гідрохлориду, ібупрофену та алантоїну з метою вивчення можливості їх подальшого введення до складу лікарської форми крему (розчинність, рН (кислотність або лужність), ідентифікація, втрата в масі при висушуванні та термічні дослідження для подальшого вибору допоміжних речовин і розробки технологічної схеми отримання стабільного препарату.

Таблиця 1

*Фізико-хімічні показники якості діючих речовин*

Показники	Назва діючих речовин		
	глюкозаміну гідрохлорид	ібупрофен	алантоїн
Опис	Білий кристалічний порошок	Майже білий кристалічний порошок	Білий кристалічний порошок
Ідентифікація	А. ІК-спектр поглинання субстанції відповідає спектру поглинання USP глюкозаміну гідрохлорид RS. Час утримування основного піку на хроматограмі випробуваного розчину відповідає часу утримування основного піку на хроматограмі стандартного розчину	Відношення оптичної густини в максимумі при довжині хвилі 264 нм до оптичної густини на плечі при довжині хвилі 258 нм, складає 1,25. Відношення оптичної густини в максимумі при довжині хвилі 272 нм до оптичної густини на плечі при довжині хвилі 258 нм, складає 1,0.	А. ІК-спектр поглинання субстанції відповідає спектру алантоїну CRS С. Кольорова реакція: утворюється темно-синє забарвлення. D. Виділяються пари амонію, які забарвлюють лакмусовий папір R в синій колір.

Втрата в масі при висушуванні	Не більше 1 %* 0,07 %	Не більше 0,5 %* 0,1 %	Не більше 0,1 %* 0,02 %
Оптичне обертання	Від +70,0 <sup>0</sup> до + 70,3 <sup>0</sup> – + 71,9 <sup>0</sup>	Від -0,05 <sup>0</sup> до + 0,05 <sup>0</sup> -0,012 <sup>0</sup>	Від -0,10 <sup>0</sup> до + 0,10 <sup>0</sup> -+0,014 <sup>0</sup>
pH, кислотність або лужність	4,15		При додаванні до розчину S метиленового червоного розчину R та 0.01 M гідроксиду натрію – розчин жовтий 0.01 M кислоти хлористоводневої – розчин червоний
Температура плавлення	184°C з розпаданням	Від 75°C до 78 °C* 75,4 °C	224 °C, з розпаданням
Кількісне визначення	Від 98 % до 102 %* 100,5 %	Від 98,5 % до 101 %* 99,3 %	Від 98,5 % до 101 %* 100,5 %

П р и м і т к а. \* – вимоги нормативної документації.

При вивченні даних показників використовували також розроблені нами методики визначення, які дають змогу об'єктивно оцінювати якість субстанцій на основі отриманих результатів [2, 10].

Дериватографічне дослідження зразків субстанцій проводили на дериватографі Q-1500D з самописцем фірми "МОМ" виробництва Угорщини. Для отримання дериватограм з потрібною розрізняювальною здатністю були підібрані оптимальні умови їх одержання: наважки досліджуваних об'єктів – (200±30) мг, температурний інтервал – від 24 °C до 350 °C, швидкість нагрівання – 10 °C/хв.

Записували криві T, TG, DTA, DTG. Крива T – зміна температури; TG – зміна маси; DTG – диференційована крива зміни маси, DTA – диференційована крива зміни теплових ефектів. Чутливість дериватографа для кривої TG – 20 мг, DTG – 2,5 мВ, DTA – 250 мкВ, швидкість руху паперу – 2 мм/хв.

### Результати дослідження та їх обговорення

Розробка оптимального складу для отримання однорідного і стабільного препарату хондропротекторної дії у вигляді крему заснована на фізико-хімічних властивостях діючих і допоміжних речовин, а також вимогах, що пред'являються до цієї лікарської форми [2].

Дані табл. 1 свідчать, що отримані результати відповідають вимогам діючої нормативної документації.

Для підвищення ступеня вивільнення діючих речовин із розробленого препарату краще застосовувати розчини субстанцій [7].

З цією метою для здійснення поставленого завдання було вивчено розчинність діючих речовин, що входять до складу крему (табл. 2).

Таблиця 2

Результати визначення розчинності діючих речовин в різних розчинниках

Назва розчинників	Назва діючих речовин		
	глюкозаміну гідрохлорид	ібупрофен	алантоїн
Вода очищена (t = 20 °C)	1:10	Практично нерозчинний	1:100
Вода очищена (t = 70 °C)	1:1		1:15
Етанол 96 %	1:5000	1:10	1:1000
Гліцерин	1:100	Практично нерозчинний	1:100
Пропіленгліколь	1:7000	1:30	1:1000
Ацетон	Практично нерозчинний	1:10	1:1000

Як видно з наведених експериментальних даних глюкозаміну гідрохлорид легко розчинний у воді очищеній і дуже легко у воді гарячій та має малу розчинність в органічних розчинниках. Ібупрофен легко розчинний в етанолі, ацетоні й практично не розчинний у воді та

гліцерині. Субстанція алантоїну мало розчинна в органічних розчинниках, мало розчинна у воді холодній, розчинна лише у воді очищеній при нагріванні.

Як видно з табл. 2, на основі отриманих результатів розчинності діючих речовин для приготування розчину глюкозаміну гідрохлориду і алантоїну в якості розчинника вибрано воду очищену, а для ібупрофену – етанол 96 %.

Зважаючи на те, що розчинення речовин відбувається при нагріванні, необхідно було вивчити вплив підвищення температури на стабільність діючих субстанцій та їх суміші.

За даними літератури, термічні методи аналізу дають можливість досліджувати як чистоту індивідуальних речовин, так і склад багатокомпонентних сумішей, тому що кожна речовина має характерне термічне поведіння, яке залежить від хімічної будови речовини [6].

Зміна хімічної структури вихідної лікарської або допоміжної речовини з помітною швидкістю починається, як правило, після його нагрівання до певної температури (вужького температурного інтервалу).

Характер перебігу кожного з указаних перетворень залежить від природи лікарської речовини та умов нагрівання [6].

Проведення даних досліджень дає змогу оцінити термостійкість лікарських та допоміжних речовин і таким чином обґрунтувати температурний режим технологічного процесу виробництва лікарського препарату.

Крім того, термогравіметричний аналіз може бути параметром оцінки відсутності хімічної взаємодії лікарських та допоміжних речовин у складі лікарської форми [6].

Дериватограми досліджених зразків субстанцій наведені на рисунках 1–4. Дані, отримані за допомогою термічних методів аналізу, свідчать, що зразок субстанції ібупрофену стабільний при нагріванні до температури 71 °С, плавиться при температурі 78 °С (рис. 1) та не характеризується втратою маси до температури 176 °С. Виділення речовини в процесі нагрівання не спостерігається. Руйнування молекул з відщепленням невеликої кількості продуктів починається при температурі 380 °С.

З рис. 2 видно, що процес розкладання глюкозаміну гідрохлориду починається при температурі близько 184 °С і перебігає з відносно високою швидкістю.

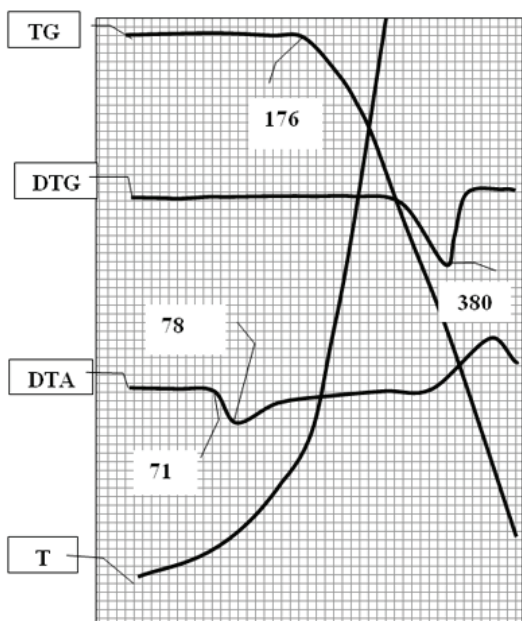


Рис. 1. Дериватограма ібупрофену

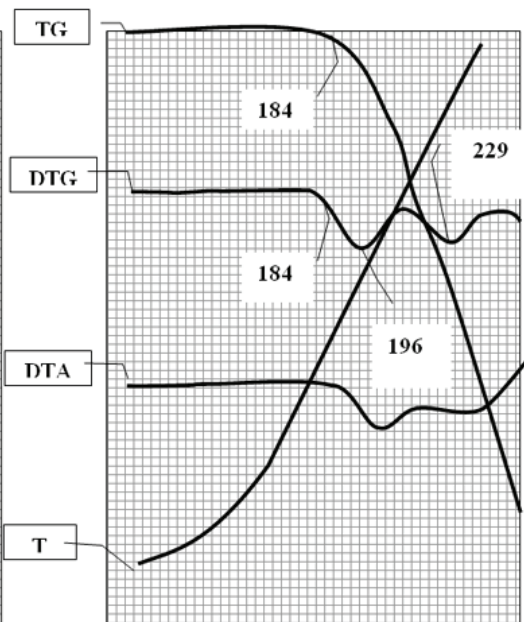


Рис. 2. Дериватограма глюкозаміну г/х

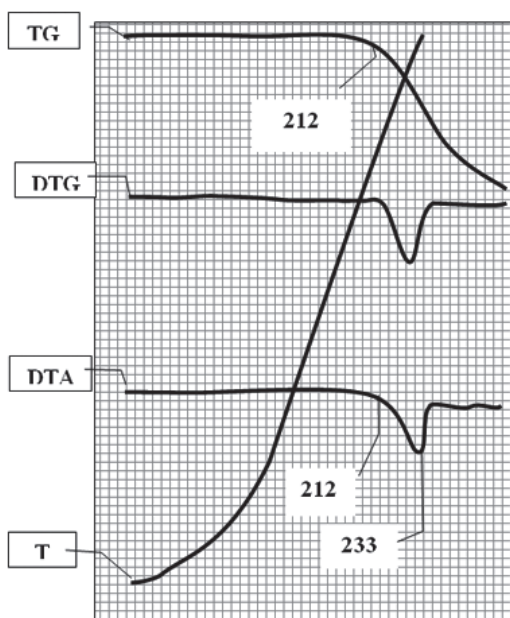


Рис. 3. Дериватограма алантоїну

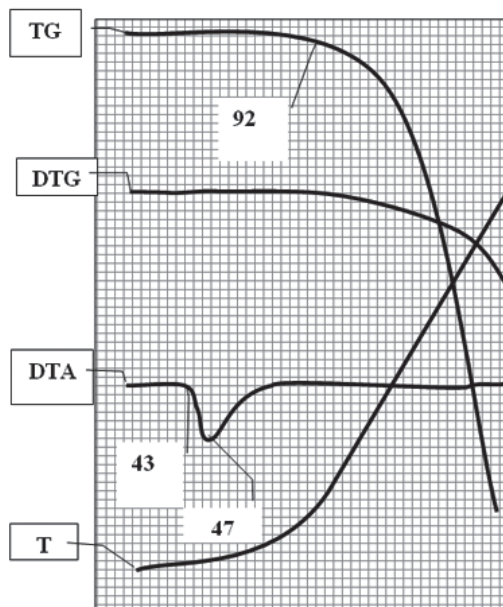


Рис. 4. Дериватограма ментолу (левоментол)

На DTG ( диференційована крива зміни маси) спостерігається два піки плавлення з втратою маси речовини в інтервалі температур 196 °С – 229 °С. Після цього проходить екзотермічний процес розкладу зразка.

Термографічні криві субстанції алантоїну (рис. 3) показують, що для зразка субстанції характерною є термоокиснювальна деструкція, у результаті якої відбувається руйнування молекул та втрата маси речовини близько 32 %. Речовина стабільна при нагріванні до температури 212 °С, температура плавлення алантоїну – 233 °С.

Термоаналітичні криві, отримані при аналізі субстанції ментолу, вказують на стабільність даної речовини при нагріванні до температури 43 °С . Руйнування починається при температурі 47 °С без втрати маси. Розклад ментолу починається при нагріванні до температури вище 92 °С.

Таким чином, проведеними термографічними дослідженнями діючих речовин було встановлено температурні межі їх стабільності, що дало змогу розробити технологічну схему виробництва препарату хондропротекторної дії.

За результатами проведених досліджень створено проекти нормативно-технічної документації для вхідного контролю діючих субстанцій для крему, що розробляється.

#### Висновки

1. Експериментальними дериватографічними дослідженнями глюкозаміну гідрохлориду, ібупрофену, алантоїну та лікарського засобу у м'якій формі встановлено температурні межі їх стабільності.

2. Напрацьовані результати використовуватимуть для розробки технології нового препарату хондропротекторної дії.

1. *Викторов А.П.* // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – № 3. – С. 72–77.

2. Державна Фармакопея України (Державне підприємство „Науковий-експертний фармакопейний центр”). – Х.: ПІПЕР, 2001. 531 с.

3. *Корж Н.А, Хвсюк А.Н., Дедух Н.В. и др.* Остеоартроз: консервативная терапия. - Харьков, 2007. – 424 с.

4. *Миценко И.А., Тихонов А.И.* // Современные аспекты разработки и совершенствования состава и технологии лекарственных форм: Мат-лы Всероссийской научно-практической интернет-конференции с международным участием, 27 апреля 2011 г. г. Курск :ГОУ ВПО КГМУ Минздравосоцразвития России, 2011. – С. 135–136.

5. Мищенко І.О., Тихонов О.І., Доровський О.В. // Вісн. фармації. – 2011. – № 2(66). – С. 55–58.
6. Тиманюк В.А., Животова Е.Н. Биофизика: Учебник. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 720 с.
7. Перцев І.М., Піменов О.Х., Слободянюк М.М. та ін. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / За ред. І.М.Перцева. 2-ге вид., перероб. та допов. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2007. – 728 с.
8. Felson D.T. Lawrence R.C. // Ann. Intern. Med., 2000. – V. 133. – P. 726–737.
9. Punzi L., Doherty M., Zhang W. et al. // Reumatismo. – 2006. – Vol. 58, № 4. – P. 301–309.
10. The United States Pharmacopeia. 27 Ed. – The National Formulary 22; Suppl. 1. – Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, Ins., 2004. – 2570 p.
11. Zhang W. Doherty M., Leeb B.F., et al. // Ann Rheum Dis, 2007. – V. 66. – P. 377–388.
12. Zhang W., Moskowitz R., Nuki G. et al. // Osteoarthritis Cart. 2008. – V 16(2). – P. 137–162

Надійшла до редакції 26.08.2011.

*И.А.Мищенко, А.И.Тихонов*

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУБСТАНЦИЙ КРЕМА  
«АРТИФЛЕКС УЛЬТРА» ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО  
И ХОНДРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ**

**Ключевые слова:** глюкозамина гидрохлорид, ибупрофен, аллантоин, физико-химические исследования

На основании проведенных физико-химических и термографических исследований были изучены показатели качества субстанций: глюкозамина гидрохлорида, ибупрофена, аллантоина. Полученные результаты были использованы для разработки проектов нормативно-технической документации на действующие субстанции и готовый препарат хондропротекторного действия.

*I.O.Mishenko, A.I.Tikhonov,*

**PHYSICAL AND CHEMICAL RESEARCH SUBSTANCES CREM  
«ARTIPHLEX ULTRA» ANTIINFLAMATORY  
AND CHONDROPROTECTION ACTION**

**Key words:** glucosamine hydrochloride, ibuprofen, allantoin, physical, chemical and thermal analysis

**S U M M A R Y**

The research of the qualities of substances: glucosamine hydrochloride, ibuprofen, allantoin have been carried out by means of the physical, chemical and thermal analysis. Were drawn on got results for development of projects of normative-technical document on operating substances and medicine of chondroprotection action.