

*Фармацевтические науки***ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ТВЕРДОЙ ФАЗЕ МЕЖДУ КОМПОНЕНТАМИ ПРЕПАРАТОВ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕГО, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО И ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ПАРАЦЕТАМОЛА**

²Ельцова Н.О., ¹Голубицкий Г.Б., ²Будко Е.В.,
²Изосимин О.И.

¹ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Курск;
²ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России», Курск,
e-mail: eltsova-n@mail.ru

Рассмотрены композиции лекарственных и вспомогательных веществ в комбинированных препаратах на основе парацетамола, ацетилсалициловой кислоты и кофеина. Исследования стабильности соединений проводили в бинарных смесях компонентов с использованием ИК-Фурье спектроскопии и стресс фактора для ускорения процессов взаимодействия. Доказательством физико-химических взаимодействий в твердой фазе явились изменения положения и интенсивности полос ИК-спектров их смесей относительно математической суммы спектров стандартных образцов. Среди лекарственных средств наиболее активна ацетилсалициловая кислота, также часто дают неустойчивые смеси фенирамин и фенилэфрин. Наиболее устойчив кофеина фосфат. Среди вспомогательных веществ наиболее активны лимонная кислота и стеарат. Некоторые парные смеси после растирания увлажняются и расплавляются. Дальнейшее изучение «критичных» пар, в том числе в составе лекарственных форм позволит формировать качество препаратов на этапе их разработки.

Комбинированные таблетированные препараты анальгезирующего, противовоспалительного и жаропонижающего действия на основе парацетамола, ацетилсалициловой кислоты и кофеина относятся к ненаркотическим анальгетикам, являются наиболее распространенными лекарственными формами, имеют большое фармакологическое и технологическое разнообразие. Торговые названия Цитрамон П, Аскофен П, Кофицил-плюс, экседрин, ацифеин, цитрапар, аквацитрамон, ацепар широко распространены в аптечной сети. По составу этим препаратам подобны Панадол, Мигренол и еще достаточно обширный список препаратов, содержащих дополнительно противогистаминные, витаминные, сосудосуживающие и другие группы лекарственных соединений, направленных на борьбу с болью, жаром и воспалением.

Современные требования к обеспечению качества лекарственных препаратов предполагают целенаправленное проектирование качественного продукта. Качественные и количественные характеристики физико-химических свойств действующих и вспомогательных веществ, совместимость компонентов в лекарственной форме наряду с фармакологическими и технологическими параметрами должны быть подтверждены экспериментальными данными. Имеющаяся информация подтверждает тезис: лекарственная форма является не смесью лекарственных и вспомогательных веществ, а сложной физико-химической системой взаимодействующих компонентов, изучение которой является актуальной задачей современной фармацевтической науки [1].

Нами проведено изучение взаимодействий в твердой фазе между некоторыми компонентами, входящими в комбинированные таблетированные препараты анальгезирующего, противовоспалительного и жаропонижающего действия на основе парацетамола.

Методика эксперимента. Анализ подвергали лекарственные и вспомогательные вещества в соответствии с рецептурой многокомпонентных таблетированных препаратов анальгезирующего, противовоспалительного и жаропонижающего действия на основе парацетамола, ацетилсалициловой кислоты и кофеина, а также их парные смеси. Бинарные модельные смеси готовили следующим образом: навески по 0,1 г двух веществ, помещали в агатовую ступку и тщательно растирали в течение 5 минут. Смеси анализировали сразу после приготовления и после хранения в стрессовых условиях для усиления взаимодействия. Смеси, в состав которых входят вещества с температурой плавления близкой к 100 °С, нагревали при температуре 90 °С, а остальные – при 100 °С. Все пары нагревали в течение 8 часов, периодически наблюдая изменения внешнего вида.

ИК-спектры получали на спектрофотометре Avatar 360 ESP фирмы Nicolet в области частот 4000–500 см⁻¹. Для получения ИК-спектров использовали два метода: с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) и при помощи прессования таблетки с КВг. При использовании первого метода около 2 мг вещества помещали на измерительный кристалл, прижимали образец к кристаллу в соответствии с инструкцией по эксплуатации, производили измерения. Во втором случае вещества или смеси веществ смешивали с КВг в соотношении 1:100 в агатовой ступке и затем из полученной смеси при помощи ручного пресса прессовали таблетку. Регистрировали спектры поглощения

всех веществ и их рабочих стандартных образцов (РСО), а так же спектры их бинарных смесей до и после нагревания, сравнивали спектры смесей с суммарным спектром индивидуальных веществ.

Обсуждение результатов. Несмотря на то, что лекарственные препараты на основе парацетамола, ацетилсалициловой кислоты и кофеина имеют в своем составе сходные композиции действующих веществ, каждое предприятие разрабатывает свою технологию дженерика и, следовательно, рецептуру вспомогательных соединений. По результатам анализа состава и технологии комбинированных твердых лекарственных препаратов противовоспалительного,

обезболивающего, жаропонижающего действия выявлена высокая частота применения в качестве вспомогательных веществ повидона, масла какао, лимонной кислоты, талька, стеарата кальция (табл. 1). Реже применялись кроскармеллоза, сахар, стеарат магния. Крахмал был использован практически во всех рецептурах, как в сухом виде в таблеточной массе, так и в составе увлажнителя. Среди лекарственных соединений наиболее часто использован парацетамол, реже – кофеин и ацетилсалициловая кислота. Другие пять соединений позволяют получить усиление терапевтического эффекта основных компонентов.

Таблица 1

Частота введения лекарственных и вспомогательных веществ в лекарственные препараты противовоспалительного, обезболивающего, жаропонижающего действия ($n = 11$)

Группа компонентов	Название компонента	Частота применения, %	
1	2	3	
Лекарственные	Таблеточная масса		
	Парацетамол	82	
	Кофеин	73	
	Ацетилсалициловая кислота	64	
	Напроксен	18	
	Фенирамина малеат	18	
	Аскорбиновая кислота	18	
Вспомогательные	Фенилэфрина гидрохлорид	18	
	Дротаверин	9,1	
	Наполнители,	Целлюлоза микрокристаллическая	18
		фосфат кальция	18
		Этилцеллюлоза	9,1
	Связующие	Повидон	45
ГПЦ- Клуцел		18	
Прологаторы	Кроскармеллоза натрия	27	
	кросповидон	9,1	
Пластификаторы	Вазелиновое масло	9,1	
	Бутилгидрокситолуол	9,1	
	Силиконовая эмульсия КЭ 10-12	9,1	
	Разрыхлители	Крахмал картофельный	91
Корректирующие	Карбонат и/или бикарбонат щелочного металла	18	
	Янтарную кислоту	9,1	
	Какао	45	
	Сахар сахароза	27	
	Молочный сахар,	18	
	Ароматизатор лимонный	18	
	Хинолиновый желтый	18	
	Индигокармин	9,1	
	Титана диоксид	9,1	
	Яблочная кислота	9,1	
Связывающие	Увлажняющая смесь		
	Крахмал картофельный	91	
	Лимонная кислота моногидрат	73	
	Цитрат Натрия	9,1	

Окончание табл. 1

1	2	3
	Опудривание	
Антифрикционные	Тальк	73
	Стеарат кальция	64
	Стеарат магния	18
	Стеариновая кислота	9,1
	Аэросил	9,1

Компонентный состав вспомогательных веществ и технология производства лекарственного препарата являются интеллектуальной собственностью фирмы-производителя, но примеры лекарственных форм раскрываются патентными заявками. В частности, в патенте [2] производство таблетированной формы осуществляют последовательно смешением кислоты ацетилсалициловой, парацетамола, части крахмала, части какао, увлажнением полученной массы смесью крахмального клейстера с лимонной кислотой. Сушка таблеточной массы проходит при 40–45 °С, а опудривание проводят в смесителе, загружая в него кофеин, какао, тальк и стеарат кальция. В работе [3] подготовку массы для таблетирования проводят смешением парацетамола, крахмала, кофеина, какао; увлажнением этой смеси последовательно 55,5% раствором лимонной кислоты и 7–10% раствором крахмального клейстера; влажной грануляцией; сушкой и опудриванием таблеточной массы ацетилсалициловой кислотой, крахмалом, тальком и стеаратом кальция с последующей сухой грануляцией. При этом заявители утверждают, что соотношение ингредиентов является оптимальным, найдено экспериментально и обеспечивает соответствие показателей качества композиции требованиям Государственной Фармакопеи.

Производство таблеток имеет общие технологические стадии. В процессе производства лекарственные и вспомогательные вещества, находясь в тесном контакте, выдерживают воздействие трения при измельчении, перемешивании, гранулировании, подвергаются давлению при прессовании, а также воздействию повышенных температур и влаги. При этом компоненты твердой композиции способны к межмолекулярным взаимодействиям различного характера, которые усиливаются под действием перечисленных факторов. Имеющаяся в литературе информация о влиянии сопутствующих компонентов на активное вещество единична и касается лишь тех из них, которые традиционно используются в качестве вспомогательных средств (ПВП, ПВС, ПЭГ, сахара, декстрины и др.) [4,5]. Сообщения о взаимном влиянии компонентов в сложных лекарственных формах немногочисленны. Ранее нами проводились исследования по изучению взаимовлияния компонентов для решения проблем контроля качества лекарственных форм на этапах их разработки

и внедрения в производство [6, 7]. Полученные результаты использовали для исключения нежелательных взаимодействий путем изменения компонентного состава и технологии.

Для исследования при помощи ИК-спектроскопии готовили бинарные смеси в соответствии с табл. 1. Для большей части пар сравнительный анализ суммарных спектров и спектров смесей показал отсутствие в них различий. Пары, имеющие отклонения в спектрах относительно математической суммы спектров, представлены в табл. 2.

Изменения в спектрах проявлялись уже до нагревания смесей, а после него – усиливались. В некоторых случаях растирание компонентов сопровождалось увлажнением и плавлением смеси. Полученные результаты рассмотрены на примере смесей, содержащих парацетамол, ацетилсалициловую кислоту, лимонную кислоту и стеараты.

Пара ацетилсалициловая кислота и кальция стеарат представлена на рис. 1. Ацетилсалициловая кислота имеет полосы фрагментов $\text{C}=\text{O}$ при 1680 cm^{-1} и COO^- при 1600 и 1450 cm^{-1} . Для стеарата характерны интенсивные полосы $\text{C}-\text{C}$ в области 2900–2500 cm^{-1} (рис. 1б), а также фрагментов карбонильной и карбоксильной групп в области 1650–1475 cm^{-1} (рис. 1в), которые однако не накладываются на соответствующие полосы ацетилсалициловой кислоты. В этой области спектра после смешивания соединений полосы, характерные для ацетилсалициловой кислоты сглаживаются, а стеарата – увеличиваются. Рис. 1в демонстрирует поглощение РСО изучаемых соединений, математической суммы их спектров и спектров смеси в области 1700–1400 cm^{-1} . Спектр рас тертой смеси сильно отличается от математической суммы спектров РСО. После нагревания смеси изменения усиливаются. Интенсивность полос изменяется и в области частот 1000–700 cm^{-1} (рис. 1г).

Парацетамол (III) также образует активные смеси с кислотой лимонной (IV) и магния стеаратом. В спектрах их механической смеси наблюдается ряд смещений полос (рис. 2). В области 3500–3000 cm^{-1} (рис. 2б) сглаживание полос лимонной кислоты (3495 и 3287 cm^{-1}) в модельной смеси, их интенсивность восстанавливается после нагревания. В области 1750–1670 cm^{-1} в механической смеси полоса лимонной кислоты 1753 cm^{-1} проявлена, а ряд полос смещен (1742 к 1725 cm^{-1} и 1695 к 1690 cm^{-1}).

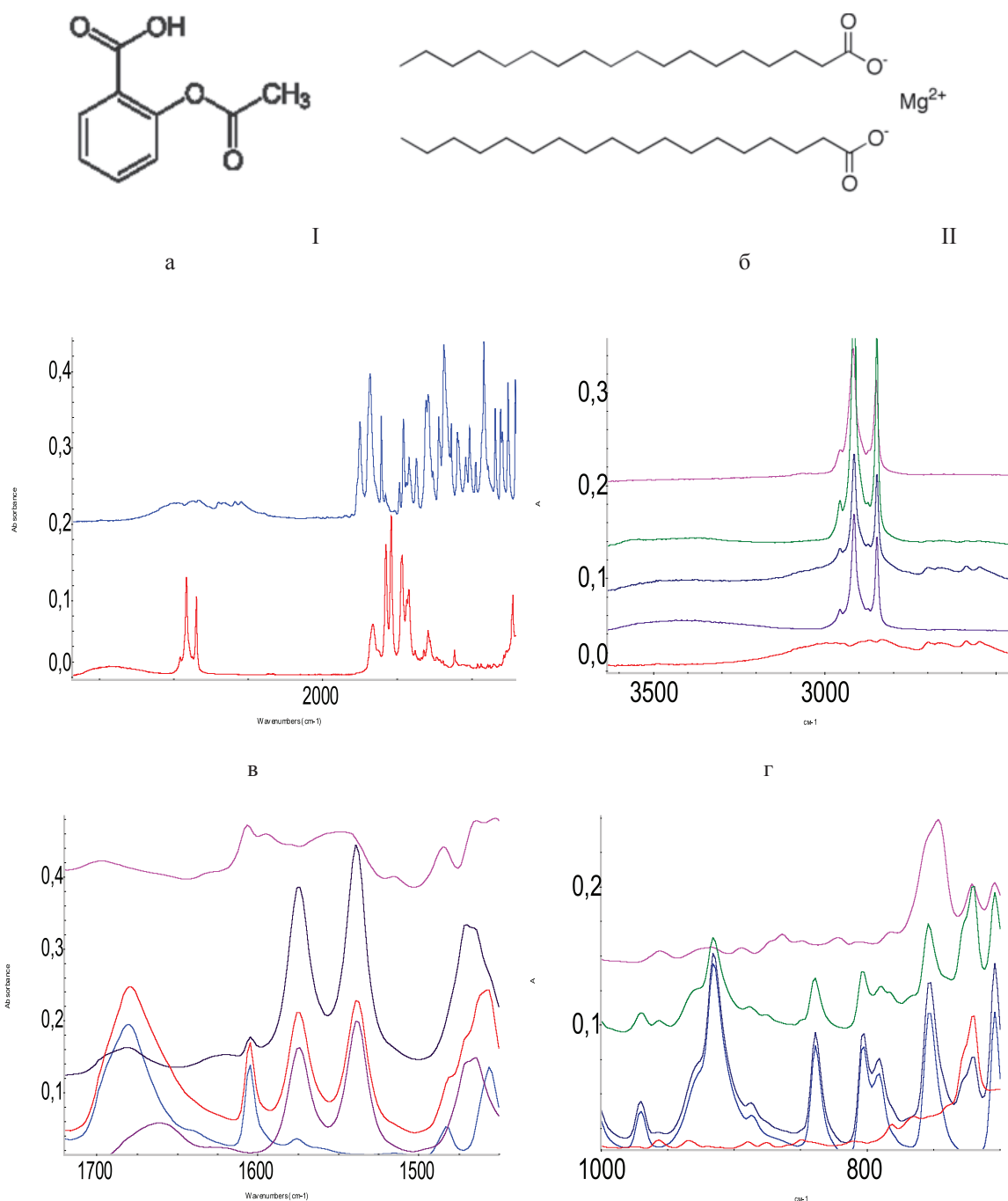


Рис. 1. ИК-Спектры РСО ацетилсалициловой кислоты I сверху и стеарата кальция II внизу – а, участки спектров в области характерных частот 2710–2650 б и 1800–1400 в см⁻¹.
Снизу – вверх: стеарат, ацетилсалициловая кислота, математическая сумма спектров, спектр модельной смеси, спектр смеси после нагревания

После нагревания спектр возвращается к исходному виду, однако наблюдаемые полосы расширены. В смеси сглажены широкая полоса лимонной кислоты с пиками 942 и 933, узкая слабая 817, широкая с пиками 780 и 770 см⁻¹, но они также восстанавливаются после нагревания (рис. 2, г). Изменения говорят о повышении гигроскопичности механической смеси, что влияет

на технологические параметры и может приводить к дальнейшим деструктивным процессам.

Таким образом, исследование стабильности компонентов в противовоспалительных препаратах, содержащих парацетамол, ацетилсалициловую кислоту, кофеин в качестве основных, а также фенилэфрин, дротаверин и другие соединения в качестве симптоматических, а крах-

мал, лимонную кислоту, тальк, стеараты кальция и магния и другие соединения в качестве вспомогательных веществ, показало возможность их взаимодействия между собой в механических смесях. Доказательством физико-химических

взаимодействий между компонентами в твердой лекарственной форме явились изменения положения и интенсивности полос ИК-спектров их смесей относительно математической суммы спектров стандартных образцов.

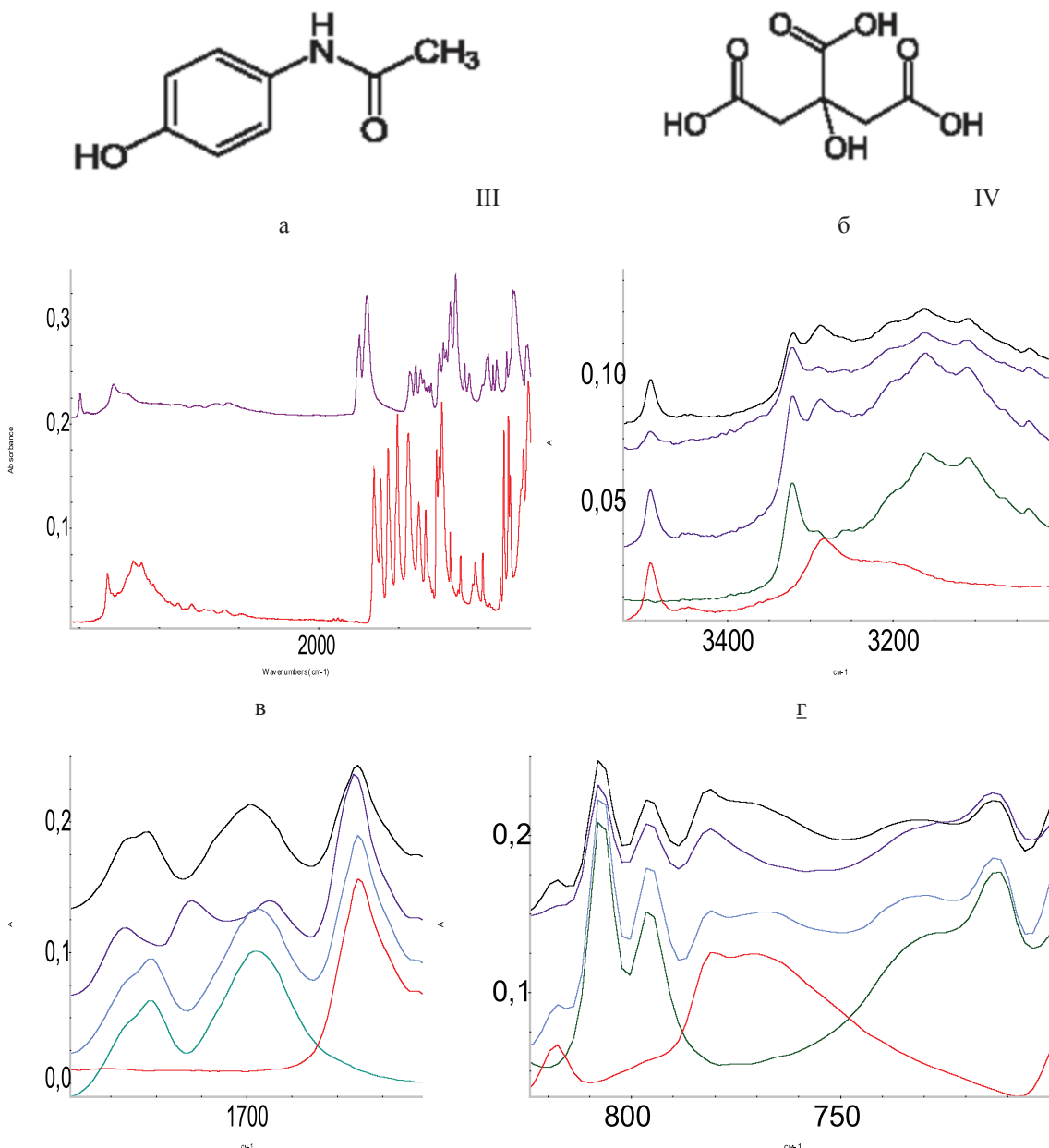


Рис. 2. ИК-спектры PCO (а) парацетамола III (внизу) и лимонной кислоты IV (вверху), участки спектров в области характерных частот 1760–1400 см^{-1} – (б) 1760–1690 см^{-1} (в) и 1000–700 см^{-1} (г).
Снизу – вверх: лимонная кислота, парацетамол, математическая сумма спектров, спектр модельной смеси, спектр смеси после нагревания

Среди лекарственных средств наиболее активна ацетилсалициловая кислота, также часто дают неустойчивые смеси фенирамин и фенилэфрин. Мало стабильны пары, содержащие лимонную кислоту и стеарат, а также производные

целлюлозы. Тальк также не является абсолютно индифферентным соединением. Дальнейшее изучение критичных пар, в том числе в составе лекарственных форм позволит формировать качество препаратов на этапе их разработки.

Таблица 2

Проявления изменений в ИК-спектрах парных модельных смесей лекарственных и вспомогательных веществ относительно математических сумм их спектров

Лекарственные и вспомогательные вещества /	ПВП,	Лимонная кислота	Тальк	Стеарат	Какао	Натрия кро-скармеллоза	ГПЦ (Клуцил)	Силиконовая эмульсия	Титана оксид	Натрия цитрат	Яблочная кислота	Частота отклонений
	Наличие отклонений в ИК-спектрах пар											
Парацетамол		+		+				+				0,25
Кофеина фосфат								+				0,09
Ацетилсалициловая кислота	+		+	+	+			+				0,45
Напроксен				+			+					0,18
Фенирамина малеат		+					+			+	+	0,36
Фенилэфрин		+							+		+	0,27
Дротаверин		+		+		+	+					0,36
Частота отклонений по изученным парам	0,14	0,57	0,14	0,57	0,14	0,14	0,42	0,42	0,14	0,14	0,28	

Примечание. + – выявлены изменения интенсивности и смещение частот.

Список литературы

1. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. В 2 т. / под ред. И.М. Перцева, И.А. Зупанца. – Харьков: УкраФа, 1999. – Т. 1–2.
 2. Анальгезирующее жаропонижающее средство и способ его получения / Голенцова Е.Н., Кузьмина И.В., патент на изобретение RU 2105547.
 3. Анальгезирующее жаропонижающее лекарственное средство и способ его получения Селезнев Л.Г., Калашников В.А., Софронов Г.А., Петровская Т.Н., Парфенова В.С., Потемкина Л.К., Калистратова Г.В., патент на изобретение RU 2034533.
 4. Голубицкий Г.Б., Будко Е.В., Басова Е.М., Иванов В.М. Взаимодействие гидрохлорида эфедрина с кроскармеллозой натрия и его учет при анализе эфедринсо-

держащих препаратов // Ж. аналит. химии. – 2008. – Т. 63. – № 2. – С. 179–183.
 5. Tit B., Fulas A., Bandurb G., Marianc E., Tit D. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – Vol. 56. – 2011. – P. 221–227.
 6. Взаимодействие между компонентам и таблеток «Пятикомпонентный препарат от простуды» / В.М. Иванов, Г.Б. Голубицкий, А.Л. Куликов, Т.Ю. Валюкевич, М.В. Покровский, Е.В. Будко // Вестн. МГУ. Серия 2: Химия. – 2007. – Т. 48. – № 3. – С. 178–181.
 7. Сравнительное фармакологическое и токсикологическое исследование препаратов «Пенталгин плюс» и «Пенталгин-Н» / М.В. Покровский, И.И. Бобынцев, М.В. Корокин, Е.А. Семочкина, Е.Ф. Прохода, В.В. Гуреев, Г.Б. Голубицкий // Человек и его здоровье. – 2007. – № 4. – С. 22–29.