

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ФАЗОВАЯ ДИАГРАММА БИНАРНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ СИСТЕМЫ «КЕТОПРОФЕН ТРОМЕТАМОЛА - КЕТОРОЛАК ТРОМЕТАМОЛА». АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭВТЕКТИКИ

Серякова Анна Николаевна

*ассистент кафедры химии фармацевтического факультета,
Самарский государственный медицинский университет, г. Самара*

Ткаченко Михаил Лукич,

*канд. хим. наук, доцент кафедры химии фармацевтического факультета,
Самарский государственный медицинский университет, г. Самара*

Жнякина Лидия Евгеньевна,

*канд. фарм. наук, провизор-аналитик, ГБУЗ «Центр контроля качества
лекарственных средств Самарской области, г. Самара*

АННОТАЦИЯ

Приведены данные фазовых равновесий системы «Кетопрофен трометамола: Кеторолак трометамола». Установлено, что эвтектика реализуется при соотношении 72:28% мол соответственно с температурой плавления 107,8°C.

Антигипералгетическая активность эвтектики оказалась на 178% выше активности модельной смеси 1:1 мол в сопоставимых дозах.

ABSTRACT

Shows the phase of equilibria of the system «ketoprofene trometamine-ketorolac trometamine». Found that the eutectic is implemented with a ratio of 72:28% mole with melting point of 107,8° C. Anti-hyperalgesia activity of eutectic was on 178% higher activity of the model composition 50:50 % moll.

Ключевые слова: дифференциальная сканирующая калориметрия, кетопрофен трометамола, кеторолак, эвтектика, диаграмма фазовых равновесий, каррагенин, анальгетическая активность.

Для целей обеспечения необходимой скорости абсорбции лекарственных веществ (ЛВ) в последнее время все больше привлекают внимание твердые дисперсные системы (ТДС) в качестве возможной формообразующей основы при создании новых рациональных лекарственных форм. Как известно [5], ТДС могут быть различными по типу физико-химического взаимодействия: твердые молекулярные растворы, стеклообразные растворы, аморфные суспензии ЛВ в кристаллическом носителе, связанные или комплексные молекулярные растворы, простые эвтектические смеси и любые комбинации перечисленных групп

Как сообщалось [1], если компоненты лекарственной системы находятся в эвтектическом соотношении, то существенно изменяется их растворимость. Твердые фармацевтические препараты, как правило, представляют собой гетерогенные системы, состоящие из одного или более активных фармацевтических ингредиентов и определённого количества так называемых наполнителей. Некоторые компоненты этой смеси могут взаимодействовать, образуя, например, низкотемпературные эвтектические сплавы или стабильные химические соединения (со-кристаллы). Оба из этих случаев имеют решающее значение для разработки лекарств. Низкотемпературные эвтектики могут усложнять некоторые стадии производства таблеток, в то время как формирование со-кристаллов может влиять на биодоступность некоторых активных фармацевтических ингредиентов [7]. Несмотря на упомянутые сложности в технологии производства лекарственных форм, что явилось причиной

считать такие композиции фармацевтическими несовместимостями, эвтектики, тем не менее, могут представлять интерес как перспективная система доставки при разработке новых лекарств с прогнозируемыми биофармацевтическими характеристиками. Некоторые из них были успешно применены ещё в 1889 г. Бонейном [6] в оториноларингологии. Сейчас легко можно найти почти в любой аптеке EMLA-крем, главными действующими составными частями которого является эвтектическая смесь двух местноанестезирующих веществ: прилокаина и лидокаина. Сообщалось [10], что удивительно высокая проникающая способность через биологические мембраны активных его веществ, в том числе через неповрежденную кожу, связана как раз именно с тем, что действующие вещества находятся в эвтектическом соотношении.

Некоторые из эвтектик способны к образованию жидкокристаллических систем и температуры плавления их, вследствие известной для эвтектик температурной депрессии, могут оказаться даже ниже температуры поверхности тела человека. Последнее способствует тому, что эта расплавленная жидкость проникает через кожу быстрее, чем ожидалось. Образующиеся капельки так называемого переохлаждённого расплава, наподобие масляным, легко подвергаются эффективному самоэмульгированию с образованием капелек нано размерных величин [9].

Информацию о возможности взаимодействия между компонентами лекарственных форм следует извлекать из диаграмм равновесия фаз (ДРФ). ДРФ

могут быть получены на основе экспериментальных данных или вычислены, если доступны соответствующие термодинамические характеристики исходных веществ, используя известное уравнение Шредера-Ле-Шателье. Дифференциальная сканирующая калориметрия является одним из подходящих методов для определения ДРФ бинарных систем, содержащих органические вещества с относительно низкой температурой плавления [8], как например рассматриваемые кеторолак трометамола и, особенно, кетопрофен.

Цель работы – исследование фазовых равновесий в отношении конденсированной системы «Кетопрофен трометамола: Кеторолак трометамола» и доклинические испытания состава, отвечающего инвариантной точке на диаграмме состояния (плавкости) указанной системы.

Использованный в работе Кетопрофен трометамола был получен нами совместной кристаллизацией равных мольных долей Трометамина (CAS—77–86–1), производитель Мерск KGaA, и Кетопрофена (CAS—22071–15–4), производитель Вируд ГМБХ, путем растворения в этаноле и дальнейшим его полным испарением при стоянии и последующей многократной перекристаллизацией из этанола образовавшегося со-кристалла до получения одинаковой температуры плавления в двух последних фракциях ($\pm 0,1^\circ\text{C}$ ДСК). Кетопрофен трометамола представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, легко растворим в воде. Температура плавления: $114,4^\circ\text{C}$.

Кеторолак трометамола (CAS—74103–07–4) производитель QUIMICA SINTETICA (Madrid – Spain), соответствующий требованиям Ph Eur 6, обладает противовоспалительной, анальгетической и умеренной жаропонижающей активностью.

Исследования фазовых равновесий проводили на дифференциальном сканирующем калориметре ДСК-500 [3] в режиме нагревания.

Составы для термоаналитических исследований готовили во всем диапазоне соотношений через 2-0,5 мольных процентов путем растирания в ступке рассчитанных масс исходных веществ в присутствии небольшого количества спирта для обеспечения большей эффективности измельчения и смешивания компонентов до полного испарения спирта.

ДСК-калориметр перед началом измерений был откалиброван по высокочистому стандарту In (Т.пл. $156,6^\circ\text{C}$) и соответствующей квалификации стандарту Sn (Т.пл. $231,9^\circ\text{C}$). Пробы реперных веществ массой около 1,5-5,0 мг нагревались в герметичных алюминиевых тиглях (сковородках) со скоростью 10°K в минуту в атмосфере воздуха. Термические исследования модельной бинарной системы проводили в интервале температур от 20 до 250°C в режиме нагревания со скоростью $10^\circ/\text{мин}$ в атмосфере воздуха. Масса навесок опытных образцов для сканирования составляла около 20 мг. По данным термических исследований построена диаграмма состояния (плавкости) системы (рис. 1). Конгруэнтное равновесие реализуется для данной системы при соотношении 72:28% мол ($71,9:28,1\%$ масс.) кетопрофен трометамола и кеторолак трометамола соответственно. Температура плавления эвтектического состава $107,8^\circ\text{C}$.

По общему виду диаграммы видно, что систему «Кетопрофен трометамола – Кеторолак трометамола» согласно классификации Гиббса-Розебома следует относить к простым эвтектикам [2].

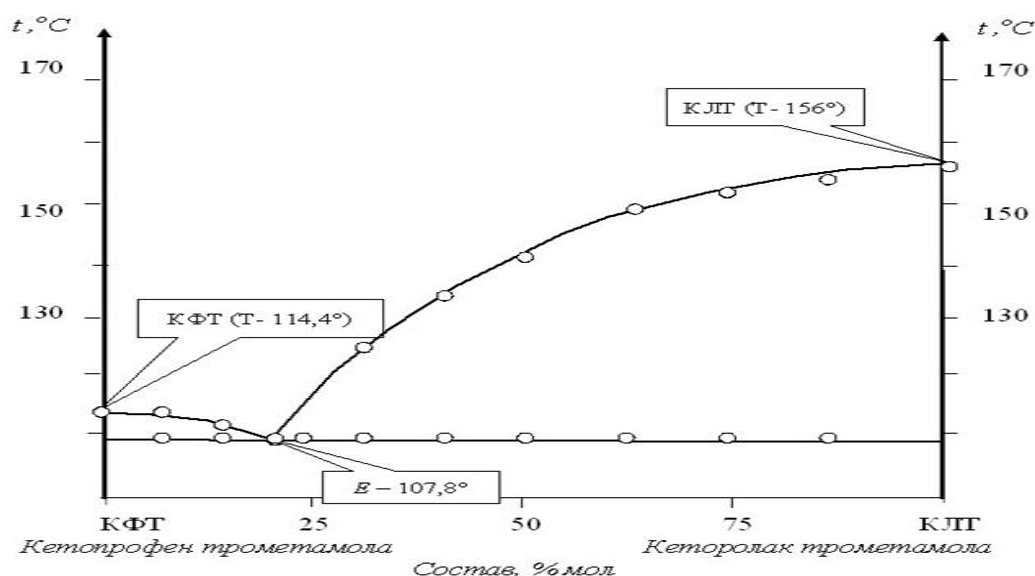


Рис. 1. Диаграмма состояния (плавкости) системы «Кетопрофен трометамола (КФТ) Кеторолак трометамола (КЛТ)». По оси абсцисс (барицентрическая) – концентрация, мол %. По оси ординат – температура, градусы Цельсия.

Доклинические испытания противовоспалительной активности проводили на белых беспородных крысах обоего пола с использованием: смеси

Кетопрофен трометамола-Кеторолак трометамола (1:1 мол) и эвтектического состава Кетопрофен тро-

метамола-Кеторолак трометамола. Для эксперимента крысы делились на три группы: одна контрольная и две опытные по 9 особей в каждой. Контрольная группа получала с помощью внутривенного зонда только воду (2% от массы тела), а опытные группы тем же путем – исследуемые образцы: смесь Кетопрофен трометамола – Кеторолак трометамола 1:1 мол, и эвтектическая композиция «Кетопрофен трометамола – Кеторолак трометамола».

Воспалительная гипералгезия (повышенная болевая чувствительность тканей) вызывалась субплантарным введением 0,1 мл 1% раствора каррагинина подопытным животным [4]. Оценку вели по снижению порога болевой чувствительности (ПБЧ) в условных единицах (по разности ПБЧ на механическое раздражение тканей лапы животного (давление) до введения каррагинина и через 3 ч после него) при помощи анальгезиметра типа Ugo Bazile.

Таблица 2.

Число вариант = 9	Порог болевой чувствительности (ПБЧ) до введения каррагинина			Порог болевой чувствительности (ПБЧ) после введения каррагинина		
	Контроль	Кетопрофен трометамола: Кеторолак трометамола (1:1 мол)	Эвтектика Кетопрофен трометамола: Кеторолак трометамола	Контроль	Кетопрофен трометамола: Кеторолак трометамола (1:1 мол)	Эвтектика: Кетопрофен трометамола: Кеторолак трометамола
Среднее	188,5	271,9	271,9	167,5	328,4	372,8

* - различия показателей достоверны ($P < 0,05$)

Как видно из таблицы, в среднем ПБЧ после введения каррагинина снизился на 21,0 (188,5–167,5). Под воздействием состава эвтектики Кетопрофен трометамола-Кеторолак трометамола на фоне введенного каррагинина порог болевой чувствительности увеличился на 100,9, в то время как увеличение ПБЧ в аналогичном эксперименте с использованной смеси 1:1 мол произошло лишь на 56,5 (328,4–271,9). Таким образом, анальгетический эффект эвтектического состава почти в 2 раза выше ($100,9/56,5 = 1,78$) аналогичного показателя, полученного нами в отношении состава 1:1 мол таких же составляющих в сопоставимых дозах.

Причину того, почему эвтектика оказалась более активной, чем модельная смесь таких же компонентов, но в соотношении 1:1 мол ещё предстоит установить, но уже сейчас ясно, что живая клетка на присутствие эвтектики лекарственных веществ откликается неожиданным образом, что делает эвтектическую формацию, как своеобразную систему доставки лекарственного вещества, весьма интересным научным объектом.

Список литературы:

1. Алесковский В.Б. Химия твердых веществ. М., 1978, С.20-37.
2. Аносов В. Я., Озерова М. И., Фиалков Ю. Я. Основы физико-химического анализа, Москва, Наука, 1976; С. 125–127.
3. Мощенский, Ю.В. Дифференциальный сканирующий калориметр ДСК- 500 // Приборы и техника эксперимента. – 2003; 6: 143–144.

4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. / Под общей ред. Р.У. Хабриева. –2-е изд., перераб. и доп. // М.: ОАО «Изд. Медицина», – 2005; 832 с.

5. Тенцова А.И., Добротворский А.Е. Твердые дисперсные системы в фармации // Фармация.– 1981; 2: 65-69.

6. Bonain, A., Note au sujet de l'anesthésique local employé en oto-rhinolaryngologie sous la domination liquide de Bonain // Ann Malad Oreille Larynx. – 1907; 33: 216–217.

7. Hwang M. Bi, S.-J., Morris K.R. Mechanism of eutectic formation upon compaction and its effects on tablet properties // Thermochim. Acta. –2003; 404: 213–226.

8. Matsuoka M., Ozawa R. Determination of solid-liquid phase equilibria of binary organic systems by differential scanning calorimetry // J. Cryst. Growth. –1989; 96: 596–604.

9. Nazzal S., Smalyukh I. I., Lavrentovich O. D., Khan Mansoor A. Preparation and in vitro characterization of a eutectic based semisolid self-nanoemulsified drug delivery system (SNEDDS) of ubiquinone: mechanism and progress of emulsion formation // International Journal of Pharmaceutics.– 2002; 235: 247-265.

10. Sarah Fiala, Stuart A. Jonesa, Marc B. Brown. A fundamental investigation into the effects of eutectic formation on transmembrane transport // International Journal of Pharmaceutics // 2010; 393: 68–73.