



УДК 615.212

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ КОМПОНЕНТАМИ В СМЕСЯХ ПАРАЦЕТАМОЛА, КОФЕИНА И АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Г.Б. ГОЛУБИЦКИЙ¹
Е.В. БУДКО²
Н.О. ЕЛЬЦОВА²
О.И. ИЗОСИМИН²

¹⁾ *ОАО Фармстандарт-Лексредства, г. Курск*

²⁾ *Курский государственный медицинский университет*

e-mail: Budko.e@list.ru

Комбинированные препараты на основе ацетилсалициловой кислоты, кофеина и парацетамола давно и хорошо себя зарекомендовали, имеют отработанную технологию, однако новые методы исследования, ужесточение требований к качеству делают актуальным и необходимым исследование возможных процессов между компонентами в твердой фазе в естественных условиях и при воздействии стресс-факторов. Изучение возможных процессов взаимодействия проводили в бинарных смесях компонентов с использованием ИК-Фурье спектроскопии.

Ключевые слова: лекарственные препараты, взаимодействие, анализ, спектроскопия ИК-Фурье.

Комбинированные препараты на основе ацетилсалициловой кислоты, кофеина и парацетамола относятся к ненаркотическим анальгетикам и широко распространены в аптечной сети. По популярности, судя по медицинским сайтам, аналоги располагаются так: Цитрамон П, Аскофен П, Кофицил-плюс, экседрин, Цитрамон Ультра, Цитрамон МФФ, ацифеин, цитрапар, аквацитрамон, ацепар. По составу эти препараты подобны широко известным зарубежным аналогам (Панадол и Мигренол). Формы этих лекарственных средств выпускаются большим количеством фармацевтических предприятий, в частности Фармстандарт-Лексредства (Россия), Медисорб (Россия), Акрихин ХФК (Россия), Фармакон (Россия), Бивитех (Россия), Ирбитский химико-фармацевтический завод (Россия), Органика (Россия), Татхимфармпрепараты (Россия), Верофарм (Россия) и др. [1].

Комбинация указанных препаратов фармакологически оправдана и направлена на борьбу с воспалением, болью и жаром. Ацетилсалициловая кислота обладает жаропонижающим и противовоспалительным действием, ослабляет боль, особенно вызванную воспалительным процессом, улучшает микроциркуляцию в очаге воспаления. Кофеин возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры, снижает агрегацию тромбоцитов. В данной комбинации кофеин в малой дозе практически не оказывает стимулирующего действия на центральную нервную систему, однако способствует нормализации тонуса сосудов мозга и ускорению кровотока. Парацетамол обладает анальгетическим, жаропонижающим и крайне слабым противовоспалительным действием [1]. Вариации дозировок приводят к изменению основной направленности действия и, как следствие, являются критерием выбора препарата.

В фармакологии лекарственные препараты принято разделять на синонимы и аналоги. Под аналогами понимаются лекарства, содержащие разные активные вещества, но предназначенные для лечения одних и тех же болезней. Препараты с одинаковым действующим веществом называются синонимами. Несмотря на то, что перечисленные лекарственные препараты имеют в своем составе одни и те же действующие вещества – ацетилсалициловую кислоту, кофеин и парацетамол, – мы называем их аналогами, так как различия в составе вспомогательных веществ и в технологии производства приводят к отличиям в количественных и качественных характеристиках активности. Кроме знаний о фармакологических, фармакокинетических и фармакодинамических эффектах активных компонентов [1], ученые обладают информацией о химических, физико-химических, физических взаимодействиях, которые протекают внутри лекарственных форм и влияют на фармакологическую активность самого препарата. Эти сведения в обязательном порядке учитываются при разработке технологии оригинальных лекарственных препаратов. Технологию дженерика каждое предприятие разрабатывает под свои технологические возможности и, следовательно, изменяет рецептуру вспомогательных веществ, что влияет на распадаемость, растворимость формы и в целом на биодоступность активных компонентов, при этом физико-химические характеристики качества могут не подвергаться значимым изменениям. Однако исследования последних лет подтверждают наличие процессов взаимодействия в твердой фазе, которые могут существенно влиять на качество лекарственной формы [2, 3, 4, 5].



Препараты, содержащие парацетамол, кофеин и ацетилсалициловую кислоту, имеют отработанную технологию и давно зарекомендовали себя с лучшей стороны. Однако ужесточение требований к качеству делает оценку возможности взаимодействия с использованием современных методов исследования актуальной и необходимой.

Материалы и методы исследования.

Рассматриваемые препараты представляют собой сложную смесь химических соединений, относящихся к различным классам. Лекарственные вещества (ЛВ) проявляют кислотные свойства, однако они явно выражены лишь у ацетилсалициловой кислоты, а у кофеина и парацетамола настолько слабы, что при условиях настоящего исследования практически незаметны. В качестве вспомогательных веществ (ВВ) используются вазелиновое масло, какао, кальция стеарат, крахмал картофельный, лимонная кислота, повидон (ПВП), силиконовая эмульсия КЭ 10-12, стеариновая кислота, тальк.

В работе использовались ЛВ и ВВ, соответствующие требованиям нормативной документации. Пробы предварительно взвешивали на весах Sartorius BP 210 S и растирали в течение 15 минут в агатовой ступке. Смеси подвергали «ускоренному старению» в сушильном шкафу VS 10 при температуре ниже температуры плавления обоих компонентов (100°C).

Исследования проводили методом ИК-Фурье спектроскопии на спектрофотометре Avatar 360 ESP фирмы Nicolet в области частот 4000÷500 см⁻¹. Использовали приставку однократного НПБО Smart Performer (оптический кристалл ZnSe). Спектры обрабатывали при помощи программы Omnic.

Результаты исследования и обсуждение.

Предварительно методом ИК-Фурье спектроскопии были получены спектры поглощения активных и вспомогательных компонентов в области частот 4000÷500 см⁻¹ и сопоставлены со спектрами стандартных образцов (СО). Для бинарных смесей получали спектры после совместного растирания, а также после их нагревания. Изменение спектра смеси компонентов по сравнению с суммой спектров исходных компонентов позволяет предположить взаимодействие веществ. Исходные вещества также нагревали при указанных условиях, после чего получали и анализировали их ИК-спектры. Это позволило исключить влияние процессов в индивидуальных веществах.

Полученные результаты подтвердили изменения в спектрах десяти смесей. Изменения интенсивности и положения полос наблюдались уже после растирания компонентов и усилились после нагревания.

Наибольшее количество изменений выявлено в парах, содержащих ацетилсалициловую кислоту. В модельной смеси ацетилсалициловой кислоты и талька установлено уменьшение интенсивности полос ацетилсалициловой кислоты в диапазоне 3226-2358 см⁻¹, сдвиг и усиление полосы 1256 до 1247 см⁻¹, сложение отдельных полос 1218 и 1182 см⁻¹ в полосу с двумя пиками 1206 и 1185 см⁻¹, отсутствие полосы при 1093 см⁻¹ и появление дополнительных при 1764 и 1751 см⁻¹. Изменения спектральных характеристик не сопровождались внешними проявлениями: цвет (белый) и сыпучесть смеси не изменились.

Изменения ИК-спектра смеси ацетилсалициловой кислоты с ПВП могут быть объяснены смещением электронной плотности в сложноэфирной группе и бензольном кольце кислоты. При нагревании смесь расплавилась.

В смеси ацетилсалициловой кислоты с какао также наблюдаются изменения полос поглощения гидроксильной и карбонильной групп.

В спектрах смесей ацетилсалициловой кислоты и кальция стеарата, а также парацетамола и кальция стеарата наблюдается ряд изменений, свидетельствующих о кислотно-основном взаимодействии этих соединений. Ряд изменений проявился уже при растирании компонентов: отсутствуют полосы ацетилсалициловой кислоты при 2700, 2587, 2545 см⁻¹. В процессе нагревания смесь расплавилась, при этом уменьшилась интенсивность полос кальция стеарата при 3405, 1660, 1575 см⁻¹, а полосы, характерные для ацетилсалициловой кислоты, сместились: 1680 к 1697, 1218 к 1249, 1182 к 1201, 969 к 955 см⁻¹. Участок спектра представлен на рис. 1 и демонстрирует искажение характерных полос.

После нагревания смеси стеарата и парацетамола в спектре отсутствует широкая полоса кальция стеарата при 3434 см⁻¹, наблюдается резкое уменьшение интенсивности полос кальция стеарата при 1660 и парацетамола при 1650 см⁻¹, сложение полос кальция стеарата 1574, 1537 и парацетамола 1562 см⁻¹.

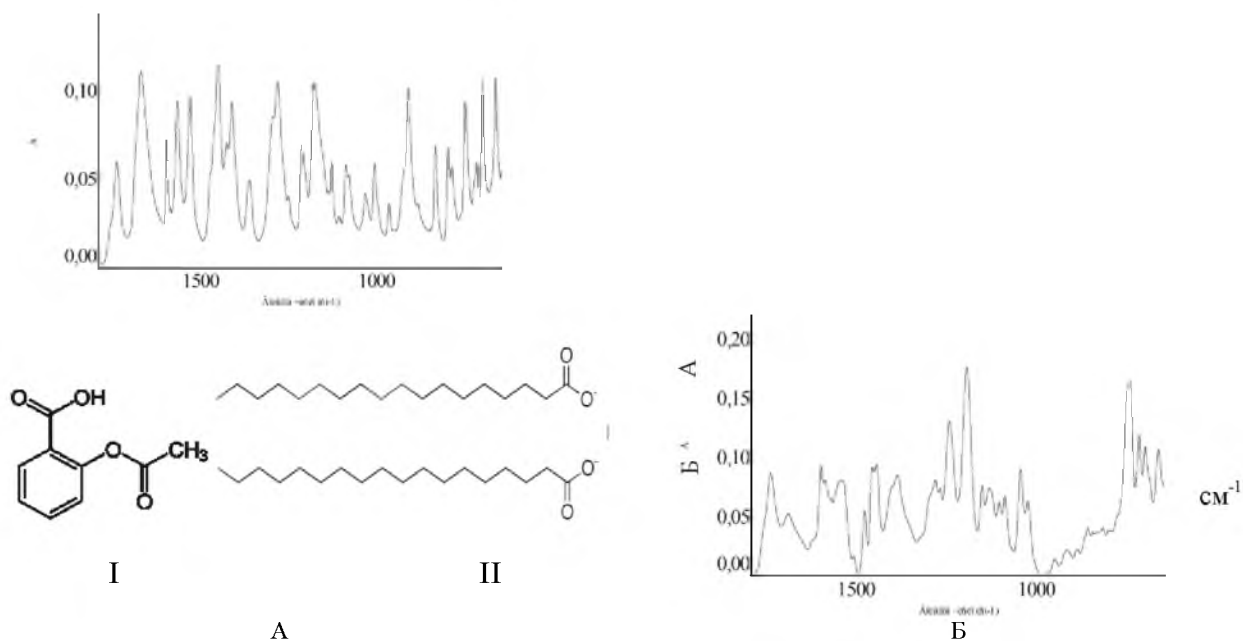


Рис. 1. Сумма ИК-спектров ацетилсалициловой кислоты (I) и кальция стеарата (II) в области частот 1800 – 930 см⁻¹ (А) и ИК-спектр их модельной смеси после нагревания (Б)

В ИК-спектрах модельных смесей всех ЛВ, содержащих силиконовую эмульсию, наблюдается исчезновение полосы при 3353 см⁻¹ (рис. 2), что демонстрирует разрушение межмолекулярных водородных связей (SiO)_n, а усиление полосы в области 3000 см⁻¹ позволяет предположить образование более прочных структур из молекул двух типов.

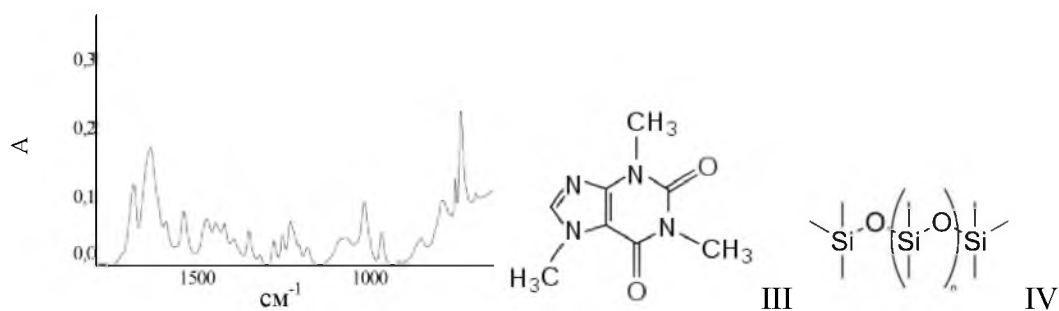


Рис. 2А

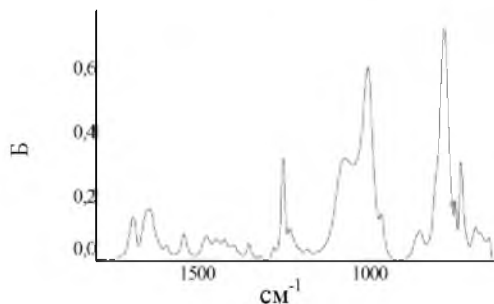


Рис. 2Б

Рис. 2. Сумма ИК-спектров кофеина (III) и силиконовой эмульсии (IV) в области частот 3700-2500 см⁻¹ (А) и ИК-спектр их модельной смеси после нагревания (Б)

Выявленные изменения положений и интенсивностей полос на ИК-спектрах изученных смесей позволяют говорить о взаимодействии между компонентами в твердых лекарственных формах.

Ранее при исследовании готовой лекарственной формы методом ВЭЖХ продукты взаимодействия, кроме салициловой кислоты, обнаружены не были [6] (рис. 3). Однако данная

методика была в первую очередь предназначена для количественного определения компонентов, и для направленного определения продуктов разложения необходима ее доработка.

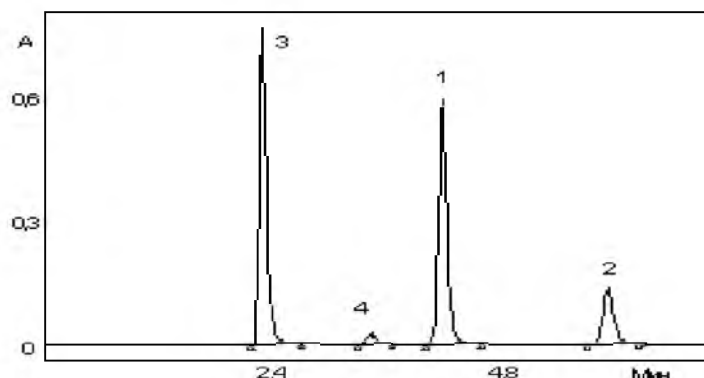


Рис. 3. Хроматограмма испытуемого раствора препарата «Аскофен П»: 1 – парацетамол, 2 – кофеин, 3 – ацетилсалициловая кислота, 4 – салициловая кислота. Детектирование при 220 нм

Соответствие препаратов международным стандартам качества достигается планомерными разработками по совершенствованию технологических приемов производства и методик по контролю качества и безопасности. Проведенные исследования позволили обнаружить взаимодействия между некоторыми лекарственными и вспомогательными компонентами в лекарственном препарате, содержащем парацетамол, кофеин и ацетилсалициловую кислоту. Выявлены пары соединений, контакт которых в экстремальных условиях повышенного давления и температуры приводит к изменению физических (плавление) характеристик смеси и структур самих веществ. При этом исследование готовой лекарственной формы, в том числе методом ВЭЖХ в различных условиях, не выявляет значимых отклонений в качестве препарата, что является показателем оптимальности технологических приемов.

Литература

1. Справочник лекарственных средств VIDAL: <http://www.vidal.ru>
2. Ткаченко, М.Л. Исследование некоторых эвтектических систем лекарственных композиций в условиях ускоренного старения / М.Л. Ткаченко // ХФЖ – 2002. – Т 36, № 12. – С. 45-47.
3. Методы исследования причин нестабильности новой фармакологической композиции в лекарственной форме / Ф.Ф. Ниязи, Е.В. Будко, А.Л.Куликов, Г.Б. Голубицкий, Т.Ю. Валюкевич., В.С. Паньжин // Заводская лаборатория. – 2007. – Т.73, №9. – С.27-31.
4. Взаимодействие между компонентами таблеток «Пятикомпонентный препарат от простуды» / В.М. Иванов, Г.Б. Голубицкий, А.Л. Куликов, Т.Ю. Валюкевич, М.В. Покровский, Е.В. Будко // Вестн. МГУ. Серия 2: Химия. – Т. 48, № 3. – 2007. – С. 178-181.
5. Исследования тройной лекарственной системы кофеин-парацетамол-мочевина / Л.Е. Жнякина, Ю.В. Мощенский, М.Л. Ткаченко, И.А. Леванкж, М.А. Лосева // Фармация. – 2008. – № 2. – С.29-32.
6. Хроматографическое разделение парацетамола, кофеина и аспирина на сорбенте с привитыми нитрильными группами и анализ таблеток «Аскофен П» / Г.Б. Голубицкий, Е.М. Басова, В.М. Иванов, Е.В. Будко, А.В. Костарной // Журнал аналитической химии. – 2007. – Т 62, №6. – С. 636-640.

THE INTERACTION BETWEEN THE COMPONENTS IN MIXTURES OF PARACETAMOL, CAFFEINE AND ASPIRIN

G.B. GOLUBITSKIY,¹
E.V. BUDKO²
N.O. ELTSOVA²
O.I. IZOSIMIN²

¹⁾ Pharmstandard-
 Leksredstva Kursk

²⁾ Kursk State Medical
 University

e-mail: Budko.e@list.ru

The combination of drugs based on aspirin, caffeine and acetaminophen has long been performing well in the pharmaceutical market and industry. However, the new method of research, more stringent quality requirements make the assessment of the current process capabilities between components in the solid phase necessary. We used a stress factor for the increase of interaction. Direct study of possible interactions between the pair is in a mixture of all components using IR spectroscopy.

Keywords: therapeutic drugs, interactions, analysis, Fourier-transform infrared spectroscopy.