

Рекомендована д.ф.н., професором Д.І.Дмитрієвським

УДК 615.212:615.276:615.453: 54.061

ТЕРМІЧНИЙ І РЕНТГЕНОФАЗОВИЙ АНАЛІЗ ПРОДУКТІВ ВЗАЄМОДІЇ НАТРІЮ ДИКЛОФЕНАКУ І ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ

А.А.Січкач

Національний фармацевтичний університет

За допомогою термічного і рентгенофазового аналізу проведено дослідження продуктів хімічного перетворення натрію диклофенаку і глюкозаміну гідрохлориду при їх сумісній присутності. Механічні суміші субстанцій вивчалися до і після технологічних операцій зволоження і висушування. Доведено, що одна лікарська речовина впливає на іншу. Показано утворення декількох продуктів реакції в процесі хімічної взаємодії натрію диклофенаку і глюкозаміну гідрохлориду, одним з яких є натрію хлорид. Встановлено, що при виготовленні таблеток на основі композиції досліджуваних речовин потрібно застосовувати такі технологічні прийоми, які попереджують контакт лікарських субстанцій.

Створення вітчизняних лікарських препаратів для терапії ревматоїдного артриту, деструктивних запальних захворювань (артрозів) і травм опорно-рухового апарату і м'яких тканин є актуальною задачею фармацевтичної галузі. До засобів першої лінії в лікуванні запального і больового синдромів при цих захворюваннях відноситься натрію диклофенак, застосування якого, однак, супроводжується рядом побічних ефектів [3, 5, 14]. У НФаУ на кафедрі клінічної фармакології з фармацевтичною опікою під керівництвом проф. Зупанця І.А. була доведена потенціуюча дія хондропротекторного препарату глюкозаміну гідрохлориду на протизапальні властивості натрію диклофенаку, що дозволяє знизити його ефективну дозу при збереженні високого рівня активності і зменшити токсичність [2, 4].

При розробці складу і технології лікарського препарату на основі натрію диклофенаку і глюкозаміну гідрохлориду у формі таблеток було встановлено, що при спільному тривалому зберіганні цих лікарських субстанцій відбувається потемніння суміші. Зволоження і підвищення температури, які можуть застосовуватися в технології виробництва таблеток, прискорюють цей процес.

Метою наших досліджень було вивчення можливих продуктів хімічного перетворення натрію

диклофенаку і глюкозаміну гідрохлориду при їх сумісній присутності за допомогою термічного і рентгенофазового аналізу для подальшого вибору допоміжних речовин і технологічної схеми отримання стабільної твердої лікарської форми.

За даними літератури термічні методи аналізу дозволяють досліджувати як чистоту індивідуальних речовин, так і склад багатокomпонентних сумішей, тому що кожна речовина має характерне термічне поведіння, яке залежить від хімічної будови речовини. При проведенні дериватографічного аналізу у випадку, якщо компоненти системи утворюють один з одним хімічні сполуки, це приводить до зміни характеру кривих, появи екзоэффектів або зникання ефектів, властивих окремим речовинам [6, 9].

Для вивчення взаємодії кристалічних речовин у порошкових сумішах застосовується рентгенофазовий аналіз (метод порошку). Дифракційна картина суміші речовин є сумою дифрактограм кожної кристалічної фази. Поява нових піків на дифрактограмах може свідчити про утворення іншого продукту [12].

Матеріали та методи

У дослідженнях використовували субстанції натрію диклофенаку (натрію 2-[(2,6-дихлорфеніл)аміно]-феніл]ацетат), глюкозаміну гідрохлориду (2-дезоксид-2-аміно-D(+)-глюкози гідрохлорид) фармакопейної чистоти [1, 13] і їхню механічну суміш у співвідношенні 1:1 (зразок №1).

Суміш натрію диклофенаку і глюкозаміну гідрохлориду (1:1) зволожували водою очищеною і витримували в термостаті при температурі 60°C впродовж 2 год у відкритій склянці (зразок №2). Така ж суміш знаходилася за подібних умов у закритому флаконі, далі її витримували впродовж 1 міс при кімнатній температурі. До утвореної темнозабарвленої суміші додавали воду очищену, після чого фільтрували з отриманням білого кристалічного порошку (зразок №3) і темнозабарвленого фільтрату, який висушували (зразок №4).

Процеси термічного поведіння натрію диклофенаку, глюкозаміну гідрохлориду і зразків №1-3

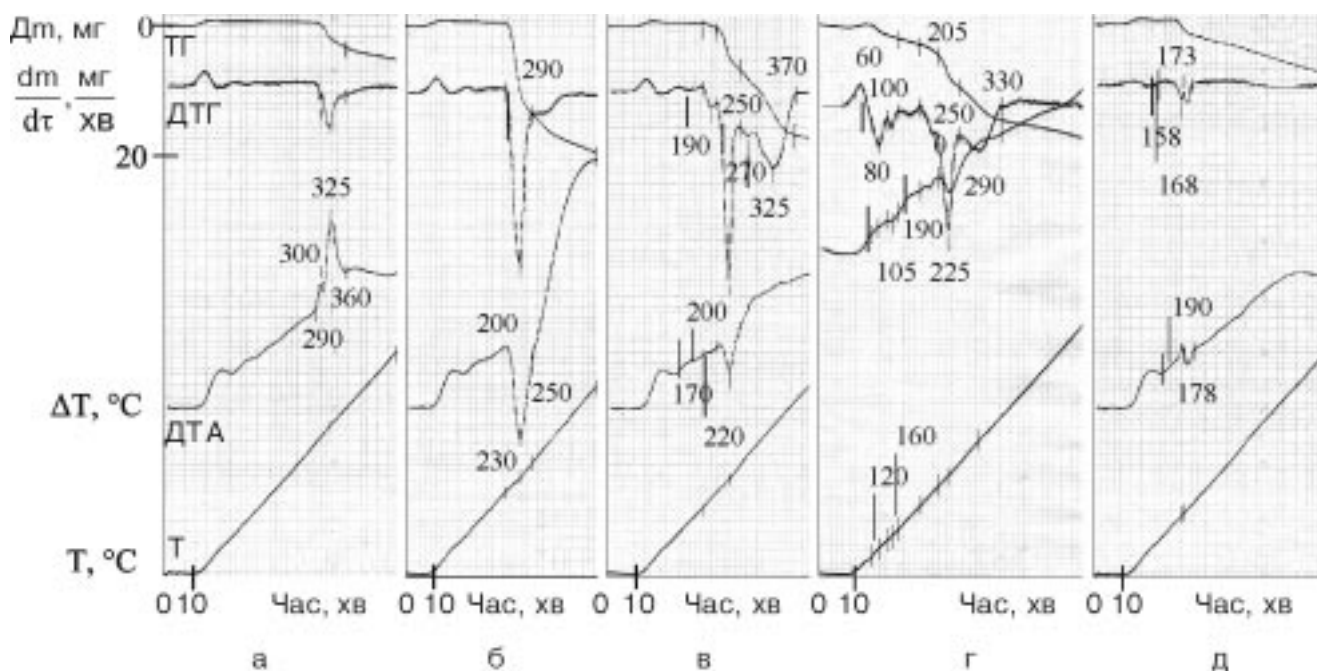


Рис. 1. Криві ТГ, ДТГ і ДТА: а — натрію диклофенаку; б — глюкозаміну гідрохлориду; в — зразка № 1; г — зразка №2; д — зразка №3.

досліджувалися на дериватографі Q-1000 із самописцем фірми "МОМ" (Угорщина) методами динамічної термогравіметрії (ТГА), диференціального термічного аналізу (ДТА) і диференціальної термогравіметрії (ДТГ) в інтервалі температур 18-450°C. Наважка порошоків складала 35±5 мг. Нагрівання проводили на повітрі зі швидкістю близько 10°C/хв у платиновому тиглі. Еталоном служив порошок Al₂O₃. Чутливість зйомки складала: для кривої ТГА — 0,377 мг/мм; ДТА — 1 мкВ/мм; ДТГ — 2 мкВ/мм; для температури (Т) — 4°C/мм. Швидкість руху паперу — 5 мм/хв. Для дифрактометричних досліджень із застосуванням методу порошку був використаний дифрактометр загального призначення ДРОН-3 (прискорююча напруга на трубці $v=17$ кВ, струм $I=12$ мА) з мідним монохроматичним випромінюванням (CuK α $\lambda=1,54$ Å), яке відфільтровувалось Ni-фольгою. Швидкість руху лічильника складала 1020/хв.

Результати та їх обговорення

Отримані дані за допомогою термічних методів аналізу показують, що для зразка субстанції натрію диклофенаку характерною є термоокиснювальна деструкція, у результаті якої відбувається руйнування молекул з відщепленням невеликої кількості легколетких продуктів спочатку при 300°C, а потім при 325°C (рис. 1а). Обидва процеси характеризуються невеликими втратами маси, які при максимальній температурі процесу складають близько 9%.

З рис. 1б видно, що процес розкладання глюкозаміну гідрохлориду починається при температурі близько 200°C і перебігає з відносно високою швидкістю до температури 250°C. Після цього проходить екзотермічний процес вигорання зраз-

ка. В інтервалі температур 200-250°C відбувається плавлення зразка.

Термоаналітичні криві, отримані при аналізі механічної суміші двох фаз (глюкозаміну гідрохлориду і натрію диклофенаку, зразок №1), відрізняються тим, що для субстанції глюкозаміну гідрохлориду характерний додатковий слабкий ендоефект із максимумом при 190°C (рис. 1в). При цьому спостерігаються невеликі втрати маси за рахунок виділення летких продуктів близько 1,4%. Крім того, спостерігаються незначний зсув температури плавлення глюкозаміну гідрохлориду в бік менших температур. Два чітких екзотермічних ефекти, характерних для зразка натрію диклофенаку, не спостерігаються. Це пов'язано, очевидно, з відносно великим ефектом вигорання глюкозаміну гідрохлориду.

На диференціальній кривій нагрівання (ДТА) зразка №2 (рис. 1г) в порівнянні зі зразком №1 реєструються додаткові ендотермічні ефекти в інтервалі температур 60-100 і 100-120°C (втрата в масі відповідно 4,86% і 1,82%), які можна віднести до видалення вільної і сорбційної вологи з речовин.

Як видно з рис. 1д, зразок №3 характеризується двома процесами розкладання, які відсутні у натрію диклофенаку і глюкозаміну гідрохлориду: перший — екзотермічний процес вигорання продукту хімічного перетворення цих лікарських речовин з максимумом при 168°C, другий — процес плавлення з розкладанням іншого продукту перетворення в інтервалі температур 173-190°C з максимумом при 178°C.

Нами також був проведений якісний рентгенофазовий аналіз взаємодії натрію диклофенаку і глюкозаміну гідрохлориду. На рис. 2 а, б представ-

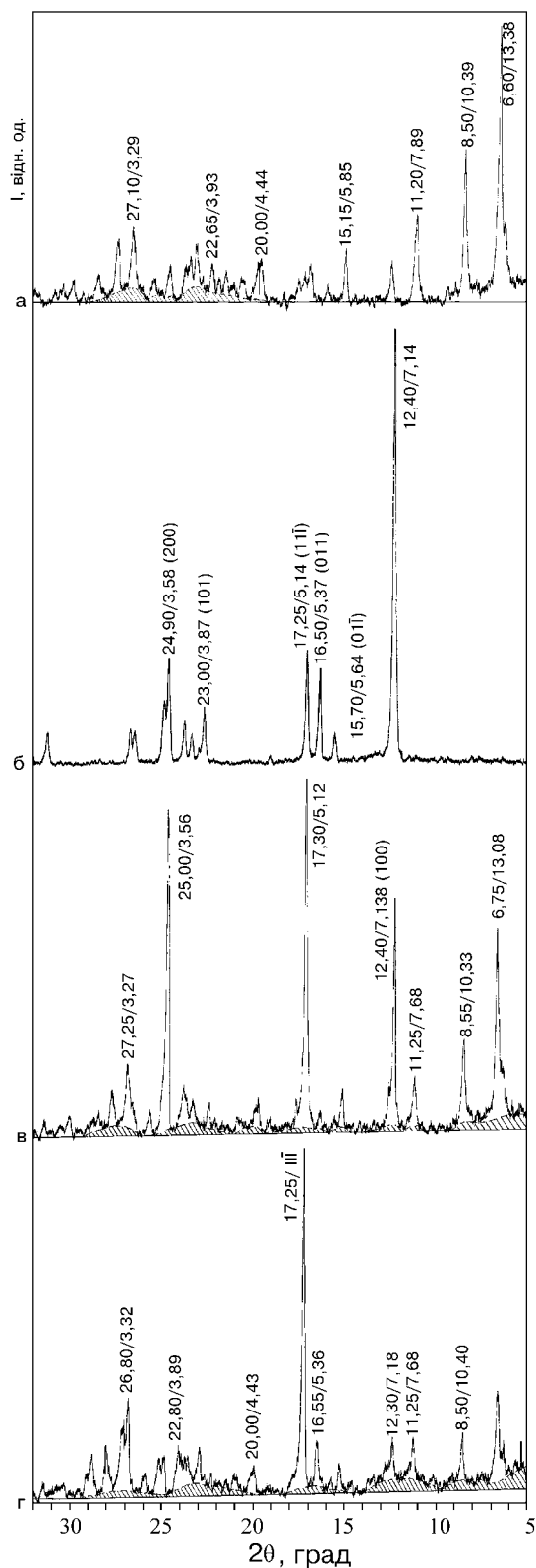


Рис. 2. Дифрактограми: а — натрію диклофенаку; б — глюкозаміну гідрохлориду; в — зразка № 1; г — зразка №1 після нагрівання до 50°C (на дифрактограмах вказані міжплощинні кути 2θ , град / міжплощинні відстані d , Å).

лені дифракційні картини, отримані від двох лікарських субстанцій. Дифрактограми характеризуються чіткими, інтенсивними відбиттями, типовими для дрібнокристалічних речовин. При цьому, як виходить з порівняльного аналізу, кристали глюкозаміну гідрохлориду відрізняються більш високим ступенем структурної досконалості — практично відсутнє дифузне розсіювання, що обумовлено розупорядкуванням структури. Аморфна частина на рисунках заштрихована. Дифракційні спектри (міжплощинні відстані d , Å і відносні інтенсивності дифракційних максимумів) глюкозаміну гідрохлориду порівнювалися з еталонними за картотекою ASTM (Американське товариство з випробування матеріалів), а дифрактограми натрію диклофенаку — з даними літератури [6, 8, 10, 11].

Відмінною особливістю дифракційних картин від кристалів глюкозаміну гідрохлориду є сильна залежність інтенсивності дифракційних відбиттів від часу перебування на повітрі або у вакуумі ($7 \div 8 \cdot 10^{-2}$ мм рт. ст.). Однак у всіх випадках дифракційний максимум з $d=7,14$ Å залишався 100%. Для зразків з натрію диклофенаком така залежність практично відсутня. Однією з можливих причин ефекту, що спостерігається для глюкозаміну гідрохлориду, може бути сорбована вода, яка впливає на орієнтацію молекул глюкозаміну гідрохлориду відносно осей елементарної комірки. Причому активована сорбція молекул води при цьому може бути викликана появою різного типу активних центрів на поверхні кристалів під дією рентгенівських променів.

На рис. 2 в представлена дифракційна картина, отримана від зразка №1, на якій видні деякі зміни в дифракційних картинах. Для кристалів фази натрію диклофенаку інтенсивність і положення дифракційних ліній залишаються практично незмінними, що свідчить про збереження порядку в структурі кристалів порошку натрію диклофенаку. Суттєві зміни спостерігаються в дифракційній картині, отриманій від кристалів глюкозаміну. Інтенсивні зміни при цьому фіксуються у площинах типу $\{011\}$, $\{102\}$, $\{002\}$, $\{01\bar{1}\}$, $\{200\}$, у яких найбільш імовірно перебігають процеси розупорядкування структури в кристалічних областях.

Нагрівання зразка №1 до 50°C зі швидкістю 1,25 град/хв також призводить до процесів розупорядкування, які проявляються не тільки у зниженні інтенсивності дифракційних піків обох фаз, але і у збільшенні дифузійного фону (рис. 2г). При цьому нагрівання зменшує тільки кількість упорядкованих областей, а не їх розмір. Привертає увагу збереження високої інтенсивності від площини $\{01\bar{1}\}$ фази глюкозаміну гідрохлориду, що свідчить про збереження високого ступеня упорядкування в напрямку $\{01\bar{1}\}$ при нагріванні.

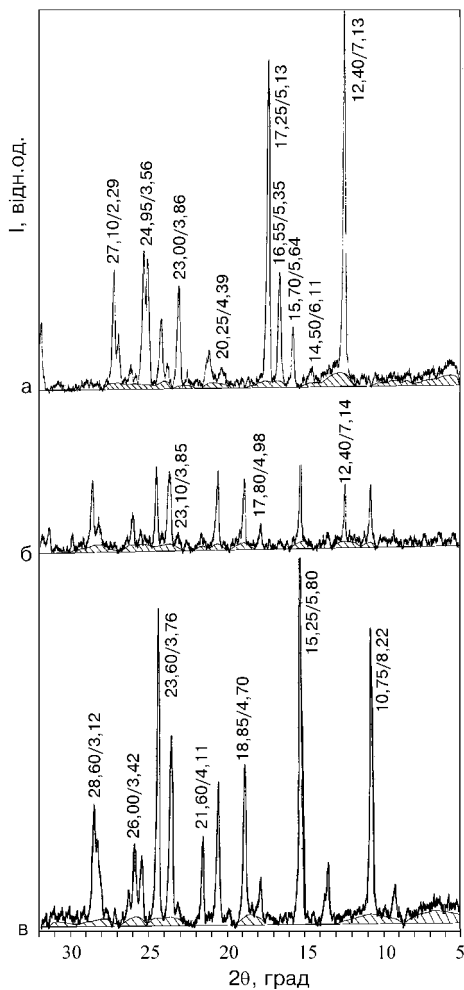


Рис. 3. Дифрактограми: а — зразка №1 після довготривалого зберігання на повітрі; б — зразка №2; в — зразка №3.

Довготривале зберігання зразка №1 на повітрі призводить до суттєвих змін виду дифракційних картин у порівнянні зі свіжоприготованими зразками. На дифрактограмі (рис. 3 а) зникають практично всі інтенсивні лінії, характерні для натрію диклофенаку (міжплощинні відстані $d = 13,40, 10,33, 7,80, 7,06, 5,85 \text{ \AA}$) і з'являються нові з $d = 6,11, 4,39 \text{ \AA}$. У той же час усі відбиття, характерні для кристалів глюкозаміну гідрохлориду, зберігаються, змінюється лише їх інтенсивність. Подібні дифракційні картини спостерігаються і для зразка №2 (рис. 3 б).

На дифрактограмі зразка №3 присутні лише нові лінії, що свідчить про утворення нових речовин (рис. 3 в). Рентгенофазовий аналіз зразка №4 показав присутність фази глюкозаміну гідрохлориду і натрію хлориду, для якого за картотекою ASTM характерні лінії з $d = 1,99, 2,82, 3,24 \text{ \AA}$ (рис. 4).

ВИСНОВКИ

1. Отримані експериментальні дані термолізу і дифрактометричних досліджень натрію диклофенаку, глюкозаміну гідрохлориду та їхньої суміші свідчать про взаємний вплив однієї лікарської речовини на іншу.

2. У процесі хімічної взаємодії натрію диклофенаку і глюкозаміну гідрохлориду утворюється декілька продуктів реакції, одним з яких є натрію хлорид.

3. При виготовленні таблеток з натрію диклофенаком і глюкозаміну гідрохлоридом потрібно застосовувати такі технологічні прийоми, які попереджують контакт лікарських субстанцій.

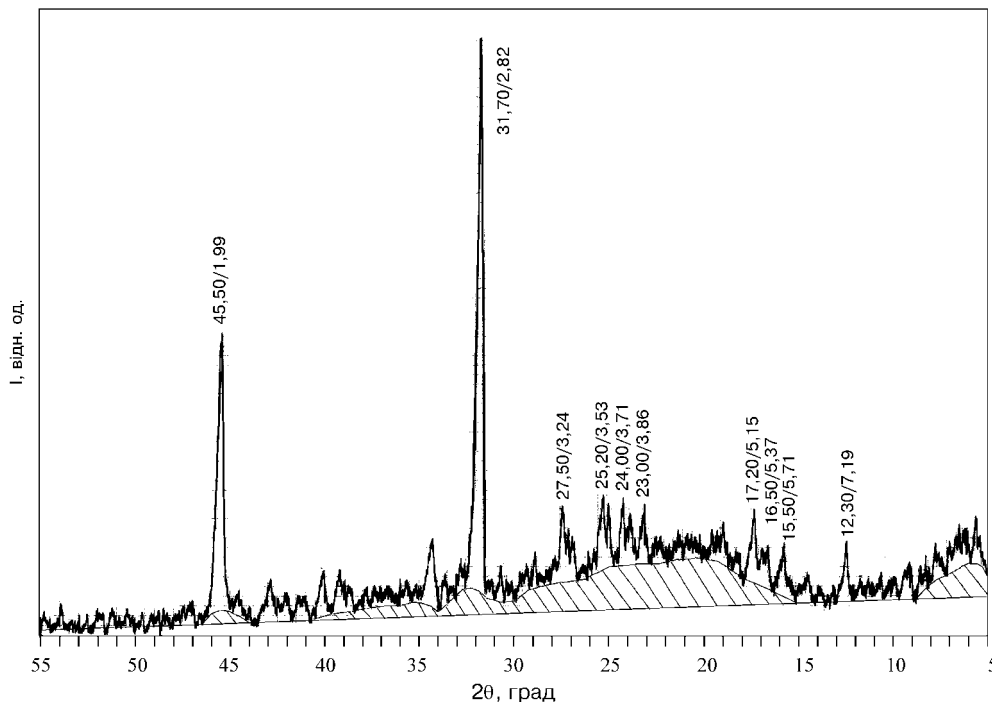


Рис. 4. Дифрактограма зразка №4.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2001. — 556 с.*
2. *Зупанець І.А., Попов С.Б., Отрішко І.А. // Клінічна фармація. — 2002. — №2. — С. 48-50.*
3. *Насонова В.А., Насонов Е.Л., Алекперов Р.Т. и др. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Рук. для практ. врачей / Под общ. ред. В.А.Насоновой, Е.Л.Насонова. — М.: Литтерра, 2003. — 507 с.*
4. *Отрішко І.А. Експериментальне обґрунтування застосування комбінації глюкозаміну гідрохлориду та диклофенаку натрію при остеоартрозі: Автореф. дис. ... к-та фарм. наук. — Х., 2005. — 20 с.*
5. *Ревматоидный артрит. Диагностика и лечение / Под ред. В.Н.Коваленко. — К.: МОРИОН, 2001. — 272 с.*
6. *Desai K.G.H. // AAPS PharmSciTech. — 2005. — Vol. 6, №2. — P. 202-208.*
7. *Giron D. Enciclopedia of Pharmaceutical Technology / Ed. by J.Swarbrick and J.C.Boylan. — New York: Marcel Dekker, Inc., 2002. — Vol. 3. — P. 2766-2793.*
8. *Manca M.L., Zaru M., Ennas G. et al. // AAPS PharmSciTech. — 2005. — Vol. 6, №3. — P. 464-472.*
9. *Mohammed F.A. // Drug Dev. Ind. Pharm. — 2001. — Vol. 27, №10. — P. 1083-1097.*
10. *Muangsin N., Prajuabsook M., Chimsook P. et al. // Appl. Cryst. — 2004. — №37. — P. 288-294.*
11. *Pose-Vilarnovo B., Rodriguez-Tenreiro Sanchez C., Dieguez Moure N. et al. // J. of Thermal Anal. and Calorimetry. — 2003. — Vol. 73. — P. 661-670.*
12. *Suryanarayanan R., Rastogi S. Enciclopedia of Pharmaceutical Technology / Ed. by J.Swarbrick and J.C.Boylan. — New York: Marcel Dekker, Inc., 2002. — Vol. 3. — P. 3005-3019.*
13. *The United States Pharmacopeia. 27 Ed. — The National Formulary 22; Suppl. 1. — Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2004. — 2570 p.*
14. *Winzeler S., Rosenstein B.D. // ААОНН. J. — 1998. — Vol. 46, №5. — P. 253-259.*

УДК 615.212:615.276:615.453: 54.061

ТЕРМИЧЕСКИЙ И РЕНТГЕНОФАЗОВЫЙ АНАЛИЗ ПРОДУКТОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НАТРИЯ ДИКЛОФЕНАКА И ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА

А.А.Сичкарь

С помощью термического и рентгенофазового анализа проведены исследования продуктов химического превращения натрия диклофенака и глюкозамина гидрохлорида при их совместном присутствии. Механические смеси субстанций изучались до и после технологических операций увлажнения и сушки. Доказано, что одно лекарственное вещество влияет на другое. Показано образование нескольких продуктов реакции в процессе химического взаимодействия натрия диклофенака и глюкозамина гидрохлорида, одним из которых является натрия хлорид. Установлено, что при изготовлении таблеток на основе композиции исследуемых веществ необходимо использовать такие технологические приемы, которые предупреждают контакт лекарственных субстанций.

UDC 615.212:615.276:615.453: 54.061

THERMAL AND X-RAY POWDER DIFFRACTOMETRY ANALYSIS OF THE INTERACTION PRODUCTS OF SODIUM DICLOFENAC AND GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE

A.A.Sichkar

The research of the chemical transformation products of sodium diclofenac and glucosamine hydrochloride in their combination has been carried out by means of the thermal and X-ray powder diffractometry analysis. The mechanical mixtures of the substances were studied before and after the technological operations of humidifying and drying. It has been proven that one medicinal substance affects the other. The formation of several reaction products during the chemical interaction between sodium diclofenac and glucosamine hydrochloride, one of which is sodium chloride, has been shown. It has been shown that it is necessary to use such technological methods, which prevent the contact of the medicinal substances while manufacturing tablets.