

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ІМПЕДАНСНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІЗ СОЛЯМИ МЕТАЛІВ

¹Доброва А.О., ²Антоненко Є.О., ¹Георгіянц В.А.

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра фармацевтичної хімії

²Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Кафедра фізичної і біомедичної електроніки та комплексних інформаційних технологій
anna.dobrova08@gmail.com

Фізико-хімічні методи аналізу широко застосовуються у фармації, допомагаючи вирішити цілий ряд практичних проблем. Державна Фармакопея України рекомендує серед інших такі методи як атомно-абсорбційна спектрометрія, абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній, ультрафіолетовій і видимій областях, тонкошарова хроматографія, газова хроматографія, рідинна хроматографія та інші [1]. Так із використанням вище перелічених сучасних методів проводиться контроль якості лікарських засобів (ЛЗ) у промисловості та при екстемпоральному виготовленні в умовах аптек. В останні роки для дослідження та розробки генеричних ЛЗ і для проведення досліджень біоеквівалентності застосовується тест «Розчинення» *in vitro* для твердих дозованих форм [2]. Також актуальним є використання фізико-хімічних методів, в якості одного з інструментів для впровадження нового напрямку – персоналізованої фармакотерапії – запобігання фармацевтичним взаємодіям та удосконалення раціональної фармакотерапії, що направлена на індивідуальні потреби пацієнта.

Для дослідження взаємодії ЛЗ, зокрема певних груп антбактеріальних препаратів, інгібіторів протонної помпи, антацидів, препаратів заліза, рослинних ЛЗ тощо, а також визначення ступеня впливу їжі та напоїв на процеси біотрансформації цих препаратів можуть бути використані різноманітні методи – фізичні, хімічні, біологічні, фізико-хімічні та ін. Враховуючи контекст таких досліджень, хімічні методи не завжди можуть дати візуальний достовірний результат, тому пріоритетним є використання саме фізико-хімічних методів, що можуть надати як якісні, так і кількісні показники можливої взаємодії між досліджуваними об'єктами [3].

У попередніх дослідженнях для вирішення поставлених наукових задач щодо біофармацевтичного дослідження взаємодії «*in vitro*» доксицикліну хіклату та амоксициліну тригідрату з мінеральними водами, напоями та солями металів (Fe^{3+} , Fe^{2+} , Al^{3+} , Mg^{2+} , Ca^{2+}) нами були використані як хімічні методи (якісні реакції, титриметричні методи), так і фізико-хімічні (деякі з методів УФ-спектрофотометрії, а також тест «Розчинення» для твердих лікарських форм). Вони дали можливість встановити факт хімічної взаємодії між сполуками, а також розрахувати фактор подібності кінетики розчинення та профілі розчинення для різних мінеральних вод і напоїв. Це дозволило якісно підтвердити вплив одночасного прийому вищезазначених ЛЗ та певних мінеральних вод на кінетику вивільнення діючої речовини. Проте, ці дослідження не дали повної відповіді на питання щодо структури комплексної сполуки, яка утворилась, чітко пояснити та довести співвідношення, у якому реагують ці сполуки, а також визначити хімічні процеси, що відбуваються (гідроліз, протонування, утворення тих чи інших катіонів тощо) [4].

Одним із електрохімічних методів, який надає можливість провести не тільки якісну, але і кількісну оцінку комплексних сполук, що утворюються, а також надати хімічне пояснення взаємодії між вищезазначеними ЛЗ та іншими досліджуваними об'єктами є метод імпедансної спектроскопії. Цей фізичний метод дослідження базується на вимірюванні таких властивостей матеріалу як загальний опір, його залежність від частоти вимірювання, а також

визначення співвідношення його дійсної та уявної частин. Метод не є фармакопейним та на сьогоднішній день не має широкого застосування у фармації. Однак аналіз літературних джерел показав можливість його використання для експрес-аналізу органічних та неорганічних сполук, ідентифікації компонентів розчинів, в якості біосенсору тощо [5].

Даний метод має такі переваги: експресність; можливе використання для аналізу мутних і забарвлених розчинів; не потребує ретельної пробопідготовки зразків; може бути підлаштований під вимоги експерименту (різні моделі приборів, різні форми аналізаторів); не потребує великих об'ємів досліджуваних зразків (може бути виготовлено комірку з об'ємом від 1,0 мл).

Метод імпедансної спектроскопії застосовується для області низьких напруженостей полів, де не проявляються тунельні і напівпровідникові ефекти. Частотний діапазон прояви дисперсії залежить від механізму поляризації молекул діелектрика. Полярні розчинники (вода, ацетон, етиловий спирт) мають більш високу діелектричну проникність ($\epsilon > 5$), ніж неполярні і слабополярні ($\epsilon < 5$), тому залежність імпедансу вимірювальної комірки від концентрації домішкового компонента яскраво виражена у довго і середньо хвильових діапазонах. У випадку слабополярних або неполярних діелектриків (бензол, гексан, гас) дисперсія спостерігається у декаметровому діапазоні.

При дослідженні процесів комплексоутворення зміни таких характеристик як опір, ємність та електропровідність характеризують протікання хімічних процесів у розчинах та можуть бути використані для кількісної та якісної характеристики їх утворення. Для визначення можливості застосування даного методу в якості об'єкту був використаний антибіотик доксицикліну хіклат, який є слабким електролітом. Факт існування його взаємодії із катіонами металів є загальновідомим, тому саме його було обрано для перевірки можливості застосування методу. В якості другого об'єкту пропонуємо використовувати розчини мінеральної солі заліза (III) хлориду, яка є сильним електролітом.

Дослідження проводились за допомогою векторного аналізатора ланцюгів виробництва фірми Rohde&Schwarz ZNB40. Вимірювання імпедансу вимірюваної комірки було проведено у діапазоні частот від 100 КГц до 1 ГГц. При цьому визначалися як частотні залежності зміни імпедансу, так і залежність його від співвідношення концентрацій досліджуваних об'єктів.

Перші результати проведених досліджень показали, що електропровідність суміші лікарських засобів із солями металів росте порівняно із чистими розчинами солей. Це може свідчити про утворення сполук, що є більш сильними електролітами, а також потребує подальшого чітко спланованого експерименту з контролем рН середовища та температури.

Література

1. Державна фармакопея України.– Х. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. 2016.
2. Dobrova A. Verification of dissolution test for doxycycline hyclate in capsules to implement into the pharmacopoeial monograph / A. Dobrova, O. Golovchenko, V. Georgiyants // Scientific Journal “ScienceRise: Pharmaceutical Science”. – № 1 (11), 2018. С. 16 – 20.
3. Coordination and redox interactions of β -lactam antibiotics with Cu^{2+} in physiological settings and the impact on antibacterial activity / B. Božić et al. // Free Radical Biology and Medicine. – Vol. 129, 2018. P. 279 – 285.
4. Доброва А.О. Біофармацевтичне дослідження взаємодії доксицикліну з мінеральними водами та напоями «in vitro» / А. О. Доброва, А. С. Матерієнко, О.С. Головченко, В. А. Георгіянц // Клінічна фармація. – Vol. 21, №3, 2017. С. 55 – 62.
5. Kozheshkurt V., Possibilities of Impedance Spectroscopy for the Study of Bioliquids / V. Kozheshkurt, Ye. Antonenko, D. Shtoda, O. Slipchenko, V. Katrych // Ultrawideband and Ultra-short Impulse Signals (UWBUSIS), 2018 9th International Conference. – IEEE, 2018. – P. 260-263.