

Рекомендована д.ф.н., професором В.С.Бондарем

УДК 615.324.012

ВСТАНОВЛЕННЯ СКЛАДУ КРИСТАЛІЧНОГО ОСАДУ В ІН'ЄКЦІЙНОМУ ПРЕПАРАТІ З СЕЛЕЗІНКИ

Л.А.Карпенко

Національний фармацевтичний університет

Одержання лікарських засобів на основі екстрактів селезінки великої рогатої худоби становить певні труднощі. У тканинах цих тварин містяться нерозчинні сполуки, які переходять у готовий продукт і з часом дають нерозчинний осад. Такий осад утворюється в розчинах для ін'єкцій на основі низькомолекулярної гідрофільної фракції селезінки великої рогатої худоби у процесі зберігання. З метою встановлення складу осаду проведено його рентгенофазовий і термічний аналіз. Показано, що в даному випадку осад є дигідратом сечової кислоти.

Створення лікарських препаратів на основі екстрактів селезінки є актуальною задачею фармації. Такі препарати зарекомендували себе як лікарські засоби, що мають комплексну дію, у тому числі гепатопротекторну, імуномодулюючу, протизапальну та ін. [1, 2, 5, 11].

У ДП "ДНЦЛЗ" була розроблена технологія ін'єкційної лікарської форми на основі низькомолекулярної гідрофільної фракції селезінки великої рогатої худоби (НГФС). Даний препарат показав високу гепатопротекторну та імуномодулюючу активність. Однак при масштабуванні технологічного процесу одержання препарату в заводських умовах виникли труднощі, пов'язані з його стабільністю в процесі зберігання.

Проведені раніше дослідження дозволили встановити, що до складу осаду, який утворюється в рідких лікарських формах препаратів із селезінки великої рогатої худоби, входить сечова кислота — пуринове похідне катаболізму нуклеїнових кислот [3]. Однак присутність в осаді ліпідів, нуклеїнових кислот та інших органічних речовин природного походження не дала можливості однозначно встановити хімічний склад осаду.

У даній статті наведено рентгенофазовий і термічний аналізи осаду, які дозволили однозначно встановити його склад.

Експериментальна частина

Об'єктом дослідження слугував кристалічний осад жовтого кольору, виділений з ін'єкційної лікарської форми на основі НГФС.

Рентгенофазовий аналіз [4, 7, 8] осаду проводили на дифрактометрі ДРОН-3 у $\text{CuK}\alpha$ -випромінюванні з прискорюючою напругою на трубіці 18 кВ і струмі 12 мА. При проведенні якісного фазового аналізу експериментальні дифракційні спектри порівнювалися з дифрактограмами еталону. Як еталонну фазу було обрано сечову кислоту. Досліджували нативні (зразок 1) та подрібнені (зразок 2) кристали осаду.

Процеси термічного поводження зразків осаду і сечової кислоти досліджувалися на дериватографі Q-1000 із самописцем фірми "МОМ" (Угорщина) методами динамічної термогравіметрії (ТГ), диференціального термічного аналізу (ДТА) і диференціальної термогравіметрії (ДТГ) в інтервалі температур 18-520°C. Нагрівання робили на повітрі зі швидкістю близько 10°C/хв у платиновому тиглі. Як еталон використовували порошок Al_2O_3 . Чутливість зйомки складала: для кривої ТГ — 94,25 мг; ДТА — 250 мкВ; ДТГ — 500 мкВ. Швидкість руху паперу - 5 мм/хв.

Мікроскопічні дослідження виконували на скануючому електронному мікроскопі JSM-840 (фірми "Jeol Ltd.", Японія) за методикою [6].

Результати та їх обговорення

Рис. 1 (а-г) показує морфологію поверхні кристалів осаду. За допомогою електронного мікроскопа встановлено, що самі кристали, виявлені в препараті НГФС, складаються з тоненьких пластинок (рис. 1 (а, б)), а їх поверхня вкрита шаром іншого матеріалу (рис. 1 (в, г)). За попередніми дослідженнями [3] цей матеріал являє собою суміш ліпідів, пептидів, залишків нуклеїнових кислот та пігментів, які присутні в екстракті з селезінки. Суміш осаджується на поверхні кристалів при їх утворенні в екстракті. Отже основою осаду є кристалічна речовина, природу якої необхідно визначити.

Раніше було встановлено, що основним компонентом складу осаду є сечова кислота [3]. Тому всі подальші дослідження проводились у порівнянні з характеристиками цієї кислоти.

На рис. 2 (а) представлена дифрактограма сечової кислоти. Положення дифракційних максимумів відповідає даним міжнародної картотеки

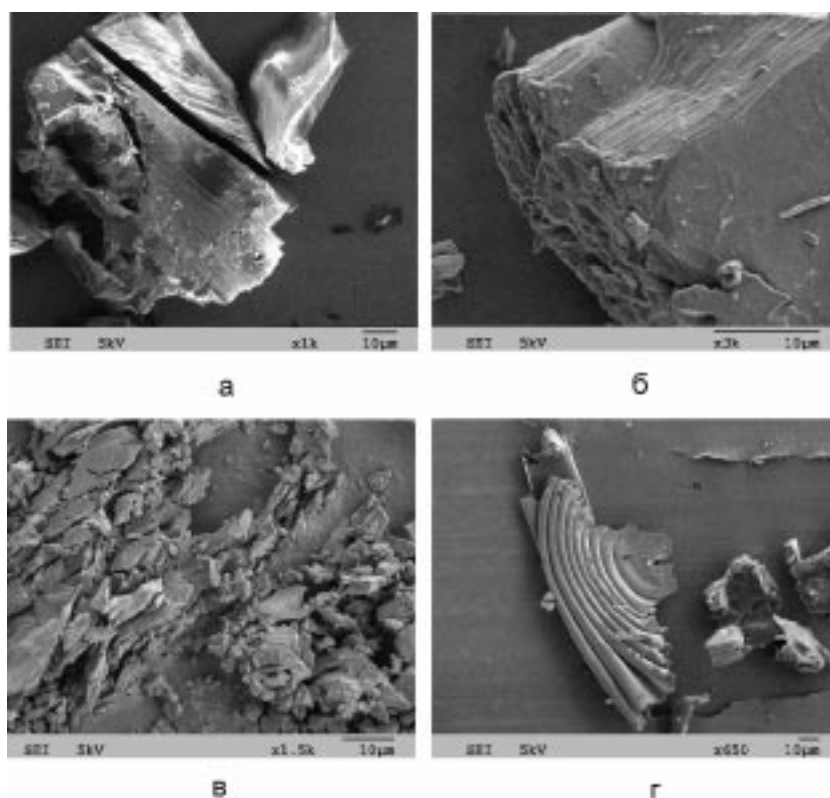


Рис. 1. Електронно-мікроскопічні знімки кристалів осаду: а, б) морфологія кристалів; в, г) поверхня кристалів.

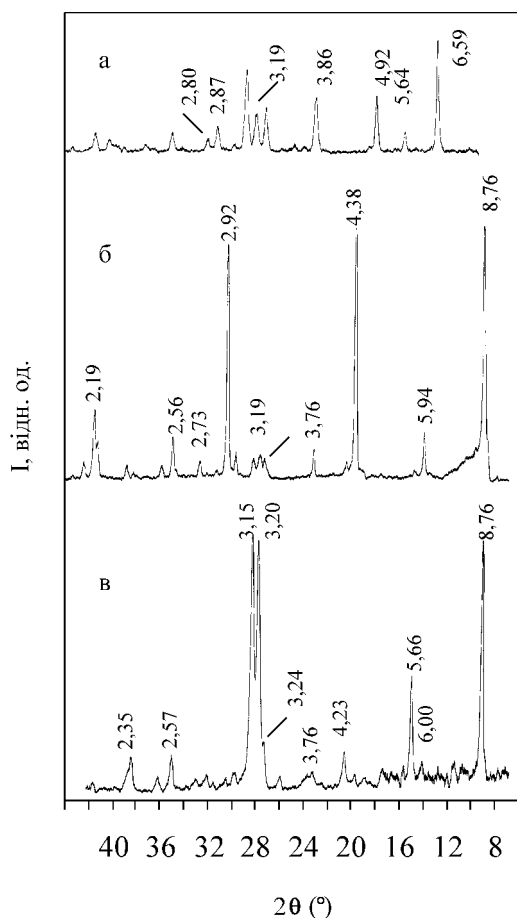


Рис. 2. Дифрактограми сечової кислоти (а) та осаду: б) зразок 1; в) зразок 2.

ASTM еталонних дифракційних ліній та співпадає з даними авторів [6, 9].

На рис. 2 (б) показана дифрактограма кристалів осаду (зразок 1), яка характеризується значною кількістю чітких і інтенсивних відбитків. Видно, що картини дифрактограм на рис. 2(а) та 2(б) дещо співпадають. Однак порівняльний аналіз рис. 2 (а) і 2 (б) вказує на присутність в осаді нової фази, дифрактограма якої має чітко виражений шаровий характер з відстанню між шарами 8,76 Å. До шарових ліній відносяться відбитки з міжплощинними відстанями d, які дорівнюють 8,76; 4,38; 2,92 і 2,19 Å. Дифракційні максимуми з даними міжплощинними відстанями індукуються як різні порядки відбитків від однієї площини X-фази. У картотеці ASTM даної речовини не було виявлено.

Після подрібнення кристалів осаду (зразок 2) спостерігалася інша картина дифрактограми (рис. 2 (в)), яка дала можливість порівняти дані з картотекою ASTM еталонних дифракційних ліній і узгоджується з даними інших авторів [10, 12]. У результаті зразок ідентифіковано з дигідратом сечової кислоти, що відповідає формулі $C_5H_4N_4O_3 \cdot 2H_2O$.

Проведені дослідження були підтверджені даними термічного аналізу, який показав, що в інтервалі температур 80-170°C у зразку осаду відбувається виділення вологи практично в одну стадію (рис. 3). При 120°C зразок втрачає 1,7 моль води, тобто приблизно 2 моль. Можна припустити, що фаза "X" зразка осаду являє собою гідрат,

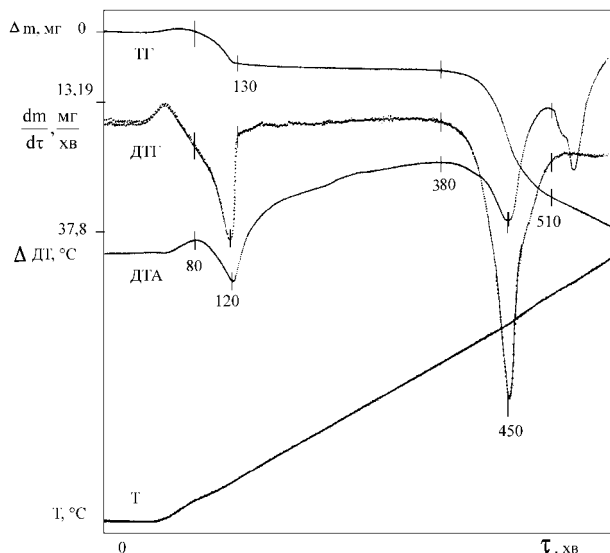


Рис. 3. Термограма осаду.

у якому вода розташовується шарами. Подальше термічне перетворення осаду приводить до утворення сечової кислоти.

Таким чином, було однозначно встановлено склад осаду, який утворюється в ін'єкційному препараті на основі НГФС. Одержані дані дозволили розробити технологічні прийоми для покращення якості препарату.

ВИСНОВКИ

1. Визначено, що осад, який утворюється в ін'єкційній лікарській формі на основі НГФС у процесі зберігання, являє собою кристали дигідрату сечової кислоти.

2. Поверхня кристалів вкрита сумішшю ліпідів, пептидів, пігментів, залишків нуклеїнових кислот та інших органічних речовин природного походження, які присутні в препараті НГФС і співосаджуються разом з кристалами осаду. Завдяки цим сполукам кристали мають жовте або оранжеве забарвлення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамова А.Б. // Тез. докл. I Нац. съезда фармакологов Украины "Современные проблемы фармакологии". — Полтава, 1995. — С. 158.
2. Клиническая иммунология / Под ред. А.В.Караулова. — М.: МИА, 1999. — 604 с.
3. Сичкарь Л.А., Дихтярев С.И., Денисенко Н.В. // Фармаком. — 2006. — №3. — С. 47-52.
4. Desai K.G.H. // Pharm. Sci. Tech. — 2005. — Vol. 6, №2. — P. 202-208.
5. Hartleb M., Leuschner J. // Arzneimittelforschung. — 1997. — Vol. 47. — P. 1047-1051.
6. Lambert C.C., Lambert G., Crundwell G., Kantardjieff K. // J. Exp. Zool. — 1998. — Vol. 282. — P. 323-331.
7. Ouyang J.M., Li X.P. // Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. — 2003. — Vol. 25, №6. — P. 710-713.
8. Tettenhorst T.R., Gerkin E.R. // Powder Diffraction. — 1999. — Vol. 14, Is. 4. — P. 305-307.
9. Schubert G., Reck G., Jancke H. et al. // Urolog. Res. — 2005. — Vol. 33, №3. — P. 231-238.
10. Shirley R. // Sci. — 1966. — Vol. 152, №3728. — P. 1512-1513.
11. Singh V.K., Biswas S., Mathur K.B. et al. // Immunol. Res. — 1998. — Vol. 17. — P. 345-368.
12. Stoller M.L., Meng M.V. Urinary Stone Dis. — Humana Press, 2005. — 235 p.

УДК 615.324.012

УСТАНОВЛЕНИЕ СОСТАВА КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ОСАДКА В ИНЪЕКЦИОННОМ ПРЕПАРАТЕ ИЗ СЕЛЕЗЕНКИ

Л.А.Карпенко

Получение лекарственных средств на основе жидких экстрактов селезенки крупного рогатого скота вызывает определенные трудности. В тканях этих животных содержатся нерастворимые соединения, которые переходят в готовый продукт и со временем дают нерастворимый осадок. Подобный осадок образуется в растворе для инъекций на основе низкомолекулярной гидрофильной фракции селезенки крупного рогатого скота в процессе хранения. С целью установления состава осадка проведен его рентгенофазовый и термический анализ. Показано, что в данном случае осадок представляет собой дигидрат мочевиной кислоты.

UDC 615.324.012

THE STRUCTURAL DETERMINATION OF THE CRYSTALLINE PRECIPITATE IN INJECTION MEDICINE FROM THE SPLEEN

L.A.Karpenko

To obtain medicines based on the liquid extracts of the cattle's spleen causes the certain difficulties. In tissues of these animals there are insoluble compounds, which come into a ready product and form an insoluble precipitate in the course of time. The similar precipitate is formed in the solution for injections based on the low-molecular hydrophilic fraction of the bovine spleen while storing. With the purpose of determination of the precipitate's composition the X-ray powder diffractometry and thermal analysis have been performed. It has been shown that in this case the precipitate is uric acid dehydrate.

Виносимо подяку старшому науковому співробітнику кафедри фізики металів та напівпровідників НТУ "ХПІ" В.Є.Виноградову і співробітникам лабораторії електронної мікроскопії ХНУ ім. Каразіна за допомогу в проведенні експериментів.