

Нестеренко Г. М., Михалик О. І., Козак Н. В., Нізельський Ю. М.

ТЕПЛОФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ФЛУРЕНІЗИДУ-СУБСТАНЦІЇ, СУБСТРАТУ І МАТЕРІАЛУ ТАБЛЕТОК

Досліджено вплив компонентів лікарських форм вітчизняного протитуберкульозного препарату флуренізиду на теплостійкість матеріалу таблеток. Показано підвищення теплостійкості лікарських форм у порівнянні з субстратом. Висловлено припущення про можливість взаємодії гідразидного фрагменту субстанції з полісахаридами субстрату. Виявлена кореляція кількості адсорбованої таблеткою вологи за нормальних умов зберігання із вмістом полісахаридної компоненти в субстраті та часом зберігання.

Н-(9 флуреніліден)-МЧзонкотиногідразид (флу-ренізид) - новий вітчизняний препарат для лікування туберкульозу. Він має значну бактеріостатичну дію відносно штамів мікобактерій людського туберкульозу, прискорює загоювання, підвищує імунологічну реактивність організму, має добру проникність крізь міжклітинні мембрани, низьку токсичність [1-2] і включений до «Національного переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів і виробів медичного призначення».

Важливою складовою детального дослідження механізму дії препарату є вивчення фізико-хімічних властивостей лікарських форм. Деструктивні перетворення, які можуть відбуватись в субстанції та компонентах субстрату в процесі виготовлення лікарських форм, здатні суттєво впливати на фізико-хімічні та фармакологічні властивості препарату. Характер таких перетворень потребує детального вивчення.

Дослідження субстанції, лікарських форм флуренізиду та компонентів субстрату проводили методом термогравіметрії з використанням приладу DERIVATOGRAPH Q-1500D системи PAULIK-ERDEY. Режим термоокиснювальної деструкції являв собою нагрівання зразка в корундовому тиглі зі швидкістю 5 град./хв від кімнатної температури до 600 °С в атмосфері повітря з видаленням летких продуктів. Температурні інтервали стадій розкладу оцінювали за диференційними кривими втрати маси. Результати аналізу наведено в таблиці. Криві втрати маси ТГ, диференційні криві втрати маси ДТГ та диференційні криві термічного аналізу ДТА представлено на рисунках. У подальшому обговоренні прийнята така нумерація зразків; 1 - чиста субстанція (наважка 40,2 мг); 2 - лікарська форма 0,15 г (2001 р. наважка 45 мг); 3 - лікарська форма 0,15 г (2000 р. наважка 45 мг); 4 - лікарська форма 0,15 г (1999 р. наважка 46 мг); 5 - лі-

Таблиця. Характеристики стадій втрати маси в процесі термоокиснювальної деструкції субстанції, лікарських форм флуореніду та компонентів субстрату

Зразок	Коксовий залишок при 600 °С, %	I стадія		II стадія		III стадія		T _{плт} , °С
		T _{мас.швидк.} , °С	ΔТГ, %	T _{мас.швидк.} , °С	ΔТГ, %	T _{мас.швидк.} , °С	ΔТГ, %	
1	0,0	—	—	320	40,0	530	81,2	215
2	0,0	70	1,1	290	38,9	530	88,9	210
3	0,0	75	1,7	300	26,7	530	88,9	220
4	0,0	70	3,2	295	46,8	510	89,4	210
5	3,2	70	2,2	295	41,1	515	84,4	210
6	6,7	90	6,7	300	50,0	480	91,1	—
7	4,0	90	6,0	305	56,0	460	93,5	—
8	30,0	100	5,0	300	35,0	400	70,0	—
9	6,3	70	2,1	205	20,3	410	90,1	—
		110	3,0	320	64,6			
10	19,5	125	2,5	325	10,0	470	57,5	125
				415	31,5			

карська форма 0,05 г (наважка 45 мг); 6 - модельний субстрат (крохмаль, наважка 45 мг); 7 - субстрат лікарської форми згідно з [3] (наважка 50 мг); 8 - метилцелюлоза (наважка 50 мг); 9 - ТВІН-80 (наважка 48 мг); 10 - стеарат Са (наважка 50 мг).

Теплофізичні властивості лікарських форм флуореніду

Рис. 1 ілюструє характер та кількість стадій втрати маси зразків. У таблиці наведено дані про втрати маси на момент досягнення максимальної швидкості розкладу на стадії та відповідна цьому температура, а також про коксовий залишок при 600 °С.

Маса зразків лікарських форм знижується в діапазоні від 70 до 600 °С і складається з 3 стадій різної інтенсивності - з максимальною інтенсивністю розкладу в діапазоні 290-320 °С. Введення субстрату практично не впливає на загальний вигляд кривої втрати маси флуореніду, однак коксовий залишок зростає із збільшенням масової частки субстрату. Крім того, на кривій ДТА чистого крохмалю (зразок 6) відсутній ендопік в області 210 °С, пов'язаний з плавленням флуореніду. Характерні температури розкладу на I та II стадіях не залежать (в межах похибки експерименту) від дози субстанції у зразку та дати виготовлення лікарської форми. Однак спостерігається певна кореляція між величиною втрати маси на стадії та дозою субстанції або часом виготовлення лікарської форми. Так, величини втрати маси на I стадії, яку ми

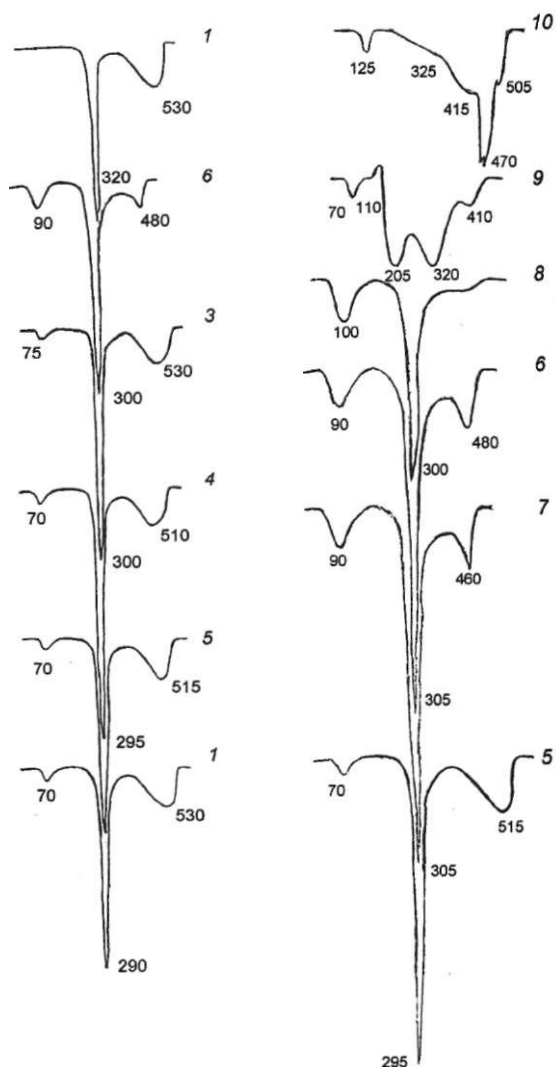


Рис. 1. Характер та кількість стадій втрати маси зразків. Криві ДТГ: зразків лікарських форм, субстанції, субстрату та компонентів субстрату. Нумерація кривих відповідає нумерації зразків в таблиці

пов'язуємо з видаленням адсорбованої воло- ги, можуть бути розташовані в ряд:

$$\Delta TГ6 \text{ (крохмаль)} > \Delta TГ5(0,05) > \Delta TГ2 (0,15) > \Delta TГ1 \text{ (субстанція)}$$

за парціальним вмістом субстанції у зразку; та

$$\Delta TГ4 (2001) > \Delta TГ3(2000) > \Delta TГ2 (тд)$$

за роком виготовлення лікарської форми.

Величини втрати маси на II стадії утворю- ють послідовність:

$$\Delta TГ6 \text{ (крохмаль)} > \Delta TГ5(0,05) > \Delta TГ2 (0,15) - \Delta TГ3 \text{ (субстанція)}$$

для зразків за вмістом флуренізиду.

Крім того, температура максимальної швидко- сті розкладу на III стадії для недавно виготовле- них систем корелює із вмістом субстанції у зразку:

$$560 \text{ }^\circ\text{C(субстанція)} > 530 \text{ }^\circ\text{C(0,15)} > 510 \text{ }^\circ\text{C(0,05)} > 480 \text{ }^\circ\text{C (крохмаль)}.$$

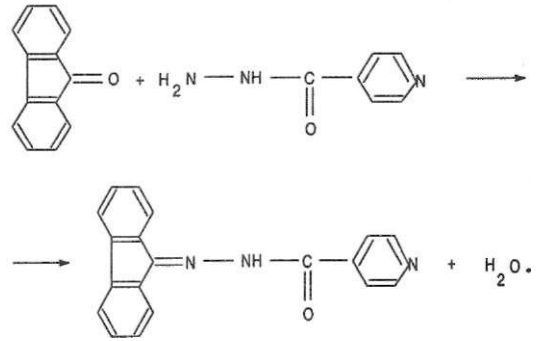
Таким чином, чим довше зберігається лікар- ська форма, тим більше втрачається маса на I стадії; чим менший вміст субстанції у зразку (в межах розглянутих концентрацій), тим більша кількість адсорбованої води у зразку та нижча характерна температура III стадії. Виявлені залежності можуть бути зумовлені змінами, які відбуваються як в субстанції, так і в компонен- тах субстрату. Не можна також виключати мож- ливість взаємодії субстрат-субстанція в про- цесі виготовлення лікарських форм флуренізи- ду. Дослідження в цьому напрямі становлять практичний та науковий інтерес.

Оцінка впливу субстанції та компонентів субстрату на теплофізичні властивості лікарської форми

Згідно з [3] в таблетках флуренізиду міс- титься 0,05 або 0,15г флуренізиду (субстанція)

та допоміжних речовин (крохмаль, метилцелю- лоза, стеарат Са та ТВІН-80) у кількості, до- статній для отримання таблетки масою 0,08 або 0,23 г. Оцінка впливу складових на їх теплофі- зичні властивості в субстраті та лікарській формі досі не проводилась, хоча це може вияви- тись важливим для технології виготовлення і фармакологічної активності таблеток. Нами була досліджена термоокиснювальна деструкція кро- хмалю, метилцелюлози, стеарату кальцію, ТВІН-80 та їх суміші в умовах, аналогічних до вказаних раніше для лікарських форм різ- них років виготовлення та різного вмісту суб- станції. На рис. 2 представлено криві ТГА ін- дивідуальних компонентів субстрату, їх су- міші згідно з [3], а також лікарської форми (0,05 г флуренізиду).

Флуренізид отримують реакцією флуорено- ну-9 з гідразидом піридин-4 карбонової кислоти за схемою [4-6]:



У субстанції флуренізиду допускається на- явність до 1 % маси вихідних сполук [6]. Хімічна структура молекули флуренізиду, поєднання флуо- ренового ядра, гідразидної групи та залишку ізоні- котинової кислоти, а також специфічний комплекс фізико-хімічних властивостей сприяють ви- сокій ефективності препарату.

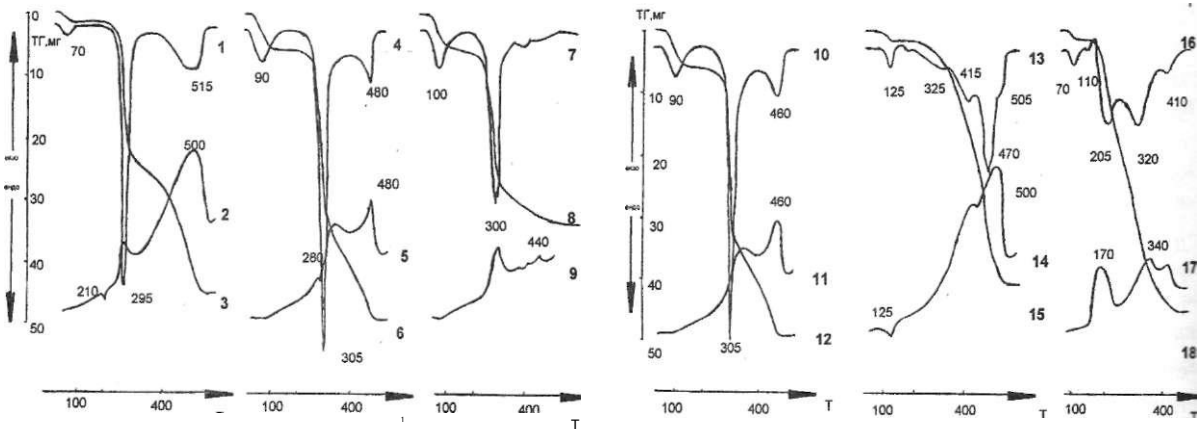
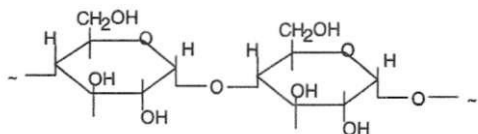


Рис 2. Криві ТГ для лікарської форми 0,05 (1-3), крохмалю (4-6); метилцелюлози (7-9); субстрату (10-12); стеарату кальцію (13-15) та ТВІН-80 (16-18), де 1, 4, 7, 10, 13, 16-криві ДТГ, 2, 5, 9, 11, 14, 17-криві ДТА і 3, 6, 8, 12, 15, 18-криві ТГ

Динамічний аналіз термоокиснювальної деструкції флуренізиду (зразок 6) показує наявність 2 стадій інтенсивної втрати маси з максимальною швидкістю розкладу при температурах 320 та 530 °С. Близькими до цих стадій за температурними інтервалами та співвідношенням інтенсивності є II та III стадії втрати маси лікарських форм. Втрата маси лікарських форм в інтервалі температур 60-90 °С (I стадія), яка супроводжується ендоефектом на кривих ДТА, може бути пов'язана з видаленням адсорбованої води з компонентів субстрату. Дійсно, на кривих ТГ субстрату (зразок 7) та його компонентів з'являється додаткова (в порівнянні з субстанцією) стадія втрати маси в діапазоні 70-100 °С, яка супроводжується широким ендопіком на кривих ДТА.

Метилцелюлоза та крохмаль належать до класу полісахаридів. Їх молекули утворюються із моносахаридних залишків, з'єднаних між собою через атом кисню.



Целюлоза є переважно лінійним полімером, а крохмаль є сумішшю лінійного (амілоза) та розгалуженого (амілопектин) полісахаридів.

Криві ТГ крохмалю та целюлози мають майже однаковий вигляд, відображаючи хімічну подібність зразків, що не суперечить літературним даним [7]. I стадія втрати маси в діапазоні температур 70-120 °С відповідає видаленню адсорбованої води. II стадія інтенсивного розкладу в діапазоні температур 290-310 °С в літературі віднесена до процесу деполімеризації і початку ароматизації. III стадія - при температурах понад 400 °С відповідає деструкції вуглецевого скелета.

На кривих ДТГ целюлози вона проявляється слабкіше внаслідок графітізації зразка і зсуву цієї стадії в бік підвищених температур.

Як видно з рисунка, криві ТГ, ДТГ та ДТА субстрату практично збігаються з відповідними кривими полісахаридів, на відміну від двох інших компонентів субстрату. Багатостадійні і складні процеси термоокиснювальної деструкції стеарату кальцію та ТВІН-80 майже не впливають на деструкцію субстрату.

Варто зауважити, що зразки лікарських форм виявляють в аналізі дещо меншу теплостійкість, ніж субстанція. Однак матеріал таблеток значно теплостійкіший, ніж субстрату. Це проявляється у зменшенні втрати маси в усіх трьох стадіях розкладу, а також у зміщенні III стадії в бік вищих температур на 30-50 °С (див. таблицю). Отримані результати не дозволяють виключити можливість взаємодії субстанція-субстрат (найімовірніше субстанція - полісахарид) у процесі виготовлення лікарської форми. На користь такого припущення говорить також здатність похідних гідразину вступати в реакцію з альдегідними групами, естерами в присутності похідних піридину та карбоксильними групами при підвищених температурах [8-10]. Зокрема, в літературі [9] описано гідразони моносахаридів, одержані із гідразиду ізонікотинової кислоти. Крім того, згідно з [10] обробка целюлозного волокна гідразидом ізонікотинової кислоти суттєво підвищує теплостійкість волокна та дозволяє одержати матеріали, що здатні витримувати стерилізацію в автоклаві.

Обґрунтування або спростування висловленого припущення вимагає використання додаткових методів дослідження (наприклад, 14-, ПМР-, електронна спектроскопія) і більш детального аналізу реакційної здатності похідних гідразиду ізонікотинової кислоти.

1. Петрух Л. І., Коваленко М. М., Михалюк О. І. Флуренізид - новий оригінальний препарат для лікування туберкульозу // Создание ЛС. ФАРМАКОМ, - 1999. - № 2. - С. 9-13.
2. Постанова Кабінету Міністрів України № 1482 від 16.11.2001 «Про затвердження Національного переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів і виробів медичного призначення».
3. Tabulettae Flurenizidi 0,05 aut 0,15// ТФС 424-5/144-1528-00.
4. Гідразид ізонікотинової кислоти (ізоніазид) та його похідні // Хімфарм журнал. - 2000. - Т. 34. - № 1. - С. 12-19.
5. Коваленко М. М., Петрух Л. І., Хованська Н. П. та ін. Визначення споріднених домішок у субстанції флуренізиду // Фармаком, - 1999. - № 6. - С. 35-39.

6. Flurenizidum // ТФС 42У-5/144-1546-99.
7. Оридорога В. А., Медведєва Т. В., Оридорога Л. М. и др. Термографический анализ физиологически активных окисленных целлюлоз // Физиологично активні речовини - 2000 - № 1(29). - С. 42-44.
8. Кочетков Н. К., Бочков А. Ф., Дмитриев Б. А. и др. Химия углеводов - М: Химия, 1967. - 671 с. (С. 115).
9. Греков А. П. Органическая химия гидразина - Киев: Техника, - 1966. - 236 с.
10. Греков А. П., Сухорукова С. А. Полимеры на основе гидразина. - Киев: Наукова думка, 1976. - 215 с.

Н. М. Nesterenko, O. I. Mychalyk, N. B. Kozak, Yu. M. Nizelsky

HEAT-PHYSICAL PROPERTIES OF FLURENIZIDE-SUBSTANCE, OF SUBSTRATUM AND MATERIAL OF TABLETES

The influence was analyzed of Ukraine made tuberculostatic drug flurenizide substratum components on thermal stability of pellet material. It was shown that pellet material is more thermostable than substratum mixture. The interaction possibility could not be ignored of flurenizide and substrate polysaccharides. The correlation was found of adsorbed moisture weight loss with flurenizide content as well as with time of pellet preparation.