

Рекомендована д-м тех. наук, проф. В.П. Марценюком

УДК 615.453.6:615.23:544.016.2

## ДЕРИВАТОГРАФІЧНИЙ АНАЛІЗ ОКРЕМИХ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН ТА ЇХ СУМІШІ У ХОДІ СТВОРЕННЯ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТУ ПУЛЬМОНОЛОГІЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

© С.В. Степаненко, В.І. Чуєшов, М.Б. Тюкін, В.М. Тіманюк

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** проведено дериватографічний аналіз окремих діючих речовин (амброксолу гідрохлорид, кетотифену фумарат, теобромін та екстракт кореня солодки) та їх суміші в широкому діапазоні температур та виключено можливість їх хімічних перетворень. Підтверджено відсутність взаємодії діючих речовин між собою в передбачуваному інтервалі температур.

**Ключові слова:** дериватографічний аналіз, теобромін, кетотифен, амброксол, екстракт кореня солодки.

**Вступ.** Хвороби органів дихання, зокрема захворювання верхніх дихальних шляхів, досить часто зустрічаються серед усіх верств населення. Вони практично завжди супроводжуються розвитком запалення, кашлем, збільшенням густини мокротиння та ускладненням його відходження. Їх розповсюдженість для різних вікових груп становить від 15 до 20 %. Ця патологія найчастіше є причиною тривалої втрати працездатності, а також інвалідності серед дорослого населення, що свідчить про важливе соціальне значення розробки та дослідження нових ефективних засобів для лікування запальних процесів дихальних шляхів [1, 4, 6, 8, 15, 16].

Як правило, лікування захворювань дихальних шляхів потребує тривалого прийому 2-х – 4-х препаратів по декілька разів на день, що суттєво ускладнює ефективність лікування, особливо у дітей та пацієнтів похилого віку. Тому в амбулаторній практиці доцільно використовувати комбіновані засоби, що дозволяють зменшити кількість та кратність прийому та ризик виникнення побічних реакцій.

На фармацевтичному ринку України можна відзначити практичну відсутність вітчизняних комплексних препаратів для лікування захворювань органів дихання. Тому створення оригінального вітчизняного комплексного препарату, що впливав би на всі найпоширеніші симптоми захворювань дихальних шляхів, є актуальним питанням сучасної фармації.

На кафедрі промислової фармації Національного фармацевтичного університету спільно з ВАТ ХФЗ «Червона зірка» проводиться розробка нового комбінованого препарату пульмонологічного призначення у формі таблеток. При розробці препарату до його складу було запропоновано включити такі діючі речовини: кетотифе-

ну фумарат, амброксолу гідрохлорид, теобромін та екстракт кореня солодки сухий [5, 7, 9, 13, 16]. За даними попередніх фармакологічних досліджень встановлено, що запропонований склад препарату має відхаркувальний, муколітичний, протикашльовий та антигістамінний ефекти.

Для підбору оптимальних умов виробництва комплексного препарату необхідно дослідити поведінку діючих речовин під впливом температурного фактора, щоб виключити можливість їх хімічних перетворень в передбачуваному інтервалі температур і, головне, виключити можливість їх взаємодії між собою, що може призвести до небажаного фармакологічного ефекту.

Тому метою даного дослідження було проведення дериватографічного аналізу окремих діючих речовин та їх суміші для підтвердження можливості створення комплексного лікарського препарату пульмонологічного призначення у формі таблеток із запропонованим складом [2, 3, 5, 10 – 12, 14].

**Методи дослідження.** Об'єктами дослідження були субстанції амброксолу гідрохлориду, кетотифену фумарату, теоброміну та екстракту кореня солодки сухого, а також їх суміш у запропонованому співвідношенні [5].

Дериватографічні дослідження субстанцій та їх суміші проводили на дериватографі Q-1500D із самописцем фірми «МOM» виробництва Угорщини.

Для отримання дериватограм з достатньою роздільністю було підібрано наступні умови виконання експерименту: середня маса наважки зразків діючих речовин – 200 мг, їх суміші – 100 мг; температурний інтервал – від 20°C до 500°C, швидкість нагрівання – 5°C/хв, чутливість дериватографа для кривої TG – 500 мкВ, DTG – 250 мкВ, DTA – 250 мкВ, швидкість руху паперу – 2 мм/хв.

Прилад фіксує одночасно криві: T – інтегральна крива зміни температури, DTA – диференційна крива зміни температури, яка записується за допомогою двох термопар, підключених назустріч одна одній (одна розташована у тиглі з інертною речовиною ( $Al_2O_3$ ), друга – у тиглі з досліджуваною речовиною), TG – інтегральна крива зміни маси, DTG – диференційна крива зміни маси.

**Результати й обговорення.** Аналіз дериватограми амброксолу гідрохлориду (рис. 1)

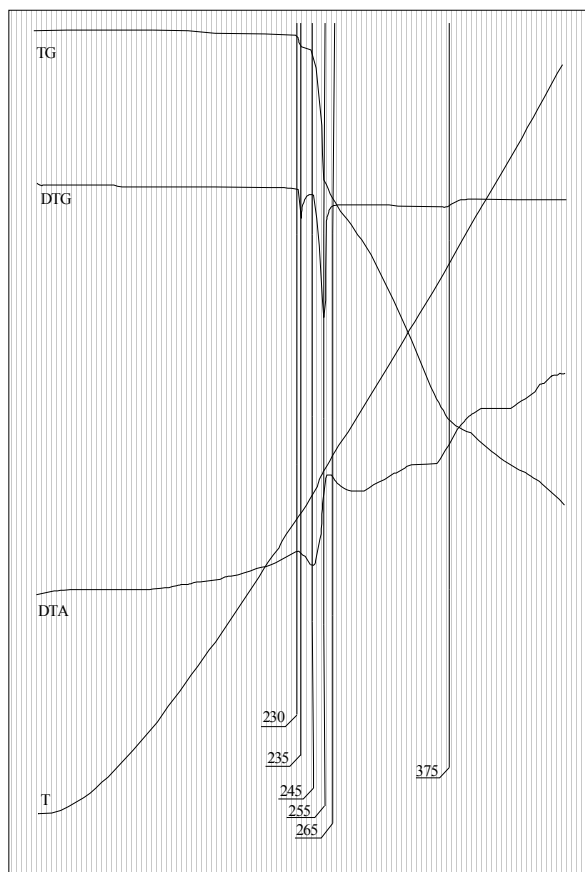


Рис. 1. Дериватограма амброксолу гідрохлориду.

свідчить, що зазначена субстанція є стабільною в температурному діапазоні 20 °C – 230 °C. В інтервалі температур 230 – 265 °C відбуваються послідовно два процеси: втрата маси в першому процесі становить приблизно 2 % та супроводжується ендотермічною реакцією; в другому процесі втрата маси становить 20 % та супроводжується екзотермічною реакцією. Максимальна швидкість втрати маси в першому процесі спостерігається за температури 235 °C, в другому – 255 °C. Після 265 °C відбувається різка втрата маси, що зумовлено деструкцією зразка.

На дериватограмі субстанції кетотифену fumarату (рис. 2) можна побачити наступне: до 194 °C з речовиною нічого не відбувається, після чого в інтервалі температур 194 – 270 °C відбу-

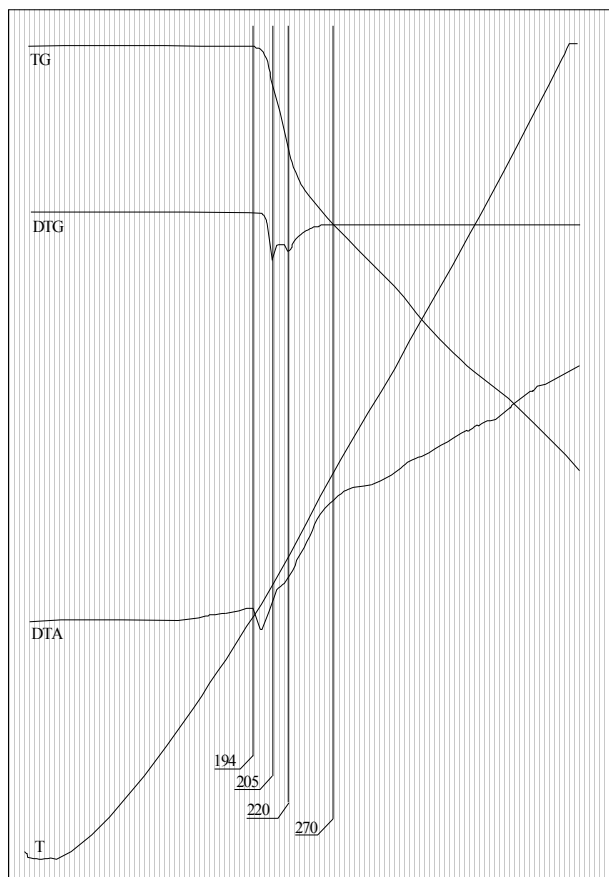


Рис. 2. Дериватограма кетотифену fumarату.

ваються послідовно два процеси, що значною мірою перекриваються. Максимальна швидкість втрати маси в першому процесі спостерігається за температури 205 °C, в другому – 220 °C. Втрата маси становить приблизно 20 %, проте розрахувати втрату маси для кожного процесу не є можливим. Після 270 °C відбувається різка втрата маси, що зумовлено деструкцією речовини.

Дослідження дериватограми теоброміну (рис. 3) показує, що втрата маси починається за температури 270 °C. Процес відбувається досить швидко та явно можна побачити два процеси, що перекривають один одного. Обидва процеси супроводжуються ендотермічними реакціями; максимальна швидкість втрати маси в першому процесі спостерігається за температури 370 °C, в другому – 415 °C. Втрата маси в першому процесі становить приблизно 31 %, на кінцевому етапі втрата маси становить практично 100 %.

Втрата маси для зразка екстракту кореня солодки сухого (рис. 4) відбувається у дві стадії. Перша стадія повільна – втрачається поверхнева та зв'язана волога – спостерігається у діапазоні температур 45 – 155 °C, максимальна швидкість процесу відповідає температурі 120 °C. На кінцевому етапі першої стадії втрата маси становить 8%. Друга стадія повільна, по-

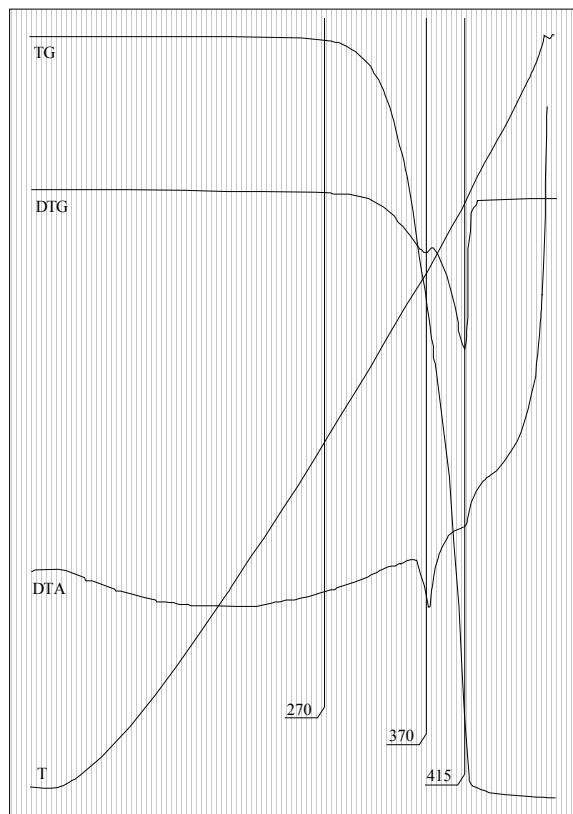


Рис. 3. Дериватограма теоброміну.

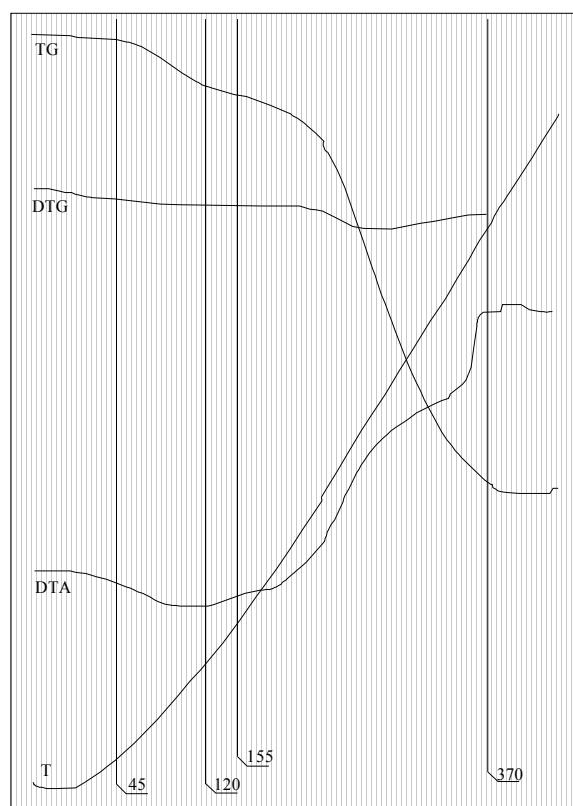


Рис. 4. Дериватограма екстракту кореня солодки сухого.

чинається за температури 155 °С, сягає максимуму при температурі 370 °С. Протягом цієї стадії відбувається практично повне вигорання речовини. Загальна втрата маси протягом другої стадії становить приблизно 50%. Вище 370 °С речовина кипить, утворюється піна і проаналізувати дериватограму не є можливим.

Аналіз дериватограми суміші діючих речовин у запропонованому нами співвідношенні [5] (рис. 5) дозволяє виявити наступні процеси:

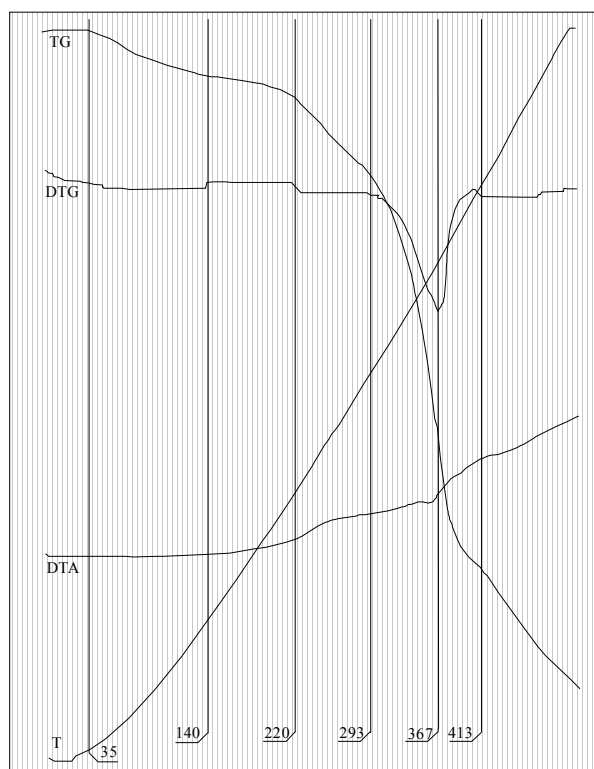


Рис. 5. Дериватограма суміші діючих речовин.

суміш є стабільною в температурному діапазоні 20 °С – 35 °С, після чого відбувається перша – повільна – стадія втрати маси (6%) – втрачається поверхнева та зв'язана волога – у діапазоні температур 35 – 140 °С, що відповідає наявності в суміші екстракту кореня солодки сухого. В інтервалі температур 140 °С – 413 °С відбуваються поспідовно три процеси: перший – в діапазоні 140 °С – 220 °С, в якому втрата маси становить приблизно 16%, та два процеси, що частково перекриваються, в діапазоні 200 °С – 293 °С та 293 °С – 413 °С відповідно. Останній процес супроводжується ендотермічною реакцією. Загальна втрата маси для двох останніх процесів становить 67% з максимальною швидкістю втрати маси за температури 367 °С.

Наявність процесів втрати маси в діапазоні температур 140 °С – 293 °С відповідає чотирьом процесам, що перекриваються, на дериватограмах амброксолу гідрохлориду та кетотифену фумарату.

Присутність на дериватограмі суміші речовин піку процесу втрати маси саме за температури 367 °С та закінчення зазначеного процесу за температури 413 °С свідчить про наявність в її складі теоброміну.

Відсутність на дериватограмі нових піків для кривої ДТА, порівняно з дериватограмами окремих речовин (тобто відсутність будь-яких чітко виражених суттєвих екзо- або ендотермічних реакцій), свідчить про відсутність процесів взаємодії діючих речовин між собою у суміші.

Таким чином, можна зробити загальний висновок, що суміш речовин є стабільною до 140 °С, а це дозволяє проводити з нею технологічні опе-

рації за температур, що не перевищують цієї позначки.

**Висновки.** 1. Проведено дериватографічний аналіз окремих діючих речовин (амброксолу гідрохлорид, кетотифену фумарат, теобромін та екстракт кореня солодки сухий), що запропоновано для введення до складу нового комплексного лікарського препарату пульмонологічного призначення, та їх суміші.

2. Досліджено поведінку зазначених діючих речовин в широкому діапазоні температур та виключено можливість їх хімічних перетворень.

3. Підтверджено відсутність взаємодії діючих речовин між собою в передбачуваному інтервалі температур.

### Література

1. Белоусов Ю.Б. Киническая фармакология болезней органов дыхания. – М.: Универсум пубблишинг, 1996. – 176 с.
2. Гладух Е.В. Термогравіметричний аналіз мазі альта-анової / Е.В. Гладух, В.О. Тіманюк, Б.Ф. Горбуненко // Фізіологічно активні речовини. – 2002. – № 1 (33). – С. 61 – 63.
3. Гладух Е.В. Термографічний аналіз таблеток альта-ану / Е.В. Гладух, В.О. Тіманюк // Медична хімія. – 2003. – Т. 5, №1. – С. 86 – 88.
4. Медицинская статистика Украины: статистико-аналитический справочник. – К., 2000. – 120 с.
5. Степаненко С.В. Перспективи створення та застосування комбінованих препаратів у терапії захворювань дихальних шляхів / С.В. Степаненко, В.І. Чуешов // Вісник фармації. – 2009. – № 2 (58). – С. 43 – 45.
6. Таточенко В.К. Бронхиты / Под ред. В.К. Таточенко. – М.: Медицина, 2000. – С. 101 – 111.
7. Asl M.N. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds / M.N. Asl, H. Hosseinzadeh // Phytother. Res. – 2008. – V. 22, № 6. – P. 709-724.
8. Chung K.F. Clinical cough VI: the need for new therapies for cough: disease-specific and symptom-related antitussives / K.F. Chung // Handb. Exp. Pharmacol. – 2008. – V. 187. – P. 343-368.
9. Comparative efficacy of topical antihistamines in an animal model of early phase allergic conjunctivitis / M.E. Sanchis-Merino, J.A. Montero, J.M. Ruiz-Moreno, A.E.

Rodriguez, S. Pastor // Exp. Eye Res. – 2008. – V. 86, № 5. – P. 791-797.

10. Giron D. Applications of thermal analysis in the pharmaceutical industry / D. Giron // J. Pharm. Biomed. Anal. – 1986. – V. 4, № 6. – P. 755-770.

11. Li Z.J. Characterization of racemic species of chiral drugs using thermal analysis, thermodynamic calculation, and structural studies / Z.J. Li, M.T. Zell, E.J. Munson, D.J. Grant // J. Pharm. Sci. – 1999. – V. 88, № 3. – P. 337-346.

12. Limmatvapirat S. Formation of shellac succinate having improved enteric film properties through dry media reaction / S. Limmatvapirat, D. Panchapornpon, C. Limmatvapirat, J. Nunthanid, M. Luangtana-Anan, S. Puttipatkhachorn // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2008. – V. 70, № 1. – P. 335-344.

13. Malerba M. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update / M. Malerba, B. Ragnoli // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. – 2008. – V. 4, № 8. – P. 1119-1129.

14. Omari D.M. Lactic acid-induced modifications in films of Eudragit RL and RS aqueous dispersions / D.M. Omari, A. Sallam, A. Abd-Elbary, M. El-Samaly // Int. J. Pharm. – 2004. – V. 274, № 1-2. – P. 85-96.

15. Patel R.R. Cigarette smoking and diffuse lung disease / R.R. Patel, J.H. Ryu, R. Vassallo // Drugs. – 2008. – V. 68, № 11. – P. 1511-1527.

16. Yanney M. The treatment of bronchiolitis / M. Yanney, H. Vyas // Arch. Dis. Child. – 2008. – V. 93, № 9. – P. 793-798.

## ДЕРИВАТОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОТДЕЛЬНЫХ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ И ИХ СМЕСИ В ХОДЕ СОЗДАНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

**С.В. Степаненко, В.И. Чуешов, Н.Б. Тюкин, В.Н. Тиманюк**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** проведен дериватографический анализ отдельных действующих веществ (амброксола гидрохлорид, кетотифена фумарат, теобромин и экстракт корня солодки) и их смеси в широком диапазоне температур и

исключена возможность их химических превращений. Подтверждено отсутствие взаимодействия действующих веществ между собой в предполагаемом интервале температур.

**Ключевые слова:** дериватографический анализ, теобромин, кетотифен, амброксол, экстракт корня солодки.

## **THERMOGRAVIMETRIC ANALYSIS OF SEPARATE ACTIVE SUBSTANCES AND THEIR MIXTURE AT THE CREATING COMBINED PULMONOLOGICAL MEDICINE**

**S.V. Stepanenko, V.I. Chuyeshov, M.B. Tyukin, V.M. Timanyuk**

*National Pharmaceutical University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** thermogravimetric analysis of separate active substances (ambroxol hydrochloride, ketotifene fumarate, theobromine and licorice root extract) and their mixture in the wide range of temperature has been conducted and possibility of their chemical transformation has been excluded. The absence of interaction between active substances in expected range of temperature has been confirmed.

**Key words:** thermogravimetric analysis, theobromine, ketotifene, ambroxol, licorice root extract.