

УДК 535.34

І. О. ОМЕЛЬЧЕНКО¹, аспірант, Т. Г. ЯРНИХ², д-р фарм. наук, проф.,

І. Б. ЯНЧУК¹, канд. фіз.-мат. наук, Г. І. БОРЩЕВСЬКИЙ¹, канд. фарм. наук

¹ ПАО «Фармак», м. Київ

² Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ІДЕНТИФІКАЦІЯ КОМПЛЕКСІВ ВКЛЮЧЕННЯ β -ЦИКЛОДЕКСТРИНУ МЕТОДОМ ІНФРАЧЕРВОНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ

Ключові слова: інфрачервона спектроскопія, ідентифікація, β -циклодекстрин, комплекс включення

У промисловій технології синтезу субстанцій лікарських препаратів важливе місце займає швидка і надійна ідентифікація одержання цільового продукту. У роботі на прикладі комплексів включення β -циклодекстρινу з α -бромізовалеріановою кислотою і β -циклодекстρινу з олією м'яти показана можливість їх експрес-ідентифікації методом спектроскопії поглинання ближнього інфрачервоного діапазону. Порівнянням отриманих спектрів комплексів включення зі спектрами еквімолярних механічних сумішей відповідних компонентів доведена надійність ідентифікації цільового продукту та можливість розрізнити комплекс включення від механічної суміші компонентів. Показано, що спектри поглинання ближнього інфрачервоного діапазону, які отримані за допомогою приладу Thermo Nicolet IS50 компанії Thermo Scientific, комплексів включення β -циклодекстρινу з різними молекулами-гостями відрізняються один від одного.

Розчинення в ротовій порожнині і проникнення лікарських препаратів крізь мембрани шлунково-кишкового тракту має важливе значення у разі прийому оральних і сублінгвальних препаратів [1]. Низьку розчинність слабозрчинних у воді субстанцій, особливо речовин, що належать до другого класу розчинності по біофармацевтичній системі класифікації, можна підвищити включенням їх у комплекси з гідрофільним носієм. Одними з найефективніших і широко досліджуваних гідрофільних носіїв є циклодекстрини, комплекси з включеними в циклодекстрини субстанціями дають змогу істотно підвищити швидкість розчинення і всмоктування в організмі пацієнта [2]. Завдяки своїм властивостям маскувати небажані властивості активних фармацевтичних інгредієнтів і підвищувати їхню розчинність в організмі циклодекстрини є унікальними фармацевтичними допоміжними речовинами. За своєю хімічною будовою циклодекстрини є олігосахаридами, у фармацевтичній практиці застосовують α -, β - і γ -циклодекстрини, які мають 6, 7 і 8 глюкопіранозних ланок відповідно, що відрізняються за розміром внутрішньої порожнини і розчинності [3, 4]. В основі механізму підвищення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів за допомогою циклодекстринів лежить процес включення молекули активної речовини в нековалентний комплекс включення з молекулою циклодекстρινу в співвідношенні 1:1 [5].

Мета роботи – за допомогою застосування спектроскопії поглинання ближнього інфрачервоного (БЧ) діапазону вивчити комплекси включення β -циклодекстρινу з α -бромізовалеріановою кислотою і β -циклодекстρινу з олією м'яти та порівняти отримані спектри зі спектрами еквімолярних механічних сумішей відповідних компонентів.

Матеріали та методи дослідження

β -Циклодекстрин (ф: «ISP» GmbH, Німеччина), етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти (ф: ПАТ «Фармак», Україна) і олію м'яти (ф: «Freu + Lau» GmbH, Німеччина) використовували без додаткового очищення.

Комплекси β -циклодекстрину з α -бромізовалеріановою кислотою і β -циклодекстрину з олією м'яти були одержані за методикою, описаною в [6]. Механічні суміші β -циклодекстрину з α -бромізовалеріановою кислотою і β -циклодекстрину з олією м'яти одержували змішуванням компонентів у молярному співвідношенні 1:1, змочивши невеликою кількістю води очищеної, розтирали в агатовій ступці 4 год. Далі розчин висушували в сушильній шафі при + 60 °С 3 год. Одержані суміші зберігали в ексікаторі.

Спектри поглинання ближнього інфрачервоного діапазону було записано на приладі Thermo Nicolet IS50 (ф: Thermo Scientific, США) із приставкою вимірювання спектрів ближнього інфрачервоного діапазону. Спектр кожного зразка було знято 32 рази і за допомогою програмного забезпечення усереднено.

Результати дослідження та обговорення

БІЧ-спектри β -циклодекстрину, механічної суміші β -циклодекстрину з α -бромізовалеріановою кислотою і комплексу включення β -циклодекстрину з α -бромізовалеріановою кислотою подано на рис. 1.

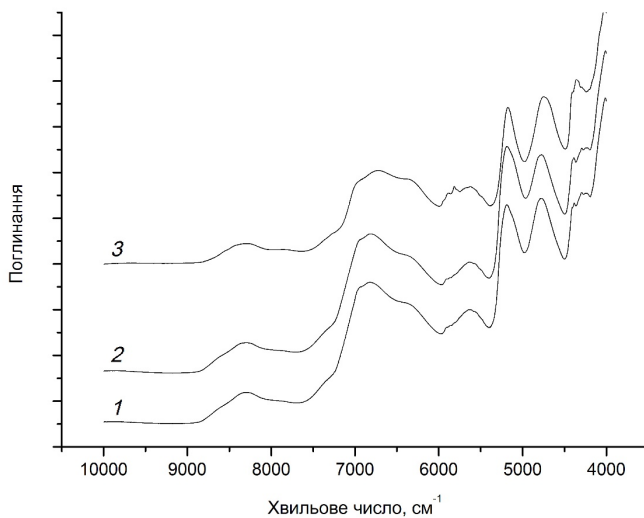


Рис. 1. БІЧ-спектри β -циклодекстрину (1), механічної суміші β -циклодекстрину з α -бромізовалеріановою кислотою (2) і комплексу включення β -циклодекстрину з α -бромізовалеріановою кислотою (3)

БІЧ-спектри β -циклодекстрину, механічної суміші β -циклодекстрину з α -бромізовалеріановою кислотою повністю збігаються, водночас БІЧ-спектр комплексу включення β -циклодекстрину з α -бромізовалеріановою кислотою має відмінності в ділянці близько 4 300 cm^{-1} , 5 800 cm^{-1} і 6 700 cm^{-1} . Трансформація спектрів у ділянці 6 000–7 500 cm^{-1} свідчить про зменшення кількості –ОН груп у β -циклодекстрину після утворення комплексу включення. З цього випливає, що відбувається заміщення молекул води молекулами α -бромізовалеріанової кислоти у внутрішній порожнині молекули β -циклодекстрину.

БІЧ-спектри β -циклодекстрину, механічної суміші β -циклодекстрину з олією м'яти і комплексу включення β -циклодекстрину з олією м'яти наведено на рис. 2.

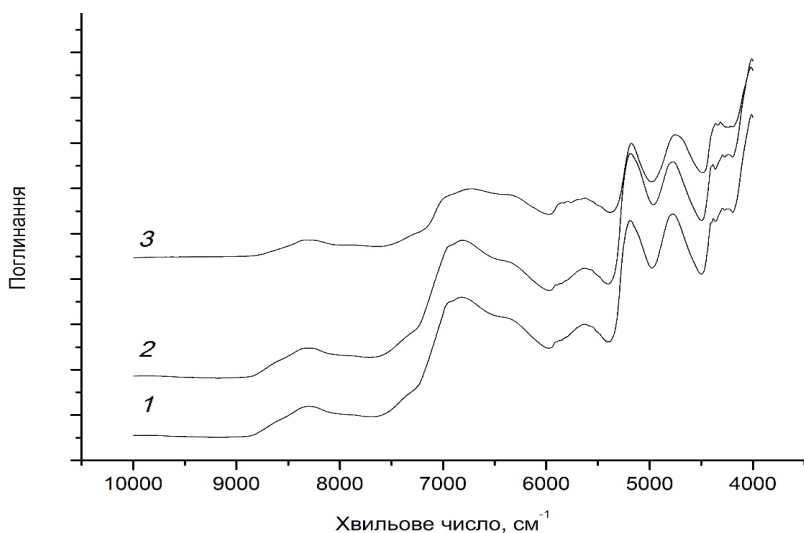


Рис. 2. БІЧ-спектри β-циклодекстрину (1), механічної суміші β-циклодекстрину з олією м'яти (2) і комплексу включення β-циклодекстрину з олією м'яти (3)

БІЧ-спектри β-циклодекстрину, механічної суміші β-циклодекстрину з олією м'яти також збігаються, а БІЧ-спектр комплексу включення β-циклодекстрину з олією м'яти має відмінності в ділянці близько 4 300 см⁻¹, 5 800 см⁻¹ і 6 700 см⁻¹. Трансформація спектральної області 6 000–7 500 см⁻¹ має ту саму природу, що і у разі з комплексом β-циклодекстрину з α-бромізовалеріановою кислотою.

На рис. 3 подано БІЧ-спектри комплексів включення β-циклодекстрину з α-бромізовалеріановою кислотою і β-циклодекстрину з олією м'яти.

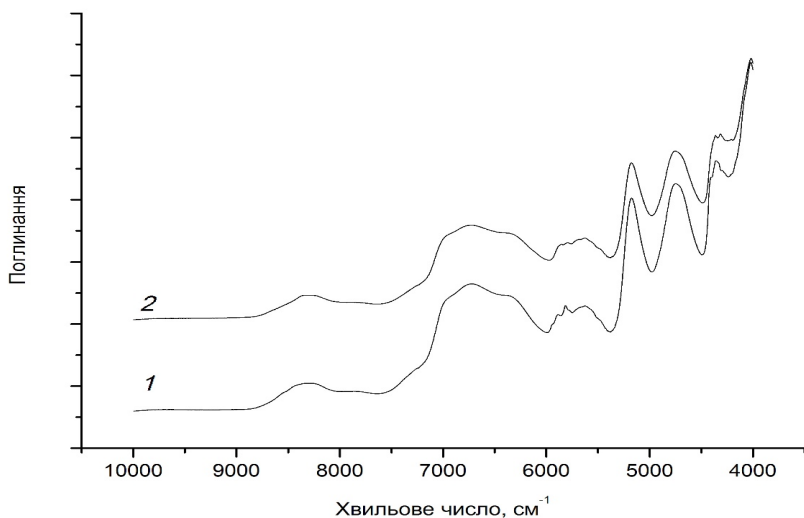


Рис. 3. БІЧ-спектри комплексів включення β-циклодекстрину з α-бромізовалеріановою кислотою (1) і β-циклодекстрину з олією м'яти (2)

БІЧ-спектри комплексів включення β-циклодекстрину з різними молекулами-гостями несуттєво відрізняються один від одного і, як вже показано вище, відрізняються від спектрів субстанції β-циклодекстрину і спектрів механічних сумішей β-циклодекстрину з α-бромізовалеріановою кислотою і маслом м'яти. Відмінності в спектрах поглинання зумовлені різною природою молекул включення.

В и с н о в к и

1. Показано, що метод спектроскопії поглинання БЧ дає змогу швидко і надійно ідентифікувати комплекси включення β -циклодекстрину, що уможливорює використання методу в рутинній ідентифікації одержання комплексів включення β -циклодекстрину в промисловому виробництві.

2. Показано, що спектри поглинання ближнього інфрачервоного діапазону комплексів включення β -циклодекстрину з різними молекулами-гостями відрізняються один від одного, що доводить придатність методу спектроскопії поглинання БЧ для ідентифікації молекул-гостей у комплексах включення з β -циклодекстрином.

Список використаної літератури

1. Bind A., Gnanarajan G., Kothiyal P. A review: sublingual route for systemic drug delivery // Inter. J. Drug Res. Technol. – 2013. – N 3. – P. 31–36.
2. Al-Marzouqi A. H., Shehatta I., Jobe B., Towanda A. Phase solubility and inclusion complex of itraconazole with β -cyclodextrin using supercritical carbon dioxide // J. Pharmac. Sci. – 2006. – N 95. – P. 292–304.
3. Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. – London: Publication Division of The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2006.
4. Loftsson T., Brewster M. E. Loftsson T. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development // J. Pharmacy and Pharmacol. – 2010. – N 62. – P. 1607–1621.
5. Loftsson T., Stefansson E. Cyclodextrins in ocular drug delivery: theoretical basis with dexamethasone as a sample drug // J. Drug Del. Sci. Tech. – 2007. – N 17. – P. 3–9.
6. Lim H. J., Cho E. C., Shim J. et al. Polymer-associated liposomes as a novel delivery system for cyclodextrin bound drugs // J. Colloid. Interface Sci. – 2008. – N 2. – P. 460–468.

Надійшла до редакції 6 червня 2016 року.

Омельченко І. А.¹, Ярних Т. Г.², Янчук І. Б.¹, Борцевський Г. І.¹

¹ ПАО «Фармак», г. Київ

² Національний фармацевтичний університет, г. Харків

ИДЕНТИФИКАЦИЯ КОМПЛЕКСОВ ВКЛЮЧЕНИЯ β -ЦИКЛОДЕКСТРИНА МЕТОДОМ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

Ключевые слова: инфракрасная спектроскопия, идентификация, β -циклодекстрин, комплекс включения

А Н Н О Т А Ц И Я

В технологии синтеза субстанций лекарственных препаратов важное место занимает быстрая и надежная идентификация получения продукта.

Цель работы – с помощью применения спектроскопии поглощения ближнего инфракрасного диапазона изучить комплексы включения β -циклодекстрина с α -бромизовалериановой кислотой и β -циклодекстрина с маслом мяты, сравнить полученные спектры со спектрами эквимолярных механических смесей соответствующих компонентов.

Комплексы β -циклодекстрина с α -бромизовалериановой кислотой и β -циклодекстрина с маслом мяты были получены по общеизвестной методике. Механические смеси β -циклодекстрина с α -бромизовалериановой кислотой и β -циклодекстрина с маслом мяты получали путем смешивания компонентов в молярном соотношении 1:1.

На примере комплексов β -циклодекстрина с α -бромизовалериановой кислотой и β -циклодекстрина с маслом мяты показана возможность их экспресс-идентификации методом спектроскопии поглощения ближнего инфракрасного диапазона. Сравнением полученных спектров комплексов включения со спектрами эквимолярных механических смесей соответствующих компонентов доказана надежность идентификации целевого продукта и возможность различить комплекс включения от механической смеси компонентов. Показано, что спектры поглощения ближнего инфракрасного диапазона, полученные с помощью прибора Thermo Nicolet IS50 компании Thermo Scientific, комплексов включения β -циклодекстрина с различными молекулами-гостями отличаются друг от друга.

I. O. Omelchenko¹, T. G. Yarnyh², I. B. Yanchuk¹, G. I. Borschevskiy¹

¹JSC Farmak, Kiev

²National Pharmaceutical University, Kharkiv

IDENTIFICATION OF β -CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPLEX BY INFRARED SPECTROSCOPY

Key words: infrared spectroscopy, identification, β -cyclodextrin, inclusion complex

ABSTRACT

Fast and reliable identification of obtaining product is very important in the industrial technology of synthesis of pharmaceutical substances.

Objective - to study inclusion complexes of β -cyclodextrin with α -bromizovalerian acid and β -cyclodextrin with mint oil by applying near infrared spectroscopy absorption. Compare the spectra obtained with the spectra of equimolar mechanical mixture of the respective components.

β -cyclodextrin complexes with α -bromizovalerian acid and β -cyclodextrin with mint oil were prepared at a well-known technique. Mechanical mixture of β -cyclodextrin with α -bromizovalerian acid and β -cyclodextrin with mint oil were obtained by mixing the components in a molar ratio of 1:1.

This paper shows the possibility using method of absorption near-infrared spectroscopy for rapid identification β -cyclodextrin inclusion complexes, as an example used complexes of β -cyclodextrin with α -bromizovalerian acid and β -cyclodextrin with peppermint oil. By comparing the spectra obtained inclusion complexes with the spectra of equimolar mechanical mixture of the corresponding components proved reliability the identification of the target product and the ability to distinguish between an inclusion complex and the mechanical mixture of the components. It is shown that the near infrared spectra obtained using an instrument Thermo Nicolet IS50, Thermo Scientific, inclusion complexes of β -cyclodextrin with a different guest molecules are different from each other.

Електронна адреса для листування з авторами: i.omelchenko@farmak.ua