

УДК 615.036

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ КОМПОНЕНТАМИ ТАБЛЕТОК “ПЯТИКОМПОНЕНТНЫЙ ПРЕПАРАТ ОТ ПРОСТУДЫ”

А.Л. Куликов*, Г.Б. Голубицкий*, Т.Ю. Валюкевич**, М.В. Покровский*,
Е.В. Будко***, В.М. Иванов

(кафедра аналитической химии; e-mail: mvonavi@mail.ru)

Изучены причины изменения цвета в процессе хранения нового комплексного лекарственного средства “Пятикомпонентный препарат от простуды”. Показано, что окраска из-за окисления аскорбиновой кислоты изменяется, и этот процесс более интенсивен в присутствии азотсодержащих органических соединений основной природы. Наблюдаемые изменения проявляются в ИК-спектрах эквимольных смесей аскорбиновой кислоты с некоторыми из таких веществ. Полученные результаты могут быть использованы для устранения нежелательных эффектов при доработке технологии изготовления препарата.

В настоящее время все большей популярностью пользуются многокомпонентные лекарственные препараты из двух и более действующих веществ [1]. Это сложные композиции, которые нельзя рассматривать как простые механические смеси вспомогательных и лекарственных веществ. Между компонентами возможны разнообразные физико-химические взаимодействия, влияющие на стабильность препарата при его производстве и хранении, а также вызывающие изменение внешнего вида и появление примесей неизвестной природы [2–4].

На ОАО “Фармстандарт-Лексредства” (г. Курск) проводится разработка “Пятикомпонентного препарата от простуды”. Это таблетки противовоспалительного и анальгезирующего действия, содержащие аскорбиновую кислоту (АК), хлорфенирамина малеат (ХМ), фенилэфрина гидрохлорид (ФЭ), парацетамол (П), кодеина фосфат (КФ), а также формирующие компоненты. В процессе хранения в течение двух лет при комнатной температуре опытной партии этих таблеток наблюдалось изменение цвета ядер от белого до кремового, а также изменение содержания некоторых компонентов.

Цель данной работы – выяснение причин этих изменений и исследование взаимного влияния компонентов препарата.

Экспериментальная часть

Реагенты, растворы и аппаратура. Бинарные модельные смеси исследуемых веществ готовили

методом растирания в агатовой ступке. Для ускорения и усиления происходящих изменений полученные смеси нагревали в течение 2 ч в сушильном шкафу при 110°C. Для удаления избытка жидких компонентов их после растирания сушили при 40°C.

ИК-спектры веществ и их смесей (1:100) в виде таблеток с КВг снимали на ИК-Фурье-спектрометре “Avatar 360 FT-IR E.S.P.” (“Nicolet”, США) в области волновых чисел 4000–400 см⁻¹ при разрешении 4 см⁻¹. УФ-спектры поглощения водно-органических растворов получали на спектрофотометре “HP 8453” (“Hewlett-Packard”, США).

В работе использовали лекарственные и вспомогательные вещества фармацевтического качества, проверенные отделом контроля качества предприятия. Они соответствовали всем требованиям нормативной документации (НД). Для спектроскопических измерений применяли КВг “для ИК-спектроскопии” (“Fluca”, США) и ацетонитрил сорта 0 “для градиентной хроматографии” (“Криохром”, Россия). Все остальные использованные реактивы имели квалификацию не ниже “ч.д.а.”.

Результаты и их обсуждение

Сделано предположение, что наблюдаемые изменения таблеток связаны с действием присутствующей в них АК, способной к обратимому и необратимому окислению и кислотно-основному взаимодействию. Проведенные эксперименты подтвердили это предположение.

*ОАО «Фармстандарт–Лексредства», Курск; ** Курский государственный технический университет, кафедра химии; *** Курский государственный медицинский университет, кафедра фармацевтической и токсикологической химии с курсом аналитической химии.

Т а б л и ц а 1

Изменение цвета модельных смесей при нагревании

Вещества	Цвет смеси после нагревания	
	без добавления воды	с добавлением воды
Аскорбиновая кислота (АК)	белый	светло-желтый
АК + кодеина фосфат	светло-кремовый	кремовый
АК + фенилэфрина гидрохлорид	светло-кремовый	коричневый
АК + хлорфенирамина малеат	коричневый	темно-коричневый
АК + парацетамол	белый	белый
АК + магния стеарат	светло-кремовый	коричневый
АК + пласдон К25	светло-сиреневый	светло-коричневый
АК + микрокристаллическая целлюлоза	белый	белый
АК + крахмал картофельный	белый	белый

Изменение окраски АК и ее смесей

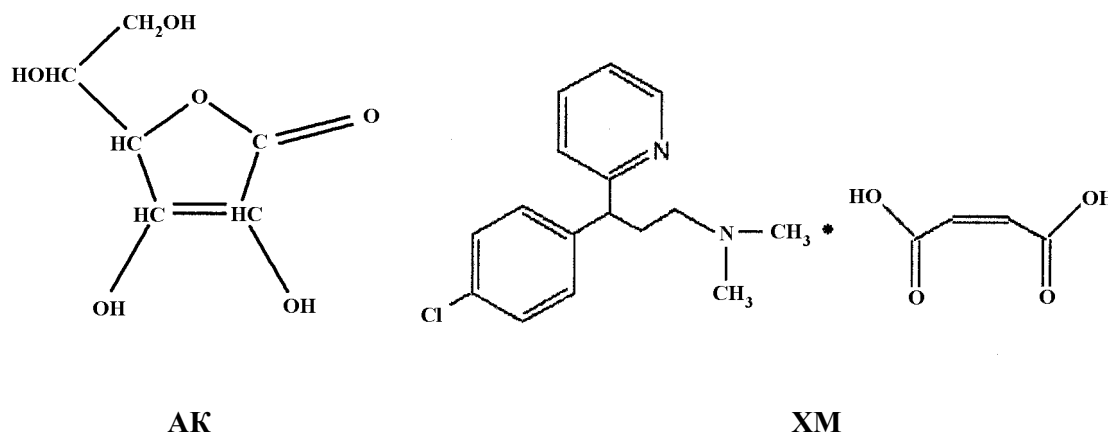
Результаты наблюдений за смесями компонентов изучаемой композиции с АК в технологических соотношениях представлены в табл. 1. Желтоватые оттенки смесей появлялись только после нагревания, причем наиболее выраженные изменения происходили в смесях АК с ХМ, ФЭ и стеаратом магния. Смеси с П, микрокристаллической целлюлозой и крахмалом оставались практически без изменений. Окраска чистой АК изменялась только в случае ее предварительного увлажнения. Следует подчеркнуть, что количество каждого из добавляемых веществ было в десятки раз меньше по сравнению с количеством АК.

Для сравнения интенсивности окраски некоторых из наиболее сильно окрашенных смесей получали УФ-спектры их растворов. В качестве растворителя использовали 5 об.% CH₃CN + 0,025 М КН₂РO₄ (рН 7,4), концентрация АК составляла 0,25 мг/мл. В спектрах поглощения смесей АК с ФЭ, АК с ХМ, АК со стеаратом магния наблюдается увеличение светопоглощения, выраженное в форме "плато" при 340–360 нм, наиболее интенсивное в случае ХМ. Изменение окраски смесей не нашло отражения в ИК-спектрах. По-видимому, чувствительность метода недостаточна для обнаружения относительно малых количеств окрашенных продуктов.

Взаимодействие АК с некоторыми компонентами смесей (схема)

Известна способность АК образовывать водородные связи группой –ОН и атомами азота азотсодержащих соединений. Изученные в работе [5] комплексы АК с тиамином или никотинамидом были получе-

С х е м а



Т а б л и ц а 2

Некоторые характеристики ИК-спектров аскорбиновой кислоты, хлорфенирамина малеата и их смеси (частоты в см^{-1})

Тип колебания	Частота колебаний, см^{-1}			Комментарий (возможный механизм)
	АК	ХМ	смесь	
$\nu\text{C}=\text{O}$	1754	не обнаружено	практически не изменяется	не обнаружено
$\nu\text{C}=\text{C}$ [1], с.43	1673	не обнаружено	снижение интенсивности	перераспределение электронной плотности из-за образования водородной связи
$\nu\text{C}-\text{O}$ [1], с.128	1140, 1121, 1027	не обнаружено	снижение интенсивности	то же
$\nu\text{O}-\text{H}$, [1], с.116	3526, 3410, 3316, 3218	не обнаружено	широкая полоса $3550-3100 \text{ см}^{-1}$	образование водородной связи
$\nu-\text{NH}^+$, [1], с.286	не обнаружено	2456	смещение до 2702	вытеснение малеиновой кислоты из комплекса с ХМ при взаимодействии и АК

ны при нагревании растворов исходных веществ в этиловом спирте.

Отмечается, что комплексы кислот с замещенными пиридинами образуются или за счет водородной связи $\text{N}\dots\text{H}-\text{O}$, или с участием ионной пары $\text{N}^+\text{H}\dots\text{O}^-$ в зависимости от силы кислоты и основания. Образование этих двух типов связей вызывает различные изменения характерных полос поглощения в ИК-спектре исходных соединений [6]. Известно, что степень ионизации аскорбиновой кислоты может быть оценена на основании положения полосы валентного колебания $\nu\text{C}=\text{O}$, которая у аскорбиновой кислоты находится при 1754 см^{-1} , а в случае ионизованной 3-ОН-группы в аскорбинате натрия – при 1702 см^{-1} [7, 8]. Это сопровождается смещением полосы $\nu\text{C}=\text{C}$ от 1680 до 1595 см^{-1} [6].

Полученные нами результаты согласуются с данными этих исследователей. Основные характеристики ИК-спектров АК и ее смесей с ХМ, диэтиламино и гидрокарбонатом натрия представлены в табл. 2 и 3. Несмотря на различия в природе вторых компонентов,

во всех случаях наблюдаются аналогичные изменения, связанные с перераспределением электронной плотности в группировке атомов $\text{OH}-\text{C}=\text{C}-\text{OH}$ в молекуле АК при образовании связей $-\text{O}-\text{H}\dots\text{N}$ или $-\text{O}-\text{Na}$. Кроме того, в спектре смеси АК с ХМ наблюдается изменение характерной частоты протонированного третичного азота ХМ, что указывает на участие этого атома в происходящем взаимодействии [11]. Нами изучены также смеси АК с триметиламином и дифениламином. ИК-спектры этих смесей представляют суммы спектров исходных веществ. Взаимодействия с АК в данном случае не происходит, что может быть связано со стерическими затруднениями.

Проведенные исследования позволяют утверждать, что аскорбиновая кислота в твердой лекарственной форме может взаимодействовать с некоторыми азотсодержащими компонентами. Прочность связи $\text{N}\dots\text{H}-\text{O}$ зависит от стерической затрудненности взаимодействия и силы основания. Параллельно могут протекать и другие процессы, в том числе с образованием окрашенных продуктов.

Т а б л и ц а 3

Изменение ИК-спектров при смешении аскорбиновой кислоты с некоторыми основаниями (частоты в см⁻¹)

Смесь	Тип колебания	Частота колебаний, см ⁻¹		Комментарий (возможный механизм)
		АК	смесь	
АК + натрия гидрокарбонат	νC=O	1754	не изменяется, появляется 1704	образование связи –O – Na
	νC=C	1673	смещение до 1601	перераспределение электронной плотности из-за образования водородной связи
	νO–H	3526, 3410, 3316, 3218	широкая полоса 3550–3100 см ⁻¹	образование связи –O – Na
АК + диэтиламин	νC=O	1754	практически не изменяется	не обнаружено
	νC=C	1673	смещение до 1597	перераспределение электронной плотности из-за образования водородной связи
	νO–H	3526, 3410, 3316, 3218	широкая полоса 3550–2600 см ⁻¹	образование водородной связи

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. // Хим.- фарм. журн. 1995. **29**. № 7. С. 46.
2. Гаврилин М.В. // Фармация. 2002. **51**. № 3. С. 36.
3. Муратова С.А., Бурханова Н.Д., Югай С.М., Никонович Г.В., Пулатова Х.П., Рашидова С.Ш. // Хим.-фарм. журн. 2002. **36**. № 11. С. 41.
4. Карпенко Г.А., Туркевич Н.М. Антагонизм лекарственных веществ и их несовместимые сочетания. Киев, 1958. С. 11.
5. Мелентьева Т.А., Вереникина С.Г., Долгушина Н.Н. // Хим.-фарм. журн. 1993. **27**. № 8. С. 60.
6. Barczynski P., Dega-Szafran Z., Szafran M. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1985. N 2. P. 765.
7. Пат. М. 37671969 Франция // Chem. Abstr. 1967. **67**. P. 68941.
8. Hvoslef J., Kleaboe P. // Acta Chem. Scand. 1971. **26**. P. 4711.
9. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. М., 1965.
10. Беллами Л. Инфракрасные спектры молекул. М., 1957. С. 43.

Поступила в редакцию 27.04.06

AN INTERACTION BETWEEN THE COMPONENTS OF «PENTACOMPONENT PILLS FROM COLD»

A.L. Kulikov, G.B. Golubitskii, T.U. Valukevich, M.V. Pokrovskii, E.V. Budko, V.M. Ivanov

(Division of Analytical Chemistry)

The causes of color changes of new complex drug “Pentacompnent pills from cold” were investigated. It was shown that ascorbic acid is responsible for color changes and this process is more intensive at presence of nitrogen-containing basic substances. This changes are displayed in IR-spectra of equimolar mixtures of ascorbic acid with some of such substances. The results received may be used in the technology finish for eliminating of undesirable effects.