

ИССЛЕДОВАНИЕ СОВМЕСТИМОСТИ ФЕНИРАМИНА МАЛЕАТА И НАПРОКСЕНА В ТВЕРДОЙ ФАЗЕ

Н. О. Ельцова¹, Е. В. Будко¹, Г. Б. Голубицкий², А. Л. Куликов²

¹ ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России

² ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

Поступила в редакцию 15.06.2014 г.

Аннотация. С применением физико-химических методов (ИК-спектроскопия, определение температуры плавления, ультраэффективная жидкостная хроматография) исследована модельная смесь фенирамина малеата и напроксена – лекарственных соединений, используемых в ряде препаратов противовоспалительного и противопростудного действия. Выявлены параметры, характеризующие снижение стабильности лекарственных веществ и позволяющие оценить условия и механизм их взаимодействия в твердой фазе. Показано образование ассоциата с участием трех компонентов – фенирамина, малеиновой кислоты и напроксена.

Ключевые слова: взаимодействие, лекарственные вещества, ИК-спектроскопия, УЭЖХ, фенирамина малеат, напроксен, температура плавления.

Abstract. Mixture (pheniramine maleat and naproxen – medicinal compounds being used in several anti-inflammatory and anti-tussive drugs) was investigated by physico-chemical methods (IR spectroscopy, determination of the melting point, ultra-efficient liquid chromatography). The decrease stability of drugs was identified, then conditions and mechanism of their interaction in the solid phase were discovered. Pheniramine, maleic acid and naproxen form the intermolecular associates.

Keywords: interactions, drugs, IR spectroscopy, UPLC, pheniramine maleat, naproxen, melting point.

Детальное исследование совместимости – важное условие обеспечения стабильности активных фармацевтических субстанций (АФС) и вспомогательных веществ (ВВ) и является трудоемким и дорогим процессом [1]. Для получения полной информации о межмолекулярных взаимодействиях АФС и ВВ проводятся комплексные исследования с применением различных методов, основанных на едином физико-химическом механизме или их комбинации.

Изучение литературы посвященной аналитическим методам, применяемым при исследовании стабильности и взаимодействия между компонентами, позволяет сделать вывод, что современные публикации наиболее часто посвящены ИК-спектроскопии, ВЭЖХ и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), а так же их комбинации с другими физико-химическими методами [2]. Метод ИК-спектроскопии широко используется для оценки взаимодействия пар веществ [3,4], однако информативность исследо-

вания повышается при его сочетании с ДСК [5]. Современные хроматографические методы анализа позволяют не только установить наличие взаимодействия веществ, но и идентифицировать продукты разложения. При этом используется сочетание методов ВЭЖХ с МС и ЯМР [6–9]. Комплексное применение оптических, хроматографических и термоаналитических методов в сочетании с воздействием стресс-факторов и (или) условиями «ускоренного старения» позволяет исследовать протекающие процессы и дать характеристику образующихся продуктов деструкции более эффективно, чем каждый из методов в отдельности. С другой стороны, выбранные методы могут быть применены для рутинного анализа, контроля качества сырья и фармацевтических препаратов.

В ряде случаев межмолекулярные взаимодействия приводят к положительным изменениям в фармацевтической системе: эвтектические смеси имеют лучшую растворимость [10], а сокристаллы – большую устойчивость [11]. Представление о структурных изменениях компонентов в смеси позволяет изменять скорость растворения АФИ в

© Ельцова Н. О., Будко Е. В., Голубицкий Г. Б., Куликов А. Л., 2014

средах организма и потенциально влиять на биодоступность. На основе знания механизма взаимодействия и деструкции компонентов можно сделать важные шаги в управлении качеством лекарственного препарата. Например, для предотвращения нежелательных процессов сокращают время смешивания и снижают температуру сушки, исключают взаимодействие компонентов путем изменения технологических параметров или компонентного состава.

Таким образом, целью настоящей работы является исследование процессов взаимодействия между компонентами в модельной смеси лекарственных соединений «фенирамина малеат – напроксен» с применением физико-химических методов (ИК-спектроскопия, определение температуры плавления, ультраэффективная жидкостная хроматография).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использовали АФС, соответствующие требованиям нормативной документации. Около 0,1 г каждого вещества взвешивали на весах Sartorius BP 210 S и растирали в течение 15 минут в агатовой ступке. Смеси подвергали «ускоренному старению» в сушильном шкафу VS 10 при температуре ниже температуры плавления обоих компонентов (100°C) в течение 8 часов. Температуру плавления индивидуальных субстанций и модельных смесей измеряли на приборе для определения температуры плавления ПТП(М). Спектры поглощения индивидуальных веществ и их смесей до и после нагревания в ИК-области получали на спектрометре ИК-Фурье «Avatar 360 FT-IR E.S.P» (Nicolet, США) с приставкой однократного НРВО Smart Performer (оптический кристалл ZnSe).

Хроматограммы растворов АФС, продуктов их разложения при воздействии стресс-условий, смесей веществ до и после нагревания регистрировали при помощи ультраэффективного жидкостного хроматографа Acquity H-Class с диодно-матричным детектором PDA еl с рабочим диапазоном длин волн 190÷800 нм (WATERS, США). Использовали колонку 50×2,1 мм Acquity VEN C18 (1,7 мкм). В качестве буферной составляющей подвижной фазы применяли 0,4% раствор $(C_2H_5)_3N$ (добавление CF_3COOH до pH 2,0), а содержание ацетонитрила изменяли от 5 до 90 об. % в течение 5 мин. Расход подвижной фазы составил 0,5 мл/мин, объем пробы 2 мкл. Детектирование вели при 263 нм.

Для выявления продуктов деструкции, изучаемые соединения подвергли нагреванию в 0,1М растворах HCl и NaOH, 3% растворе пероксида водорода. Полученные растворы хроматографировали при указанных условиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования методом ИК-спектроскопии. Исследование модельной системы «напроксен – фенирамина малеат», состоящее в изучении полученных нами ИК - спектров для чистых веществ и смесей этих компонентов различного состава позволяет обобщить наши представления о процессах, проходящих в этой системе. Наиболее контрастные спектральные характеристики смеси нами получены для соотношения компонентов 50 ÷ 50, что дает возможность считать исследование данной системы наиболее информативным при сопоставлении с ИК – спектрами чистых веществ.

Для объективизации результатов исследования процессов, протекающих в системе «напроксен – фенирамина малеат» 50 ÷ 50 проведено сопоставление ИК-спектров смеси с характеристиками АФС напроксена и фенирамина малеата. Для ИК – спектра напроксена (рис. 1А) в полном соответствии с его структурой присущи полосы ароматических циклов (около 1600, 1500, 1480 cm^{-1}), ароматического простого эфира (около 1260 cm^{-1}), а так же валентных, антисимметричных и симметричных колебаний связей C=O (в области 1700 - 1400 cm^{-1}), что является признаком кислотности данного соединения. Фенирамина малеат (рис. 1Б) представляет собой стабильное химическое соединение, основными компонентами которого являются фенирамин и малеиновая кислота. Сравнительный анализ индивидуальных ИК – спектров этих веществ и фенирамина малеата показывает, что к особенностям его ИК-спектральной кривой относится наличие полос характерных для связи O=C-OH***-N- (около 2500, 1900, 1700 cm^{-1}). Фенирамин является активным фактором, формирующим межмолекулярные взаимодействия, которые и приводят к ассоциированной структуре фенирамина малеата.

Благодаря использованию встроенного программного обеспечения Thermo Scientific Spectra нами проведено сопоставление экспериментальных спектров АФС с библиотеками спектральных данных, а также проведена их математическая обработка. Для доказательства возможности взаимодействия исходных

компонентов напроксена и фенирамина малеата выполнено моделирование их суммарного ИК – спектра и сопоставление его с экспериментально полученным спектром смеси. Отметим, что на экспериментальной кривой участки спектра, ответственные за взаимодействие $O=C-OH^{***}-N=$ (около 2500, 1900, 1700 cm^{-1}) (рис.2), проявлены с большей интенсивностью. Этот процесс усиливается с повышением температуры смеси. Сохранение и усиление полос 1900, 1700 cm^{-1} свидетельствует об активации группировок $-O-C=O$ и $-N=$ в составе образующейся единой структуры, что доказывает перераспределение межмолекулярных связей при введении третьего компонента (напроксена).

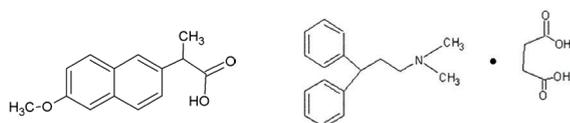


Рис. 1 Структурные формулы А. напроксена Б. фенирамина малеата

Расширение и увеличение интенсивности полосы 2000-1800 cm^{-1} фенирамина малеата подтверждает трансформацию связи $O=C-OH^{***}-N=$ в $O=C-O^{***}H-N=$. Весьма показательное изменение полос в области 1700 cm^{-1} . Математическая сумма максимумов напроксена (1724 и 1680) и фенирамина малеата (1700) не дает единый экстремум, но он мог бы образоваться в результате аддитивности полос поглощения на экспериментальной кривой. Однако увеличение ширины полосы говорит об активации связей

между карбоксилем и азотом, что доказывает формирование полосы 1712 cm^{-1} за счет процесса $O=C-O^{***}H-N=$.

Изменения, наблюдаемые в области 3300-2700 cm^{-1} демонстрируют перераспределение межмолекулярных водородных связей с увеличением значимости солевой составляющей $H-N=$. При этом характерная для напроксена полоса 3158 cm^{-1} полностью исчезает, а экстремумы азотсодержащих групп в области 2800-3000 усиливаются.

Характерные для равноценных $C=O$ связей в карбоксиле (1700 - 1400 cm^{-1}) напроксена частоты не смещены и наблюдается достаточно интенсивное поглощение, что предполагает устойчивость напроксена в депротонированной форме. С другой стороны, высвобождение малеиновой кислоты из связи с фенирамином должно было внести дополнительные полосы, однако ее кислотные частоты 1698 и 1352 cm^{-1} не проявлены. Характеристические частоты малеиновой кислоты в спектре фенирамина малеата сохраняют свое положение и интенсивность, что предполагает устойчивость основной структуры соединения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

На хроматограммах смеси после ее нагревания (рис. 3) обнаружены дополнительные продукты. При этом, соединение с теми же хроматографическими характеристиками ($t_{уд} \approx 3,06$ мин) образуется и в растворе напроксена при воздействии на него пероксида водорода (рис. 4).

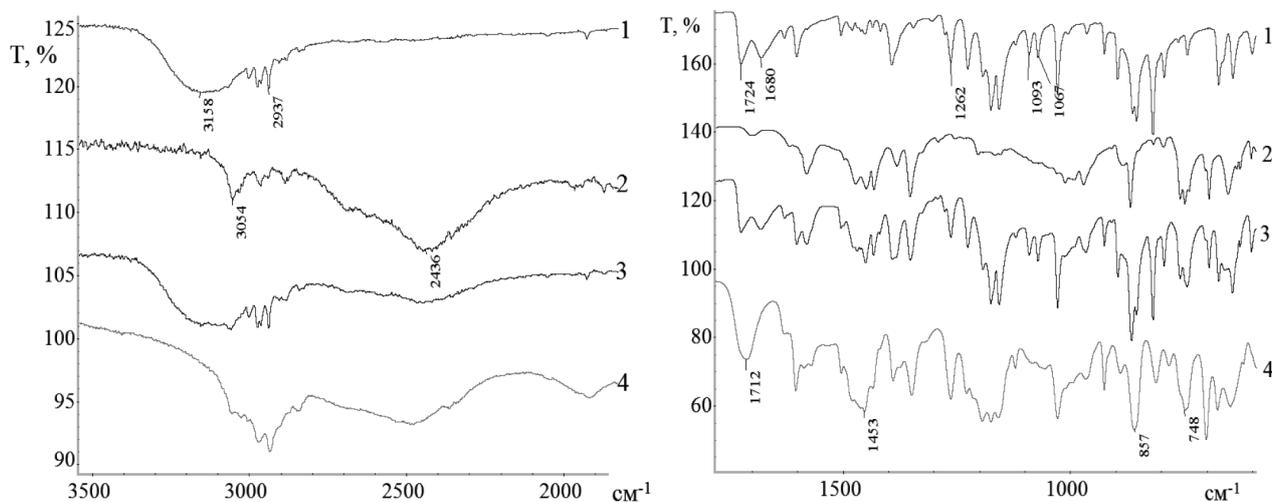


Рис. 2. ИК-спектр напроксена (1), фенирамина малеата (2), их математическая сумма (3) и экспериментальный ИК-спектр смеси (4)

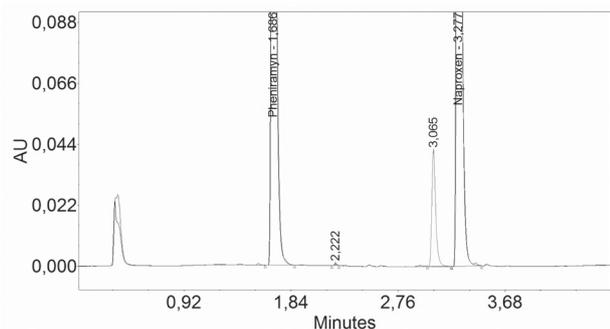


Рис.3. Наложение хроматограмм раствора смеси напроксена и фенирамина малеата до и после нагревания при 100°C.

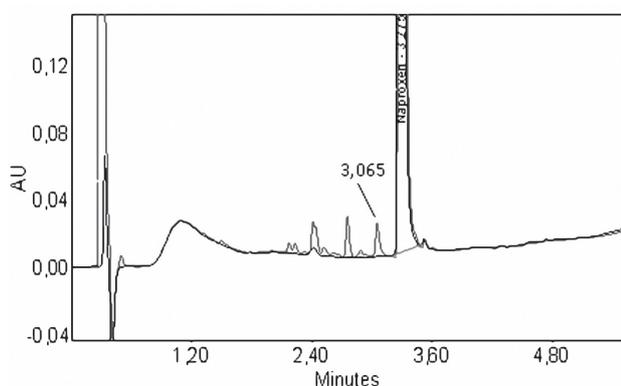


Рис. 4. Наложение хроматограмм растворов напроксена до и после воздействия 3% пероксида

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ ПЛАВЛЕНИЯ

Исследование кривых охлаждения в координатах $T(t)$ для субстанций и их смесей различного состава позволяет определить точки бифуркации, отражающие особенности течения процессов присущих данной системе. Систематизация полученных результатов исследования проводится с помощью построения диаграммы плавкости (рис. 5), которая позволяет провести сравнительный анализ возможного характера межкомпонентного взаимодействия.

Предварительное исследование исходных компонентов напроксена и фенирамина малеата показало, что для субстанции напроксена характерна кристаллизация при постоянной температуре, что предполагает равномерное течение процесса и формирование упорядоченной кристаллической структуры. Кривая охлаждения фенирамина малеата отражает существенную размытость точки кристаллизации, что говорит о связях между фенирамином и малеиновой кислотой по типу ассо-

циата. При охлаждении расплава фенирамина малеата образуются кристаллы, отличные по форме от исходных. Восстановление кристаллической структуры с измененными термодинамическими параметрами говорит о нековалентности связей между фенирамином и малеатом, а также о наличии нескольких термодинамически устойчивых вариантов межкомпонентной структуры, характеризующихся едиными физико-химическими свойствами.

Увеличение доли фенирамина малеата в смеси снижает температуру плавления. При соотношении 33,3÷66,6 смесь обладает свойствами эвтектики. Нами отмечено образование аморфного стекловидного продукта в системах, по составу близких к эвтектической точке, что согласуется с эффектом потери сыпучести, наблюдаемым при совместном истирании субстанций. Образование аморфной структуры подтверждает выводы спектроскопии о перераспределении межмолекулярных связей между напроксеном, фенирамином и малеиновой кислотой, что и приводит к образованию устойчивого межмолекулярного комплекса с участием трех компонентов. Форма кривой АФС наглядно демонстрирует протекание слабых межмолекулярных процессов: водородных, Ван-дер-Ваальсовых и др.

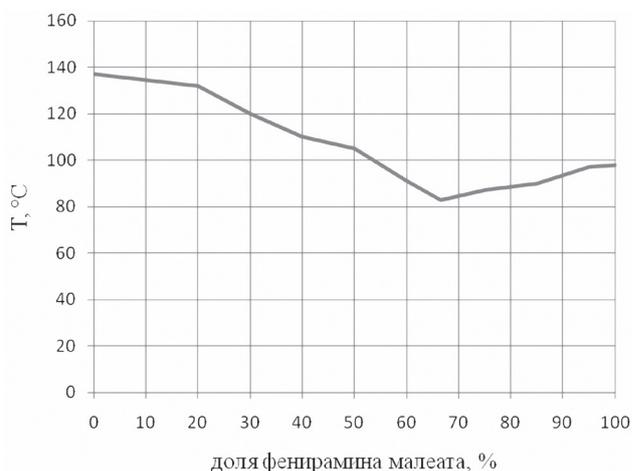


Рис. 5. Диаграмма плавкости системы «напроксен – фенирамина малеат»

ВЫВОДЫ

Являясь устойчивым сочетанием, фенирамина малеат и напроксен часто встречаются в составе современных лекарственных композиций противопростудного и противовоспалительного дей-

ствия. Недостаточная стабильность фенирамина малеата в препаратах предполагает актуальность изучения содержащих его смесей. Исследования методом ИК-спектроскопии позволили выявить неиндифферентность данных АФС относительно друг друга.

Исследование термохимических характеристик чистых АФС и их смесей подтверждает отсутствие химических процессов и наличие физико-химических взаимодействий, приводящих в условиях повышенных температуры и давления к образованию аморфных стекловидных масс. Результаты исследования позволили определить параметры снижения стабильности АФС, выявить порядок их взаимодействия в аморфной фазе, что применено при разработке технологии таблетированных форм для предотвращения межкомпонентного взаимодействия при высоком давлении и нагревании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Solid state compatibility studies with tablet excipients using non thermal methods /K. Liltorp [и др.] // *Pharm. Biomed. Anal.* — 2011. — V. 55, № 3. — P. 424–428.
2. Ельцова Н.О. Аналитические методы исследования стабильности фармацевтических композиций и совместимости их компонентов /Н.О.Ельцова, Г.Б.Голубицкий, Е.В.Будко // *Журн. аналит. химии* — 2014. — № 10. — С. 1011-1023.
3. Надточий М. А. Синтез и строение комплексов аскорбиновой кислоты с аминокислотами / М. А. Надточий, Т. А. Мелентьева // *Хим.-фарм. журнал.* — 2001. — №9. — С. 49–50.
4. Взаимодействие между компонентами таблеток «Пятикомпонентный препарат от простуды» / А. Л. Куликов [и др.] // *Вестн. Моск. университета. Сер. 2. Химия.* — 2007. — Т. 48, № 3. — С. 178–181.
5. Zhang G. Thermal analysis and FTIR spectral curve-fitting investigation of formation mechanism and stability of indomethacin-saccharin cocrystals via solid-state grinding process / G. Zhang, H. Lin, S.Lin // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 2012. — V.66. — P. 162.
6. Drug-excipient compatibility testing—identification and characterization of degradation products of phenylephrine in several pharmaceutical formulations against the common cold. / M. Dousa [и др.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 2011. — V.55, N.5. — P. 949–956.
7. Identification of new impurities of enalapril maleate on oxidation in the presence of magnesium monoperoxyphthalat/ R. Topori [и др.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 2010. — V. 52, №2. — P. 294–299.
8. Гильдеева Г.Н. Изучение качества кристаллических субстанций верапамила с использованием ИК-спектроскопии и термоанализа / Г.Н. Гильдеева, В.В. Чистяков, Е.Ю. Демченкова // *Хим.-фарм. журнал.* — 2010. — № 1. — С. 43 – 45.
9. Identification and characterization of major degradation products of risperidone in bulk drug and pharmaceutical dosage forms /R. S. Tomar [и др.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 2004. — V.36, N. 1. — P. 231–235.
10. Ткаченко М. Л., Физико-химические исследования твердых смесей кофеина и парацетамола / М. Л. Ткаченко, Л. Е. Жнякина, А. С. Космынин // *Хим.-фарм. журнал.* — 2003. — № 8. — С. 34–36.
11. Compatibility studies between mannitol and omeprazole sodium isomers/ S. Agatonovic-Kustrina [и др.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 2008. — V. 48. — P. 356–360.

Ельцова Наталья Олеговна — аспирант кафедры общей и биоорганической химии Курского государственного медицинского университета, Курск; e-mail: eltsova-n@mail.ru

Будко Елена Вячеславовна — доктор фармацевтических наук, проф., заведующая кафедрой общей и биоорганической химии Курского государственного медицинского университета, Курск; e-mail: budko.e@list.ru.

Eltsova Natalia O. — post-graduate student of Department of General and Bioorganic Chemistry, Kursk State Medical University, Kursk; e-mail: eltsova-n@mail.ru

Budko Elena V. — Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Kursk State Medical University, Kursk; e-mail: budko.e@list.ru

Голубицкий Григорий Борисович — доктор химических наук, начальник ОНТ ОАО Фармстандарт-Лексредства, Курск; e-mail: iirogirg@narod.ru

Куликов Александр Леонидович — ведущий химик лаборатории физико-химических методов анализа отдела новых технологий ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Курск; e-mail: alex-3031@yandex.ru.

Golubitckiy Grigoriy B. — Doctor of Chemical Sciences, Head of the New Technologies Department, JSC “Pharmstandard-Leksredstva”, Kursk; e-mail: iirogirg@narod.ru

Kulikov Alexander L. — leading chemist of the New Technologies Department, JSC “Pharmstandard-Leksredstva”, Kursk; e-mail: alex-3031@yandex.ru