

Омельченко И.О.¹, Ярных Т.Г.², Янчук И.Б.¹, Борщевский Г.И.¹, Борщевская М.И.¹

¹ ЧАО «Фармак», Киев, Украина

² Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Omelchenko I.¹, Yarnyh T.², Yanchuk I.¹, Borshevskiy G.¹, Borschevskaya M.¹

¹ JSC Farmak, Kiev, Ukraine

² National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

Особенности термической деструкции альфа-бромизовалериановой кислоты в комплексах включения с β -циклодекстрином

Features of thermal degradation of inclusion complex of alpha-bromizovalerianic acid with β -cyclodextrin

Резюме

Одним из наиболее перспективных путей изменения физико-химических свойств активных фармацевтических ингредиентов является их инкапсулирование на молекулярном уровне с использованием циклодекстринов. Это позволяет создать препараты с заданной активностью и регулируемым высвобождением в организме. В работе исследована термическая деструкция комплексов включения альфа-бромизовалериановой кислоты и β -циклодекстрина. Доказано, что термическая деструкция комплексов включения и механических смесей компонентов проходит по различным механизмам. Показано, как полученные данные термостабильности можно применять при идентификации комплекса и оценке комплексообразования, а также при разработке технологии получения лекарственных препаратов на основе комплекса включения альфа-бромизовалериановой кислоты и β -циклодекстрина.

Ключевые слова: этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты, β -циклодекстрин, комплексообразование, термические методы анализа.

Abstract

One of the most promising ways of changing the physico-chemical properties of the active pharmaceutical ingredients is their encapsulation on a molecular level with the use of cyclodextrins. This allows you to create drugs with the reference active, and control of the release in the body. We have investigated the thermal degradation of inclusion complexes of alpha-bromizovalerianic acid and β -cyclodextrin. It is proved that the thermal destruction of the inclusion complexes and mechanical mixtures of components going by different mechanisms. It shows how the obtained data of thermal stability may use in the identification and evaluation of complex, as well as the development of technology for production of drugs based on the inclusion complex of alpha-bromizovalerianic acid and β -cyclodextrin.

Keywords: Ethyl 2-bromovalerate, β - cyclodextrin, complex formation, thermal analysis.

■ ВВЕДЕНИЕ

Этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты – давно известный и широко применяемый в медицинской практике активный фармацевтический ингредиент природного происхождения. Имеет успокаивающее, спазмолитическое действие, обусловленное снижением рефлекторной возбудимости в центральных отделах нервной системы и усилением процессов торможения в нейронах коры и подкорных структурах головного мозга, а также снижением активности центральных сосудистых центров и местным прямым спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру. Может применяться как антисептическое средство: при наружном применении обладает антимикробным действием, при системном применении обладает способностью вызывать анальгезию и общую анестезию [1–3]. Перечисленные свойства обуславливают большой интерес ученых и врачей к этому соединению. При нормальных условиях этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты является жидкостью, что существенно затрудняет разработку лекарственных препаратов на его основе в твердых лекарственных формах, необходимо перевести вещество в другое агрегатное состояние без потерь биологической активности и биодоступности.

Современный ритм жизни делает лекарственные препараты в твердой форме наиболее удобными и предпочтительными для пациента благодаря удобству применения, хранения и транспортировки пациентом.

Для решения этой задачи широко применяется инкапсулирование на молекулярном уровне как эффективный способ повышения биологической активности и доступности натуральных или биологически модифицированных соединений [4–8]. Из всего спектра матриц инкапсуляции циклодекстрины и липосомы наиболее применимы в фармацевтической и пищевой промышленности [9]. Циклодекстрины – это природные олигосахариды, получаемые ферментативным путем из крахмала, применяются α -, β - и γ -циклодекстрины, которые имеют 6, 7 и 8 глюкопиранозных звеньев соответственно. Благодаря специфичному строению молекулы (усеченный конус с гидроксильными группами снаружи и гидрофобной внутренней полостью) циклодекстрины подходят для получения порошкообразных комплексов включения типа «хозяин-гость» с гидрофобными молекулами, подходящими по размерам полости. Полученные комплексы лучше растворяются в воде, что повышает биодоступность веществ, а также защищают молекулу-«гостя» от воздействия воздуха, света и влажности и позволяют создавать твердые формы лекарственных препаратов с контролируемым высвобождением действующего вещества [4].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

При помощи термических методов анализа исследовать термическую деструкцию комплекса « β -циклодекстрин – этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты» в соотношении компонентов 1:1 и эквимолярной смеси β -циклодекстрина и этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты. Показать, как полученные данные возможно применить при идентификации комплекса, оценке полноты комплексообразования и возможность их применения в разработке технологии получения супрамолекулярного комплекса β -циклодекстрина и этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы: β -циклодекстрин фирмы "ISP" GmbH и этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты фирмы "Frey+Lau" GmbH использовались без дополнительной очистки.

Методика получения комплекса включения « β -циклодекстрин – этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты»: для получения комплекса включения « β -ЦД – α -БИК» была использована методика, описанная в работе [10]. Для получения механической смеси β -ЦД и α -БИК брали в мольном соотношении 1:1, смачивали небольшим количеством дистиллированной воды и растирали в агатовой ступке на протяжении 4 часов, затем выдерживали в сушильном шкафу при температуре 60 ± 5 °C на протяжении 3 часов, полученную смесь хранили в эксикаторе.

Термический анализ

Термогравиметрический анализ проводили на термогравиметрическом анализаторе TGA Q500, производства TA Instruments, США. Образцы термически разлагались в открытом платиновом тигле в атмосфере сухого азота, нагрев проводили от 25 до 600 °C при скорости нагрева 20 °C/мин, навеска образца составляла 30 мг. Калориметрический анализ проводили на дифференциальном сканирующем калориметре Q2000 производства TA Instruments, США. Образцы нагревали в герметично закрытом алюминиевом тигле в атмосфере сухого азота в диапазоне от 25 до 250 °C со скоростью нагрева 10 °C/мин, навеска образца составляла 5–8 мг.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Процесс деструкции β -циклодекстрина, комплекса « β -циклодекстрин – этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты» и механической смеси β -циклодекстрина и этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты приведен на рис. 1.

Процесс деструкции всех трех образцов проходит в два этапа, это отражается на дериватограмме двумя пиками. Первый низкотемпературный эндозффект в диапазоне 20–160 °C с максимумом около 52 °C для комплекса « β -циклодекстрин – этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты» и около 71 °C для β -циклодекстрина и механической смеси β -циклодекстрина и этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты соответствует десорбции воды. Различие температуры максимумов для комплекса и чистого β -циклодекстрина с механической смесью объясняется тем, что циклодекстрин без включенной молекулы вмещает 9 молекул воды, которые вытесняются при комплексообразовании с молекулой этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты. На дериватограмме видно, как с комплекса « β -циклодекстрин – этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты» уходит только вода, сорбированная на поверхности, потому падение массы меньше и максимум смещен в более низкотемпературную область, а в случае чистого β -циклодекстрина и механической смеси β -циклодекстрина и этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты уходит как влага с поверхности, так и та, что находится в полости циклодекстрина, потому падение массы больше, этот процесс проходит дольше, и максимум смещен в более высокотемпературную область. Второй высокотемператур-

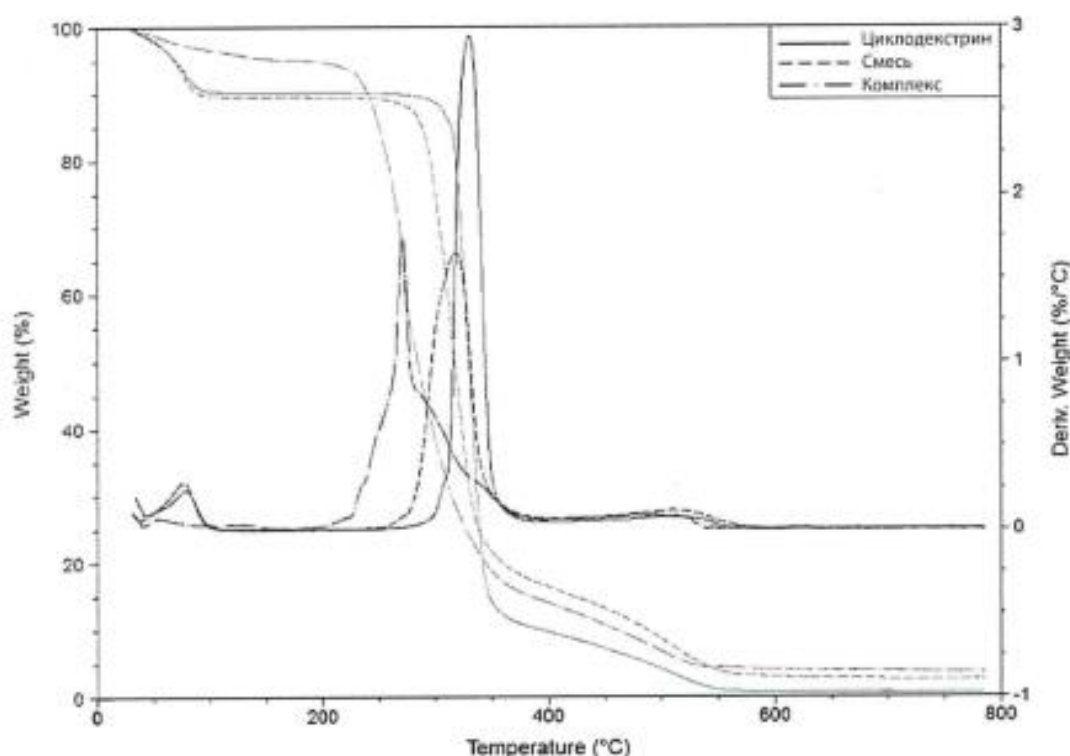


Рис. 1. Дериватограммы β -циклодекстрина, комплекса « β -циклодекстрин – этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты» и механической смеси β -циклодекстрина и этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты

ный эндоэффект в диапазоне 200–405 °С с максимумом при 260 °С для комплекса « β -циклодекстрин – этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты», при 320 °С для механической смеси β -циклодекстрина и этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты и при 350 °С для β -циклодекстрина. В этом диапазоне происходит деструкция, что приводит к разрушению гидроксильных групп и глюкопиранозных звеньев циклического олигосахарида. Разница температур максимумов объясняется тем, что в комплексе включения « β -циклодекстрин – этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты» связь образуется за счет относительно слабых Ван-дер-Ваальсовых сил, которые быстрее всех разрушаются при повышении температуры, в то время как сама молекула β -циклодекстрина начинает разрушаться при более высоких температурах. Также на это указывает форма пика потери массы комплекса « β -циклодекстрин – этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты», он имеет широкие несимметричные плечи, что говорит о сложном механизме разрушения комплекса, сначала разрушается сам комплекс, а потом уже молекулы β -циклодекстрина и этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты. Пики механической смеси β -циклодекстрина и этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты и чистого β -циклодекстрина имеют симметричные плечи, что говорит о механизме дегградации, отличном от механизма дегградации для комплекса включения.

Термогравиметрические кривые β -циклодекстрина, комплекса « β -циклодекстрин – этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты» и механической смеси β -циклодекстрина и этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты приведены на рис. 2.

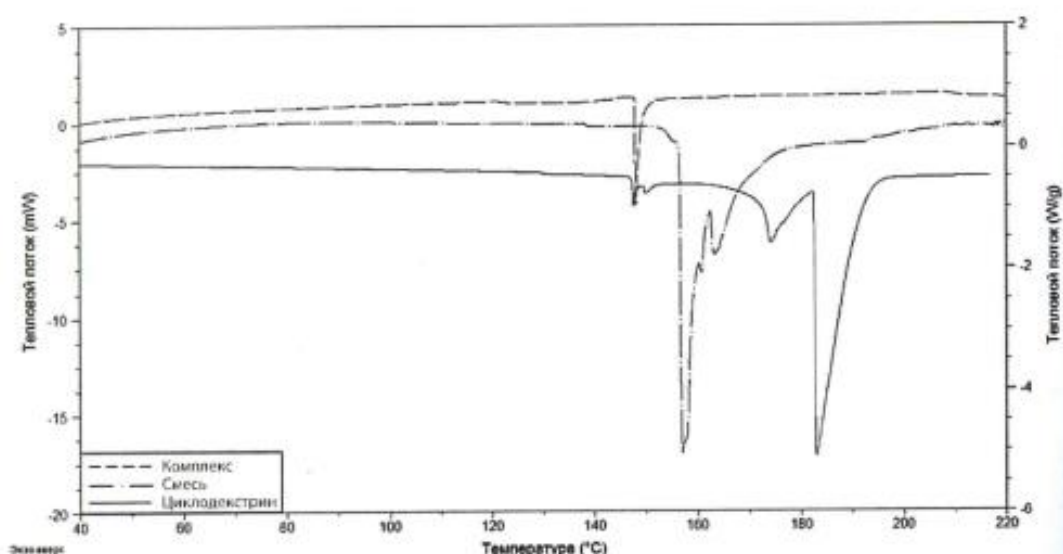


Рис. 2. Термогравиметрические кривые β -циклодекстрина, комплекса « β -циклодекстрин – этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты» и механической смеси β -циклодекстрина и этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты

Видно, что процесс плавления для всех трех образцов происходит по разному механизму, о чем говорят разные профили термических кривых. Это позволяет однозначно различить образцы друг от друга, что очень полезно при идентификации. Также из термических кривых следует, что все образцы стабильны при температурах ниже 140 °С.

■ ВЫВОДЫ

1. Методами термического анализа исследована деструкция β -циклодекстрина, комплекса « β -циклодекстрин – этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты» и механической смеси β -ЦД и α -БИК.
2. Показано, что при помощи термогравиметрического анализа возможна идентификация образования комплексов включения по температуре деструкции образца. Так, супрамолекулярный комплекс « β -циклодекстрин – этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты» разлагается при 260 °С, а механическая смесь компонентов – при 320 °С, что видно на представленных дериватограммах.
3. Показано, что при помощи метода дифференциальной сканирующей калориметрии возможно определять критические температуры для комплексов. Полученные данные используются при разработке температурного режима в технологии получения комплексов включения.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Marsov N., Shkrobot'ko P., Belaj I. (2008) Izuchenie vliyaniya e'kstraktov valeriany, cherniki i ih smesi na biohimicheskie pokazateli krysa na fone immobilizacionnogo stressa [Study of the effect of valerian extract, bilberry and their mixtures on the biochemical parameters of rats on the background of immobilization stress]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, vol. 4, pp. 53–57.

2. Fursa N., Grigor'eva E., Solennikova S. (eds.) (2005) Valerianoterapiya psihonevrologicheskikh rasstrojstv [Valerian therapy of neuropsychiatric disorders]. Tomsk: Pechatnaya manufaktura. (in Russian).
3. Fursa N., Shkrobot'ko P., Marsov N. (2006) Izuchenie nejrotropnoj i adaptogennoj aktivnosti e'kstraktov valeriany, cherniki i ih smesi [Studying of neurotropic and adaptogenic activity of extracts of valerian, bilberry, and their mixtures]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, vol. 4, pp. 102–106.
4. Challa R., Ahuja A., Ali J., Khar R.K. (2005) Cyclodextrins in drug delivery: an updated review. *AAPS PharmSciTech*, vol. 6, p. 329.
5. Hamilton L.M., Kelly C.T., Fogarty W.M. (2000) Cyclodextrins and their interactions with amylyolytic enzymes. *Enzyme and Microbial Technology*, vol. 26, pp. 561–567.
6. Ebrahim S., Peyman G. A., Lee P.J. (2005) Applications of liposomes in ophthalmology. *Survey of Ophthalmology*, vol. 50, p. 167.
7. Hädärugä D.I., Hädärugä N.G., Merkh G., Isengard H. (2010) Water content of fatty acid/cyclodextrin nanoparticles. *Journal of Agroalimnt Process and Technology*, vol. 16, pp. 230–235.
8. Pinzaru I.A., Hädärugä D.I., Hädärugä N.G. (eds.) (2011) Hepatoprotective flavonoid bioconjugate/ β -cyclodextrin nanoparticles: dsc-molecular modeling correlation. *Journal of Nanomaterials and Biostructures*, vol. 6, pp. 1605–1617.
9. Hergert L.A., Escandar G.M. (2003) Spectro-fluorimetric study of the β -cyclodextrin-ibuprofen complex and determination of ibuprofen in pharmaceutical preparations and serum. *Talanta*, vol. 60, pp. 235–246.

Поступила / Received: 17.02.2016
Контакты / Contacts: omelchenko_i@ukr.net