

УДК 615.011:615.453.21:615.22

Р. Г. Редькін, Ю. В. Шмирьова, Я. Р. Андрійчук, І. О. Криклива

Національний фармацевтичний університет

ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ І ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВОЇ СУБСТАНЦІЇ З АНТИКОАГУЛЯНТНОЮ АКТИВНІСТЮ

Вивчені фізико-хімічні та технологічні властивості нової субстанції з групи непрямих антикоагулянтів. Запропонована нова капсульована лікарська форма.

Ключові слова: антикоагулянти непрямой дії; нова субстанція з антикоагулянтними властивостями; фізико-хімічні та технологічні властивості

ВСТУП

На теперішній час основною причиною смертності серед населення України є серцево-судинні захворювання. Для комплексної терапії цих захворювань досить важливу роль відіграє застосування лікарських препаратів з антикоагулянтними властивостями. Хворим зі збільшеним ризиком тромбоутворення (миготлива аритмія, стан після протезування клапанів серця, після коронарного шунтування, вторинна профілактика гострого інфаркту міокарда, тромбоемболія легеневої артерії та тромбози венозних судин) такі препарати показані протягом досить тривалого періоду або постійно. Таким чином, препаратами вибору для них є антикоагулянти непрямой дії (оральні антикоагулянти, ОАК). Відомо, що ОАК істотно знижують можливість розвитку тромбоемболічних ускладнень і попереджають їх повторення [1].

Але на ринку України таких препаратів зареєстровано всього декілька. Основним за попитом є препарат «Варфарин». Також слід відзначити обмеженість номенклатури вітчизняних лікарських засобів з антикоагулянтними властивостями. Крім того, існуючі препарати мають ряд суттєвих недоліків — відносно висока токсичність, значний за часом латентний період, значна варіабельність антитромботичної дії тощо. Тому пошук нових субстанцій з антикоагулянтною активністю та розробка лікарських засобів такої направленості залишаються актуальним завданням сучасної фармацевтичної науки.

Досягнення в органічній хімії розкривають перспективи для одержання нових синтетичних сполук, що дає можливість розробки оригінальних за структурою та фармакологічною дією лікарських засобів. На кафедрі органічної хімії НФаУ під керівництвом проф. В. П. Черних була синтезована нова субстанція, яка є похідним 4-гідроксикумарину — 4,3'-спіро [(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано [3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксііндол] [6]. Доклінічними дослідженнями доведено її високу антикоагулянтну [6], антигіпоксичну, антиоксидантну [4,8,9] та церебропротекторну активність при низькій токсичності [7,10].

Перелічені фактори дозволяють обрати субстанцію як діючу речовину для отримання нових лікарських засобів. Попередніми дослідженнями була рекомендована розробка нового препарату в формі капсул.

Капсульована лікарська форма, як відомо, не потребує обов'язкового введення допоміжних речовин, якщо основні діючі компоненти мають задовільні технологічні характеристики та їх доза заповнює желатинову оболонку. В іншому випадку необхідно вводити допоміжні речовини, які б покращували технологічні характеристики порошкових сумішей для інкапсулювання, та/або використовувати наповнювачі, щоб забезпечити заповнення всього об'єму капсули [8,2,5]. Тому першим етапом розробки капсульованої форми є вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей діючої речовини.

Фізико-хімічні властивості порошкоподібних матеріалів, у тому числі лікарських порошків, зумовлені їх кристалографічною структурою,

© Р. Г. Редькін, Ю. В. Шмирьова,
Я. Р. Андрійчук, І. О. Криклива, 2010

і, в свою чергу, визначають деякі технологічні характеристики: об'ємні властивості (насищену масу, об'ємну щільність), плинність порошків та ін. Форма та розмір кристалічних частинок визначаються структурою кристалічної решітки та умовами збільшення частинок у процесі кристалізації [1].

Оскільки об'ємно-технологічні властивості мас у значній мірі визначаються формою та розмірами часток порошків, дослідження цих показників дозволяє прогнозувати раціональну технологію та оптимальний склад суміші [1].

Мета досліджень — вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей нової субстанції з антикоагулянтними властивостями для розробки оптимального складу і технології капсульованої лікарської форми.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Кристалографічні характеристики порошку вивчали методом світлооптичної мікроскопії, використовуючи систему візуального аналізу препаратів. Зображення виводили на монітор комп'ютера з мікроскопа Zeiss, Axioscope 40.

За методиками ДФУ [3] було вивчено температуру плавлення, розчинність та фармакотехнологічні характеристики субстанції: плинність, кут природного укосу, насипну густину, насипний об'єм, вологовміст.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Субстанція являє собою жовтуватий дрібно-кристалічний порошок (рис. 1) з молекулярною масою: $M. m. = 371.35$.

Дослідження хімічних властивостей субстанції проводилися на кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ. Було встановлено, що сполука в хімічному плані досить індиферентна. Однак наявність відкритих аміно-, ціано- та метильної групи додають сполуці основних властивостей, саме тому речовина може вступати в реакції ацетилювання, легко дає реакцію на первинну ароматичну аміногрупу.

Речовина добре розчинна у диметилформаміді (ДМФА), диметилсульфоксиді (ДМСО), розчинна в етанолі, практично не розчинна у воді та гексані (табл. 1).

Була визначена $T_{пл}$, яка складає більше 300 °C (з розкладанням).

Вивчення форми і розмірів часток порошку (результати спостережень наведені на рис. 2,3) встановило, що субстанція має кристалічну будову, кристали мають правильну багатогранну форму, розмір кристалів коливається від 23 до 66 мкм. Отже, було виявлено, що частки порошку мають ізодіаметричну форму.

З огляду на отримані дані можна припустити, що порошок завдяки ізодіаметричній будові часток буде мати задовільну плинність. За вимо-

Таблиця 1

РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ РОЗЧИННОСТІ СУБСТАНЦІЇ

Розчинник	Ступінь розчинності
Вода очищена	практично нерозчинний
Диметилсульфоксид (ДМСО)	легко розчинний (1:10)
Диметилформамід (ДМФА)	легко розчинний (1:10)
Твін-80	розчинний (1:30)
Гексан	практично нерозчинний
Спирт етиловий 95 %	розчинний (1:30)
Спирто-водні розчини	розчинний (1:30)



Рис. 1. Зовнішній вигляд субстанції.

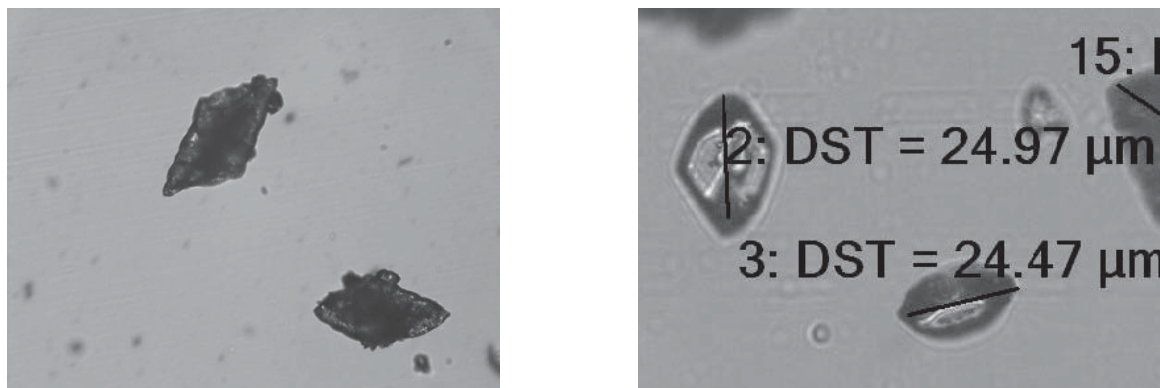


Рис. 2. Форма часток порошку.

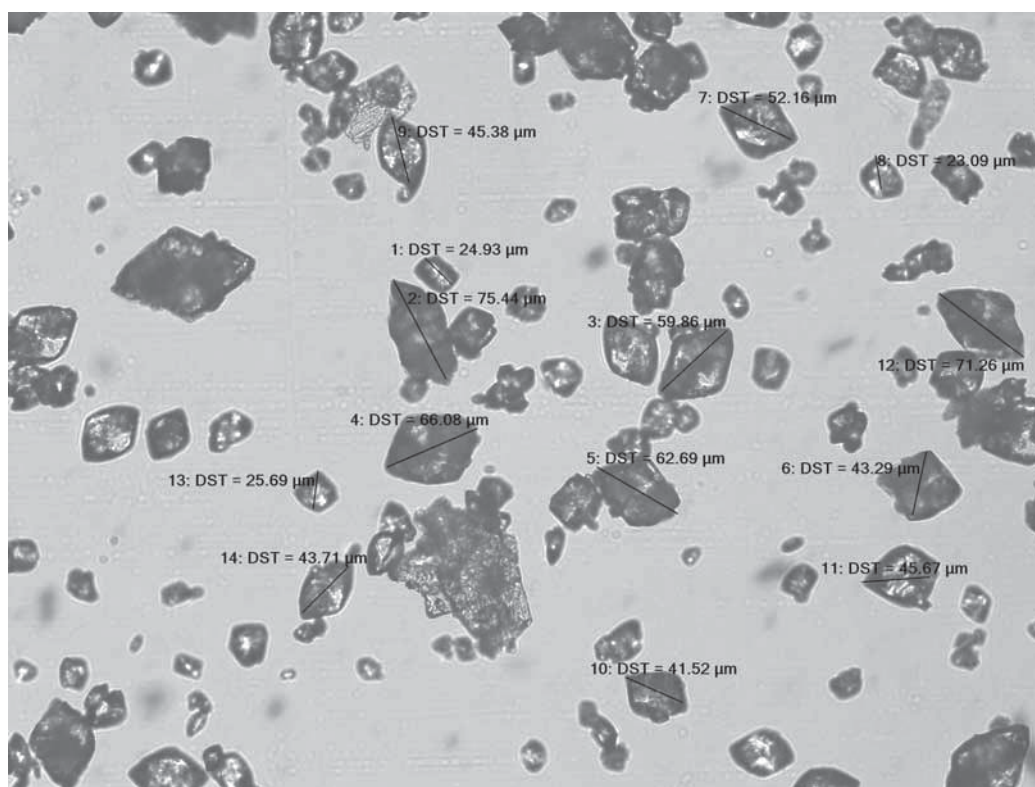


Рис. 3. Мікроскопія часток порошку.

гами ДФУ розмір часток порошоків для внутрішнього застосування повинен складати 0,16 мм [3]. Тобто додаткове подрібнення субстанції проводити недоцільно.

Результати дослідження фармакотехнологічних властивостей субстанції представлені в табл. 2.

Аналіз технологічних характеристик показав, що речовина має порівняно високе значення плинності. Значення кута природного укосу характеризує субстанцію як добре сипкий порошок. Також слід зазначити, що плинність

є комплексною характеристикою порошку і пов'язана з об'ємними характеристиками — насипною густиною та насипною густиною після усадки і разом з ними впливає на рівномірність заповнення капсул.

Отримані дані (табл. 2) вказують на те, що субстанція має задовільні характеристики плинності і не потребує додаткових методів їх покращення, зокрема методів грануляції.

Аналіз результатів вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей субстанції з антикоагулянтною активністю показав, що ре-

Таблиця 2

ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОРОШКУ

Параметри	Значення
Плинність, г/с	4,01±0,05
Кут природного укосу, град	29
V0 насипний об'єм до усадки, мл	182±0,85
V10 насипний об'єм після усадки, 10 зіскоків, мл	180±0,85
V500 насипний об'єм після усадки, 500 зіскоків, мл	158±0,85
V1250 насипний об'єм після усадки, 1250 зіскоків, мл	156±0,85
Насипна густина до усадки, м/ V0, г/мл	0,55±0,005
Насипна густина після усадки, м/ V10, г/мл	0,56±0,005
Насипна густина після усадки, м/ V500, г/мл	0,63±0,005
Насипна густина після усадки, м/ V1250, г/мл	0,64±0,005
Здатність до усадки, V10 - V500, мл	22±1,35
Вологовміст, %	2,67±0,01

човина має правильну будову кристалів та добру плинність. Але значення показників насипної густини вказує на те, що порошок здатен до грудкування з утворенням стійких до руйнування систем, що є небажаним у технологічному процесі капсулюваних лікарських форм, бо може привести до нерівномірності дозування [4].

Таким чином, для виготовлення капсулюваної лікарської форми слід використовувати допоміжні речовини, які покращують показники насипної щільності субстанції, та отримувати маси для інкапсулювання простим змішуванням без застосування грануляції.

ВИСНОВКИ

1. Вивчені хімічні властивості нової субстанції з антикоагулянтною активністю; встановлено, що сполука має основні властивості, добре розчиняється у ДМСО, ДМФА та водно-спиртових розчинах.

Тпл. складає більше 300 оС (з розкладанням).

2. Вивчені кристалографічні характеристики субстанції, значення яких обумовлюють добру сипкість порошку.

3. Досліджені фізико-хімічні і фармакотехнологічні властивості речовини дозволяють прогнозувати склад та кількість допоміжних речовин для розробки препарату у формі капсул.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Борзунов Е.Е. Исследования в области физико-химической механики таблетирования лекарственных порошкообразных веществ. Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. 15.00.01 — Львовский гос. мед. ин-т. — Л., 1992. — 41 с.
- Бочарова А.І. Вплив технологічних властивостей компонентів при прямому пресуванні таблеток / А.І. Бочарова, М.В. Штейнгарт // Фармаком. — 2003. — №4. — С. 80-83.
- Державна фармакопея України. 1-е вид. — Х.: Вид-во «РІРЕГ», 2001. — 532 с.
- Ніколайчук Н.О. Вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей дибамку / Н.О. Ніколайчук, Є.В. Гладух, О.І. Зайцев, О.С. Кухтенко // Запорізький мед. журн. — 2008. — №2 (47). — С. 33-35.
- Создание твердых лекарственных форм: [метод. указания.] / З.С. Сахатов, А.А. Коканов, В.И. Чуешов и др. — Ашхабад: ТОДНГМИ, 1992. — С. 20-34.
- Синтез 4,3'-спіро[(2-аміно-4,5-дигідропірано-[3,2-с]хромен-5-он)-2'-оксіндолів] та їх антикоагулянтна активність / [Р.Г. Редькін, Л.А. Шемчук, В.П. Черних, А.І. Березнякова та ін.] // ЖОФХ. — 2008. — Т. 6, Вип. 2(22). — С. 24-29.
- Цубанова Н.А. Дослідження церебропротекторної дії та гострої токсичності нової сполуки — спіроциклічного похідного оксіндолу / Н.А. Цубанова, С.Ю. Штриголь // Укр. біофарм. журн. — 2010. — Т.6, № 1. — С. 36-40.
- Цубанова Н.А. Скринінгові дослідження антигіпоксичної дії спіроциклічних 2-оксіндольних похідних 2-аміно-3-ціано-4Н-пірану / Н.А. Цубанова // Клінічна фармація. — 2009. — Т.13, № 2. — С. 62-64
- 4,3'-Спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано-[3,2-с] хромен-5-он)-5'-метил-2'-оксіндол], який проявляє антигіпоксичну ак-

- тивність / [Р.Г.Редькін, Н.А. Цубанова, В. П. Черних та ін.] – Деклараційний пат. України на винахід UA 87952 C2. – Бюл. № 16. – 25.08.2009. – 8 с.
10. 4,3'-Спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5'-метил-2'-оксіндол], який проявляє церебропротекторну дію/ С. Ю. Штриголь, Н. А. Цубанова, Р. Г. Редькін. Деклараційний пат. України на винахід UA 49 789. – Бюл. № 9. – 11.05.2010. – 10 с.
 11. Oldenburg J. New insight in therapeutic anticoagulation by Coumarin derivatives / J. Oldenburg, H. Seidel, B. Pötzsch, M. Watzka // Haemostaseol. – 2008. – Vol. 28, № 1-2. – P. 44-50.

УДК 615.011:615.453.21:615.22

Р.Г. Редькин, Ю.В. Шмырева, Я.Р. Андрийчук, И.А. Крикливая

**ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
НОВОЙ СУБСТАНЦИИ С АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

Изучены физико-химические и технологические свойства новой субстанции с непрямой антикоагулянтной активностью. Предложена новая капсулированная лекарственная форма.

Ключевые слова: антикоагулянты непрямого действия; новая субстанция с антикоагулянтными свойствами; физико-химические и технологические свойства

UDC 615.011:615.453.21:615.22

R. G. Redkin, Yu.V. Shmuryova, Ya.R. Andriychuk, I.O. Kryklyva

**RESEARCH OF THE PHYSICOCHEMICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES
OF NEW SUBSTANCE WITH ANTICOAGULATE ACTIVITY**

The physicochemical and technological properties of new active substance with anticoagulate activity have been studied. A new capsulative medicine form has been proposed

Key words: indirect anticoagulative agents; new substance with anticoagulative activity; physicochemical and technological properties

Адреса для листування:

61168, м.Харків, вул. Блюхера, 4

Кафедра фармацевтичної хімії

Тел. (0572)67-91-85

e-mail: Ruslan-red@ukr.net

Надійшла до редакції:

16.12.2010