

Рекомендована д.ф.н., професором Є.В.Гладухом

УДК 615.322:543.226

ТЕРМОГРАВІМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ СУБСТАНЦІЇ “АЛЬТАБОР”

Т.В.Крутських, В.О.Тіманюк, А.С.Шаламай

Національний фармацевтичний університет
ЗАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ”

Проведено термогравіметричний аналіз субстанції “Альтабор”, отриманої різними способами. Показано, що незалежно від способів отримання порошкоподібної субстанції всі зразки проявляють схожу термічну поведінку. Визначені розбіжності в температурному режимі, при якому починається втрата маси та руйнування зразків, що треба враховувати при розробці лікарських засобів.

За своєю номенклатурою сучасний арсенал лікарських препаратів з антивірусною дією достатньо різноманітний. Однак лікарські засоби цієї фармакотерапевтичної групи не завжди оптимально відповідають вимогам терапії конкретних вірусних захворювань. За механізмом антивірусної дії такі препарати можуть виявляти невибірковість по відношенню до ключових процесів метаболізму, що відбуваються в клітині. До побічних ефектів антивірусних лікарських засобів у більшості випадків також слід віднести і їх токсичність [3, 4, 6].

У зв'язку з цим досить привабливим є пошук антивірусних препаратів серед речовин рослинного походження, які мають безперечні переваги перед синтетичними засобами та високоочищеними індивідуальними сполуками, що обумовлено, перш за все, комплексною дією всіх компонентів, які знаходяться в рослині [10-13]. Фітопрепарати краще переносяться організмом людини, мають більш вузький діапазон протипоказань, можуть застосовуватись для профілактики захворювань.

НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод” розроблена технологія отримання з суплідів вільхи клейкої оригінальної субстанції “Альтабор” [1]. При вивченні складу “Альтабору” встановлено, що поліфенольний комплекс елагових дубильних речовин (біля 60%) представлений сумою моно-, ди- та олігомерних гліказидних похідних гексаоксиденової та валонієвої кислот. На різних вірусних моделях в умовах експерименту *in vitro* та *in vivo* вивчалась антивірусна активність субстанції “Альтабор”. Одержані дані показали виражену інгібуючу дію по відношенню до вірусів

трипу, герпесу, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барра та вірусу імунодефіциту людини [5, 7].

Для застосування субстанції “Альтабор” у виробництві різноманітних лікарських засобів було проведено висушування рідкої субстанції з метою отримання субстанції порошкоподібного стану. Висушування проводили в розпилювальній і ліофільній сушарках та у вакуум-сушильних шафах [8]. У зв'язку з тим, що режим висушування значно впливає на фізико-хімічні, фармакотехнологічні та фармакологічні властивості субстанцій, виникає потреба ретельно досліджувати кожний вид субстанції за всіма напрямками.

Термоаналітичні методи використовуються для дослідження хімічних реакцій та фізичних переворень, які відбуваються під впливом температури в хімічних сполуках або у випадках багатокомпонентних систем, між окремими речовинами [2]. Термічні процеси, будь це хімічні реакції, зміни стану або фазові переходи, супроводжуються завжди більш або менш значним зміненням внутрішньої теплоємності системи. Перетворення тягне за собою поглинання або виділення теплоти і пов'язане зі зміною маси, яка, у свою чергу, може бути визначена з достатньою точністю.

Для проведення термоаналітичного аналізу отриманих субстанцій нами було обрано метод дегревативної термогравіметрії з застосуванням дегреватора, який дає змогу при зміні температури з заданою швидкістю одночасно реєструвати температуру речовини та її масу, а також швидкість зміни обох цих величин [9].

Тому метою нашої роботи стало проведення термоаналітичного аналізу отриманих субстанцій.

Експериментальна частина

Аналіз субстанцій проводили на дегреваторі Q-1500 D з платино-родієвою термопарою та самописцем фірми “МОМ”, Угорщина.

Для дослідження термічної поведінки субстанцій наважку порошку поміщали в керамічний тигель та у піч дегреватора. Температуру тигля рівномірно підвищували за допомогою електричної печі, температуру якої, у свою чергу, вимірю-

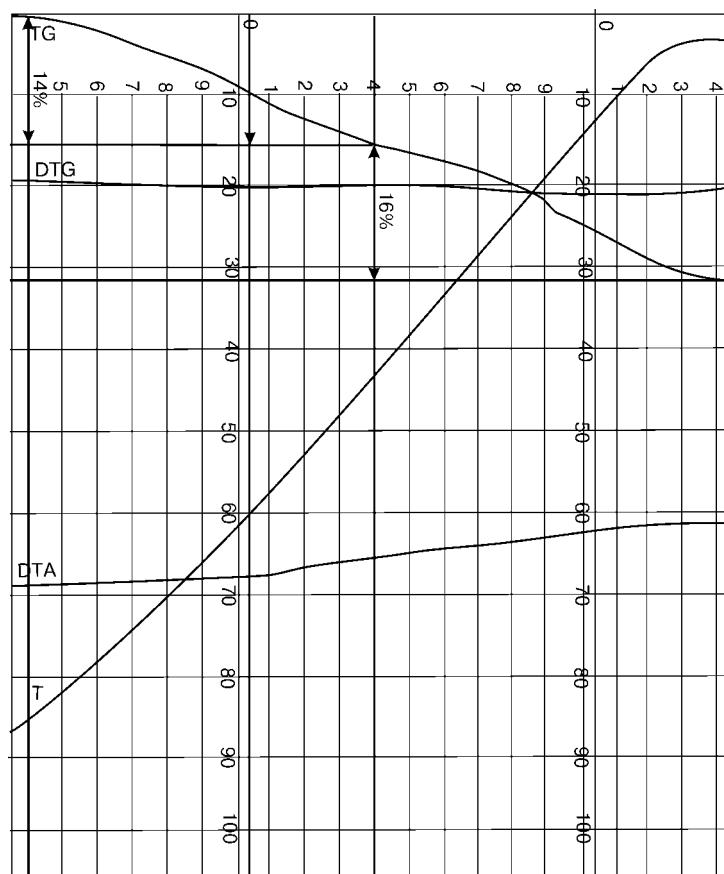


Рис. 1. Дериватограма субстанції, отриманої у вакуум-сушильній шафі.

вали, використовуючи термопару, що знаходитьться в печі. Отримані таким чином дані прилад фіксував графічно у вигляді кривих: Т, TG, DTA та DTG. Криві: Т — зміна температури, TG — зміна ваги, DTA — диференційна крива зміни теплових ефектів, DTG — диференційна крива зміни ваги.

На підставі кривої Т можна казати про зміну температури, підвищення якої відбувається рівномірно. Крива TG — звичайно застосовується для кількісної оцінки дериваторами. Вона дає змогу визначити, як змінюється при нагріванні вага дослідного зразка, та провести точні стехіометричні або відсоткові розрахунки. Крива DTA використовується для якісної оцінки дериваторами та будується таким чином, що ендотермічний максимум відкладається вниз, а екзотермічний — вверх. На підставі кривої DTG можна визначити характеристичні температури з великою точністю та повністю оцінити процеси, які відбуваються в дослідному зразку при термічних перетвореннях. Поєднання всіх цих кривих дозволяє встановити фазові зміни в дослідних зразках, пов'язаних з видаленням вологої та летких компонентів, з топленням, термічним розкладенням зразків тощо. А отримані результати термічної поведінки дослідних зразків можуть бути враховані при розробці різноманітних лікарських форм.

Для отримання дериваторам з відповідним відображенням результатів були підібрані опти-

мальні умови їх отримання: наважка зразків — 200 ± 20 мг, температурний інтервал — від 21 до 500°C, швидкість нагрівання — 5°C/хв, швидкість руху паперу — 5 мм/хв.

Результати та їх обговорення

Дериваторама зразка субстанції, що була отримана за допомогою вакуум-сушильної шафи (зразок 1), наведена на рис. 1. Як видно з даних рисунка, втрата маси речовини відбувається в інтервалі температур від 48 до 250°C у два етапи. Можна стверджувати, що до 48°C зразок не зазнає видимих змін. При подальшому нагріванні починається втрата маси зразка. В період нагрівання з 48 до 155°C втрачається 14% від маси наважки. При збільшенні температури втрата маси також збільшується, так при температурі 155–250°C вже відбувається руйнування зразка, про що свідчить втрата маси зразка у кількості 16% від маси наважки.

Дериваторама зразка субстанції, отриманої за допомогою сублімаційної сушарки (зразок 2), наведена на рис. 2. Як видно з наведених даних, втрата маси речовини відбувається в інтервалі температур від 54 до 303°C, також у два етапи. До 54°C зразок не зазнає видимих змін, а при подальшому нагріванні починається втрата його маси. В інтервалі нагрівання від 54 до 153°C втрачається 8% від маси наважки.

При збільшенні температури втрата маси збільшується: так при температурі 153–303°C відбу-

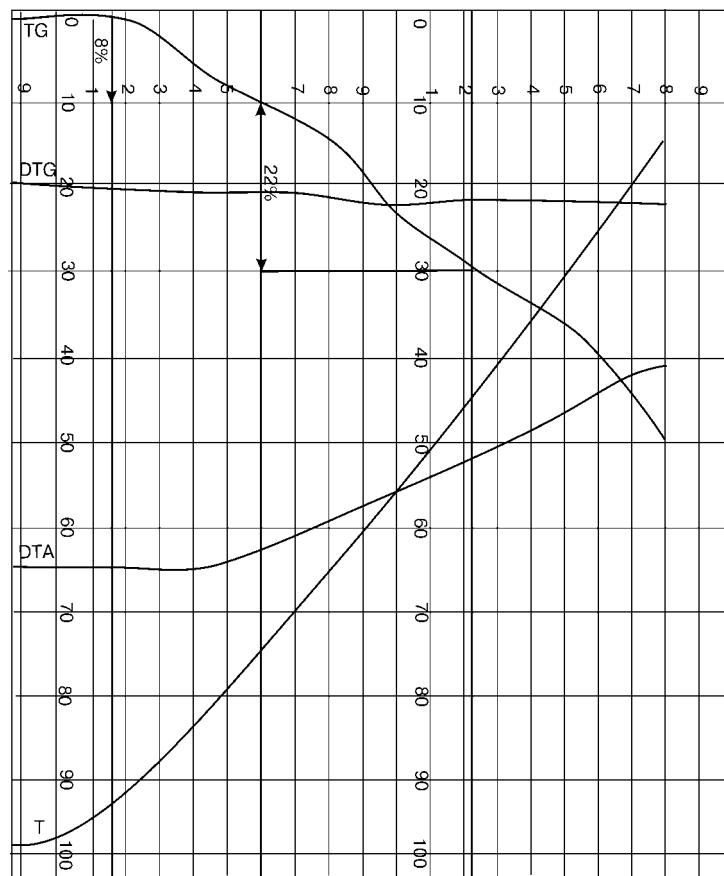


Рис. 2. Дериватограма субстанції, отриманої за допомогою сублімаційної сушарки.

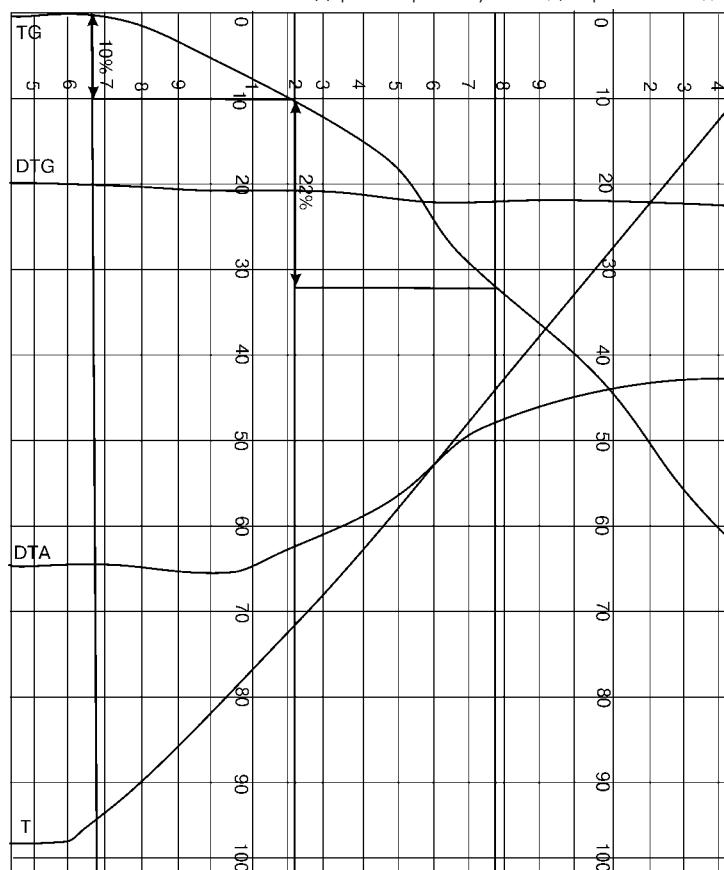


Рис. 3. Дериватограма субстанції, отриманої за допомогою розпилювальної сушарки.

вається руйнування зразка, про що свідчить втрата маси зразка у кількості 22% від маси наважки.

Дериватограма зразка субстанції, отриманої за допомогою розпилювальної сушарки (зразок 3), наведена на рис. 3. Як видно з даних, наведених на рисунку, втрата маси речовини відбувається в інтервалі температур від 44 до 305°C у два етапи. Можна припустити, що до 44°C зразок не зазнає видимих змін. При подальшому нагріванні починається втрата маси зразка. В період нагрівання з 44 до 170°C втрачається 10% від маси наважки. При збільшенні температури втрата маси збільшується: так при температурі 170-305°C вже відбувається руйнування зразка, про що свідчить втрата маси зразка у кількості 22% від маси наважки.

Результати проведеного термогравіметричного аналізу зразків показали, що загальна термічна поведінка субстанцій дуже схожа незалежно від способу їх отримання. Отже, втрата маси речовини у всіх зразків проходила в 2 етапи і при нагріванні зразків до 150-170°C втрачалось при-

близно 30% маси наважки. Також під час проведення досліджень не спостерігалось горіння та плавлення усіх зразків. Але є і розбіжності, особливо в “початковій” температурі, коли починається значна втрата маси. Так, зразок 1 починав втрачати масу при температурі 48°C, зразок 2 — при 54°C, а зразок 3 — при температурі 44°C. Це можна пояснити, скоріше за все, видаленням води та легких компонентів, яких у субстанціях міститься різна кількість, що залежить від способу отримання субстанції.

ВИСНОВКИ

1. Проведено термогравіметричний аналіз субстанції “Альтабор”, отриманої різними способами. Показано, що незалежно від способів отримання порошкоподібної субстанції всі зразки проявляють схожу термічну поведінку.

2. Визначені розбіжності в температурному режимі, при якому починається втрата маси та руйнування зразків, що треба враховувати при розробці лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бікбулатова Т.Н., Шаламай А.С., Безпалько Л.В. та ін. Антивірусний препарат “Альтабор” та спосіб його одержання // Пат. України. №63674 A. — Бюл. №1. — 15.01.2004.
2. Вилков Л.В., Пентин Ю.А. Физические методы исследования в химии: Структурные методы и оптическая спектроскопия. — М.: Мир, 2003. — 683 с.
3. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни. — Т. 1. — К.: Здоров'я, 2000. — 904 с.
4. Колъцова Э., Широкова И. // Ремедиум. — 2002. — №10. — С. 44-51.
5. Падалко В.И., Суходуб А.Л., Никитченко Ю.В. и др. // Фармаком. — 1998. — №2. — С. 21-25.
6. Покровский В.И. Инфекционная патология: вчера, сегодня, завтра // В сб.: Профилактика, диагностика и фармакотерапия некоторых инфекционных заболеваний (лекции для практикующих врачей). — М., 2002. — С. 7-17.
7. Рибалко С.Л., Шаламай А.С., Дядюн С.Т. та ін. Вивчення антивірусної активності препарату “Альтабор” // Х з їзд Товариства мікробіологів України: Тез. доп. — Одеса, 2004. — С. 347.
8. Технология ліків промислового виробництва: Підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / В.І.Чуешов, Л.М.Хохлова, О.О.Ляпунова та ін.; За ред. В.І.Чуешова. — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. — С. 117-118.
9. Тиманюк В.А., Животова Е.Н. Биофизика: Учеб. для студ. вузов. — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. — С. 593-600.
10. Lee M.W., Tanaka T., Nonaka G.I. et al. // Phytochemistry. — 1992. — Vol. 31, №8. — P. 2835-2839.
11. Okuda T., Yoshida T., Hatano T. // Phytochemistry. — 1993. — Vol. 32, №2. — P. 507-521.
12. Okuda T., Yoshida T., Hatano T. // Planta med. — 1989. — Vol. 55, №2. — P. 117-122.
13. Takeshi M., Tanaka Y., Takehara M. et al. // Phytochemistry. — 1985. — Vol. 24, №10. — P. 2245-2250.

УДК 615.322:543.226

ТЕРМОГРАВІМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛІЗ СУБСТАНЦІЇ
“АЛЬТАБОР”

Т.В.Крутских, В.А.Тиманюк, А.С.Шаламай

Проведен термогравіметрический анализ субстанции “Альтабор”, полученной различными способами. Показано, что независимо от способа получения порошкообразной субстанции все образцы имеют сходное термическое поведение. Определены отличия в температурном режиме, при котором начинается потеря массы и разрушение образцов, что необходимо учитывать при разработке лекарственных препаратов.

UDC 615.322:543.226

THERMOGRAVIMETRICAL ANALYSIS OF THE “ALTABOR” SUBSTANCE

T.V.Krutskykh, V.A.Timanyuk, A.S.Shalamay

The thermogravimetrical analysis of the “Altabor” substance obtained by different methods has been carried out. It has been shown that irrespective of the method of the powder-like substance obtaining all samples have the same thermic behaviour. The differences in the temperature regimen, where the loss of mass and destroying of the samples begin, have been determined. This fact is necessary to take into account while developing drugs.