



УДК 615.074

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИХ СВОЙСТВ ОСНОВЫ ТИЗОЛЬ ГЕЛЯ

STUDY OF COMPLEXING PROPERTIES BASIS TIZOL GEL

М.В. Махотина¹, И.В. Емельянова¹, А.Ю. Петров², О.А. Мельникова²
M.V. Makhotina¹, I.V. Emelyanova¹, A.Yu. Petrov², O.A. Melnikova²

¹⁾ Общество лабораторных исследований медицинских препаратов,
Россия, 620075, г. Екатеринбург, ул. Бажова, д. 79

²⁾ Уральский государственный медицинский университет,
Россия, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

¹⁾ Organization laboratory studies of drugs, Russia, 620075, Ekaterinburg, Bazhov St., 79

²⁾ Ural State Medical University, Russia, 620028, Ekaterinburg, Repina Str., 3

E-mail: tisolium@mail.ru, usma@usma.ru

Аннотация. В статье представлены результаты исследования комплексообразующих свойств Тизоль геля, используемого в качестве основы для аптечного изготовления мягких лекарственных форм. Результаты физико-химических методов анализа показали, что значения pH и показателей преломления лекарственных композиций отличаются от основы Тизоль геля и не являются аддитивными величинами, что предполагает наличие взаимодействия Тизоля с лекарственными веществами. Значения динамической вязкости лекарственных композиций по сравнению с их основой значительно выше, что свидетельствует об их межмолекулярном взаимодействии. Подтверждением наличия взаимодействия является также изменение окраски при получении лекарственных композиций. Методом ИК-спектроскопии было показано, что в ИК-спектрах лекарственных композиций по сравнению с ИК-спектром основы Тизоль геля наблюдается сдвиг или смещение и увеличение интенсивности полос поглощения, ответственных за образование водородных и координационных межмолекулярных связей. В УФ-спектре Тизоля с йодом наблюдается появление полосы поглощения с $\lambda_{\max}=350$ нм, что свидетельствует о переходе кристаллического йода в ионное стабильное состояние. Данные результаты исследований подтвердили комплексообразующую способность у Тизоль геля, что приводит к образованию стабильных комплексов, обладающих высокой клинической эффективностью.

Resume. In article presented results of study the complexing properties Tizol gel used as a basis for pharmaceutical production of soft dosage forms are provided. Results of physicochemical methods of the analysis presented that values pH and indices of refraction of medicinal compositions differ from a basis Tizol gel and aren't additive sizes that assumes availability of interaction Tizol with medicinal substances. Values of dynamic viscosity of medicinal compositions in comparison with their basis are much higher that demonstrates their intermolecular interaction. Confirmation of availability of interaction is also change of coloring in case of receipt of medicinal compositions. By method of IR-spectroscopy it was shown that in IR spectrums of medicinal compositions in comparison with basis IR spectrum Tizol gel is observed the shift or shift and increase in intensity of strips of absorption responsible for formation of hydrogen and coordination intermolecular communications. In the UF spectrum of Tizol with iodine emergence of a strip of absorption with $\lambda_{\max}=350$ nanometers is observed that demonstrates transition of crystal iodine to an ionic stable condition. These results of study confirmed a complexing capability at Tizol gel that leads to formation of the stable complexes having outstanding clinical performance.

Ключевые слова: комплексообразующие свойства, основа Тизоль гель, лекарственные композиции, физико-химический анализ, ИК-спектроскопия, УФ-спектрофотометрия.

Keywords: complexing properties, basis Tizol gel, medicinal compositions, physicochemical analysis, IR-spectroscopy, UF-spectrophotometry.

Введение

Большинство мягких лекарственных форм, изготавливаемых по рецептам в аптечных условиях, представляют собой сложные по составу механические смеси лекарственных веществ. Мазевая основа для получения этих составов является химически индифферентной и, как правило, многокомпонентной, а также избирательной к химической природе вводимых в нее лекарственных веществ. Приготовление мазей на таких основах включает последовательные технологические стадии (плавление, растворение, диспергирование, эмульгирование, смешивание) или некоторые из них (например, плавление и смешивание; плавление, раство-

рение и смешивание и т. д.) [Марченко, 2004]. Такая традиционная технология изготовления достаточно трудоемка, а получаемые подобным способом составы обладают недостаточной трансдермальной проводимостью к патологическому очагу и, как следствие, недостаточной клинической эффективностью.

Лекарственное средство Тизоль гель, широко применяемое в экстремальных прописях в качестве основы [Смагина, 2010], позволяет получать лекарственные композиции при комнатной температуре путем простого смешивания и растирания с лекарственными веществами разной химической природы без использования вспомогательных веществ (эмульгаторов, стабилизаторов, гелеобразователей). Лекарственные композиции, получаемые на его основе, представляют собой однородные гомогенные гели, обладающие высокой трансдермальной проводимостью и клинической эффективностью, что подтверждено в медицинской практике [Емельянов и др., 2010].

Подобная технология изготовления лекарственных композиций на основе Тизоль геля очень проста и принципиально отличается от традиционной технологии получения мягких лекарственных форм. Такие отличия связаны с уникальностью структуры Тизоль геля.

Тизоль (аквакомплекс глицеросольвата титана) представляет собой металлокомплексное соединение, в котором атом титана, химически связанный с глицерином, является комплексообразующим центром для составляющих молекулу препарата фрагментов: глицерина и воды. Такая структура молекулы Тизоля позволяет предположить наличие у него комплексообразующей способности при смешивании с лекарственными веществами, что в свою очередь позволило бы объяснить технологические особенности изготовления лекарственных композиций на его основе и их высокую клиническую эффективность. Учитывая это, изучение комплексообразующих свойств основы Тизоль геля представляет большой практический интерес.

Цель

Исследование комплексообразующих свойств Тизоль геля – основы для приготовления мягких лекарственных форм.

Материалы и методы исследования

Физико-химические методы анализа.

Исследование комплексообразующих свойств основы Тизоль геля физико-химическими методами анализа проводили путем изучения значений рН среды, показателя преломления, динамической вязкости основы Тизоль геля и следующих лекарственных композиций, полученных на его основе: Тизоль с диклофенаком натрия, Тизоль с йодом, Тизоль с метронидазолом, 80% водный раствор Тизоля с ацетилсалициловой кислотой. Фармацевтические компоненты [диклофенак натрия (ФС 42-0260-07), йод (ФС.2.2.0007.15), метронидазол (ФС-000349), ацетилсалициловая кислота (42-0220-07)] для приготовления составов на основе Тизоль геля (ФСП 42-3157-06) использовались в виде порошкообразных субстанций. Результаты анализов сравнивали с теми же показателями основы Тизоль геля. Все исследования проводили при 20°C непосредственно в мягких лекарственных формах по методикам, описанным в Государственной Фармакопее РФ XII. Показатель концентрации ионов водорода устанавливали с помощью прибора рН-150 М (ГФ XII, вып. 1, с. 85). Средние значения рН исследуемых образцов получали из пяти параллельных опытов. Установление показателя преломления образцов проводили на рефрактометре ИРФ-454Б2М (ГФ XII, вып. 1, с. 52). Определение динамической вязкости проводили на ротационном вискозиметре Brookfield модели «В» (ГФ XII, вып. 1, с. 47).

Спектральные методы анализа

Исследование комплексообразующих свойств основы Тизоль геля спектральными методами анализа проводили путем изучения следующих лекарственных композиций на его основе: Тизоль с метронидазолом и Тизоль с йодом.

Лекарственную композицию Тизоля с метронидазолом исследовали методом ИК-спектроскопии, а лекарственную композицию Тизоля с йодом – методами ИК-спектроскопии и УФ-спектроскопии.



ИК-спектр лекарственной композиции Тизоля с метронидазолом сравнивали с ИК-спектрами основы Тизоль геля и метронидазола, а ИК-спектр Тизоля с йодом – с ИК спектром основы Тизоль геля.

Для проведения экспериментов методом ИК-спектроскопии использовали ИК-спектрометр Specord-M80 в спектральном диапазоне 4000–200 см⁻¹. ИК-спектры образцов получали, раздавливая их между негигроскопичными прозрачными в ИК-области окошками KBr.

Исследование лекарственной композиции Тизоля с йодом методом УФ-спектрофотометрии проводили на спектрофотометре СФ-46 при толщине рабочего слоя 1 см. Лекарственную композицию Тизоля с йодом исследовали в солянокислом растворе. Для анализа раствор лекарственной композиции (С=0.25%) готовили следующим образом: навеску композиции 0.05 г растворяли в 0.4 мл 1 М соляной кислоты, перемешивали и оставляли на 15–20 мин. до получения прозрачного раствора, после чего добавляли дистиллированную воду до получения объема раствора 5 мл.

Результаты и их обсуждение

Результаты физико-химического анализа основы Тизоль геля и его лекарственных композиций представлены в табл. 1.

Таблица 1
Table. 1

Результаты физико-химического анализа исследуемых образцов
Results physico-chemical analysis of studied samples

№ п/п	Состав	pH	n_D^{20}	μ , сПз	Цвет
1.	Тизоль гель	4.31	1.4375	5100	Белый с сероватым оттенком
2.	Ацетилсалициловой кислоты 0.3 г 80% водного раствора Тизоля до 10.0 г	3.35	1.4110	8020	Светло-желтый
3.	Диклофенака натрия 0.05 г Тизоля до 10.0 г	5.95	1.44	16880*	Белый
4.	Йода 0.5 г Тизоля до 10.0 г	2.10	1.4350	28200	Золотисто-желтый
5.	Метронидазола 0.5 г Тизоля до 10.0 г	4.44	1.4385	9970	Белый

* Примечание по п.3: вязкость данной лекарственной композиции со временем уменьшается

Анализ данных таблицы 1 показал, что значения pH, показателя преломления и динамической вязкости лекарственных композиций отличаются от соответствующих показателей у основы Тизоль геля. Так, значения pH лекарственных композиций Тизоля с йодом и 80% водного раствора Тизоля с ацетилсалициловой кислотой по сравнению со значением pH основы Тизоль геля смещены в сторону кислой среды, а значение pH среды у лекарственной композиции Тизоля с диклофенаком натрия смещено в сторону щелочной среды. Значения показателей преломления лекарственных композиций лежат в пределах 1.4110–1.44. Полученные значения у лекарственных композиций не являются аддитивными величинами, что предполагает наличие взаимодействия между Тизолем и лекарственными веществами. Значения динамической вязкости лекарственных композиций по сравнению с их основой значительно выше, причем наиболее высокой вязкостью обладает лекарственная композиция Тизоля с йодом. Следовательно, происходит загустевание при смешении основы Тизоль геля с лекарственными веществами, что свидетельствует об их межмолекулярном взаимодействии и образовании комплексов.

Подтверждением наличия взаимодействия является также изменение окраски при получении лекарственных композиций, как, например, образование светло-желтого комплекса при смешении Тизоля с ацетилсалициловой кислотой.

Результаты исследования комплексообразующих свойств основы Тизоль геля удалось получить спектральными методами анализа, данные которых представлены в табл. 2 и на рис. 1 и 2.



Таблица 2
Table. 2

Описание ИК-спектров и сравнение их по частотам для исследуемых образцов
Description of IR spectra and their comparison with frequency for the studied samples

Метронидазол	Тизоль гель	Тизоль с метронидазолом	Тизоль с йодом
3220 оч.с 3100 оч.с 3017 сл	3384 оч.с.ш	3395 оч.с.ш	3334 оч.с.ш
2982 сл ÷ 2342 сл	2941с 2885с	2941с 2885с	2941с 2885с
2139 сл	2115 сл(ш)	2105 сл(ш)	2088 сл(ш)
1932 сл			
1807			
	1644с	1642с	1641с
1536 оч.с			
1486 оч.с 1429 оч.с	1456сл 1415сл	1460сл 1414сл	1457сл 1410сл
1354 оч.с 1340 сл	1332сл	1370сл 1332сл 1268сл	1330сл
1265 оч.с	1212сл	1213сл	1212сл
1187 оч.с 1158 оч.с 1074 оч.с	1110ср 1042с	1110ср 1042с	1110ср 1041с
989 с 969 с 949 с 907 с	992ср 922ср	992ср 923ср	992ср 922ср
864 оч.с 825 оч.с	851ср	852ср	852ср

Расшифровка и анализ полученных спектров метронидазола, основы Тизоль геля и Тизоля с метронидазолом (рис. 1) показали, что в случае ИК-спектра лекарственной композиции проявляется лишь ряд характеристических полос поглощения, связанных с колебаниями функциональных групп метронидазола (1268 см^{-1} , 1370 см^{-1} и 1536 см^{-1}), и эти полосы проявляются очень слабо. Так, например, полоса в ИК-спектре метронидазола при 1536 см^{-1} (колебания нитрогруппы) является очень интенсивной (рис. 1 а), а в ИК-спектре композиции Тизоль с метронидазолом она проявляется лишь слабой полосой (рис. 1 в). Это обусловлено низким содержанием метронидазола (5%) в составе лекарственной композиции. Учитывая то, что большинство характеристических полос поглощения метронидазола (рис. 1 а) лежит в области поглощения Тизоль геля (рис. 1 б), то в ИК-спектре лекарственной композиции остальные полосы метронидазола перекрываются полосами поглощения Тизоля.

В ИК-спектре Тизоль с метронидазолом по сравнению с ИК-спектром Тизоль геля наблюдается смещение (от 3384 см^{-1} до 3395 см^{-1}) и увеличение максимума полосы поглощения в области валентных колебаний гидроксильных групп, а также увеличение интенсивности полосы поглощения в области неплоскостных деформационных колебаний этих групп при 922 см^{-1} , что может служить доказательством образования межмолекулярных водородных связей между гидроксильными группами молекул Тизоля и метронидазола.

Подтверждением перераспределения водородных связей или образования новых между молекулами Тизоля и метронидазола является смещение максимума полосы поглощения в области валентных колебаний воды от 2115 см^{-1} в ИК-спектре Тизоля до 2105 см^{-1} в ИК-спектре Тизоля с метронидазолом, а также увеличение интенсивности полосы поглощения в ИК-спектре Тизоля с метронидазолом по сравнению со спектром Тизоля в области деформационных колебаний воды (1642 см^{-1}).

В ИК-спектре Тизоль с метронидазолом по сравнению с ИК-спектром Тизоля отмечается увеличение интенсивности полос поглощения при 2941 см^{-1} и 2885 см^{-1} (валентные колебания -CH связей в -CH_2 группах), а также при 851 см^{-1} (маятниковые колебания -CH_2 групп), что может быть отнесено к образованию координационных связей между молекулами Тизоля и метронидазола.

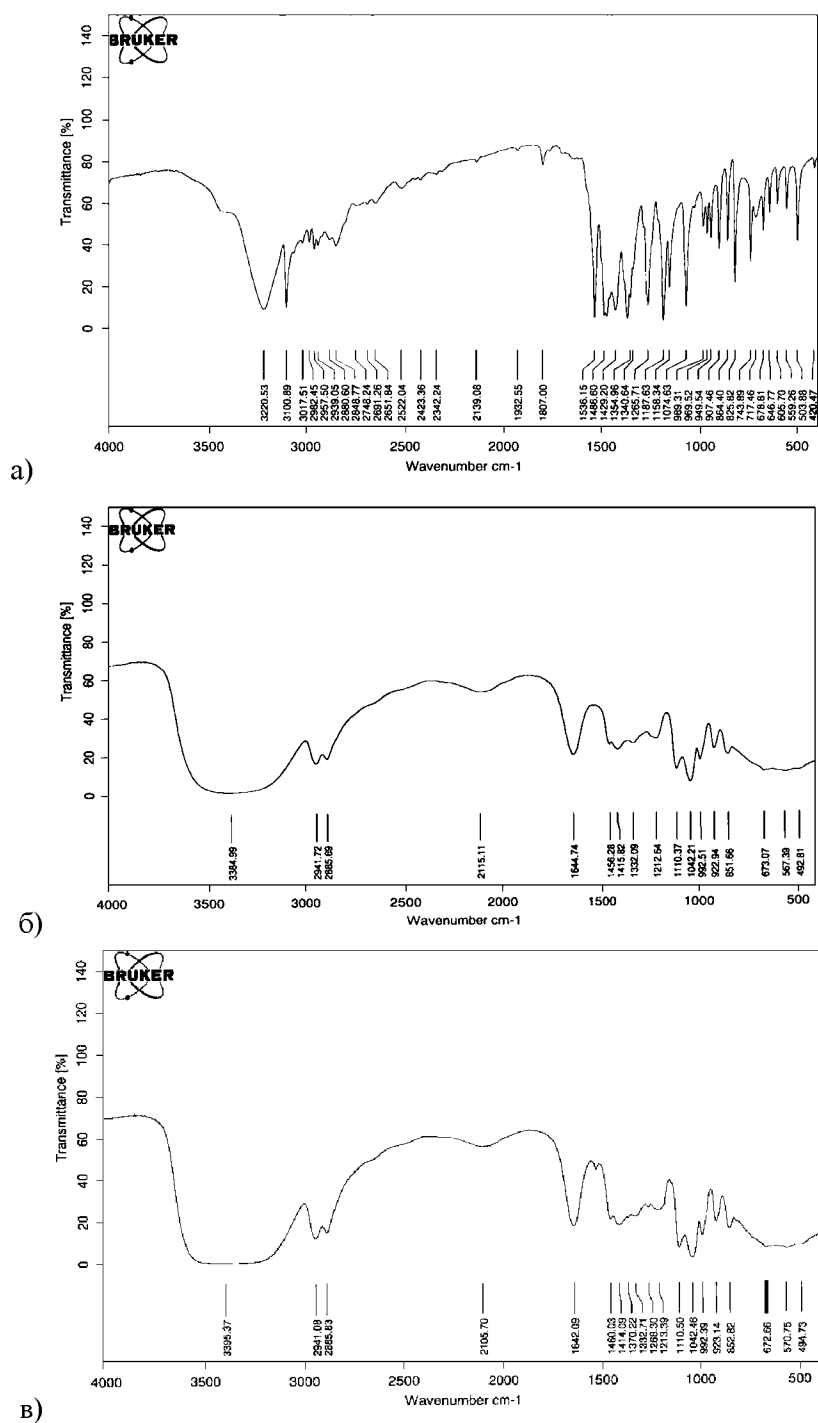


Рис. 1. ИК – спектры образцов: а) метронидазола; б) лекарственной основы Тизоль геля; в) лекарственной композиции Тизоля с метронидазолом
 Fig. 1. IR spectra of samples: a) metronidazole; b) base Tizol gel; в) medicinal composition Tizol with metronidazole

Исходя из этого, можно утверждать, что Тизоль не разрушает метронидазол, а формирует с ним комплексное соединение, образованное координационными и водородными связями.

Анализ ИК-спектра лекарственной композиции Тизоля с йодом (рис. 2 б) показал, что интенсивность всех полос поглощения в этом спектре значительно меньше, чем в спектре основы Тизоль геля (рис. 2 а), что обусловлено наличием золотисто-желтого окрашивания у композиции.

В ИК-спектре основы Тизоль геля (рис. 2 а) по сравнению с ИК-спектром Тизоля с йодом (рис. 2 б) наблюдается смещение максимума полосы поглощения в области валентных колебаний гидроксильных групп от 3334 см⁻¹ до 3384 см⁻¹, а также в области валентных колебаний воды от 2115 см⁻¹ до 2088 см⁻¹. Эти изменения означают наличие взаимодействия между молекулами Тизоля и йода.

Анализ УФ-спектра лекарственной композиции Тизоля с йодом (рис. 3) показал появление полосы поглощения с $\lambda_{\max}=350$ нм, абсорбционность которой пропорциональна массовой концентрации йода. Это свидетельствует о том, что кристаллический йод, введенный в структуру Тизоль геля, переходит в лекарственной композиции в ионное стабильное состояние. Данный факт свидетельствует об образовании комплекса между Тизоль гелем и йодом.

Анализ ИК- и УФ-спектров основы Тизоль геля и лекарственных композиций на его основе позволяет утверждать, что Тизоль обладает комплексообразующими свойствами и взаимодействует с лекарственными веществами посредством координационных и водородных связей.

Способность Тизоля к комплексообразованию с лекарственными веществами была ранее также доказана автором Замятиным [2008] методом ИК-спектроскопии. Было показано, что в ИК-спектрах лекарственных композиций Тизоля с химиопрепаратами (доксорубицином, митомоцином) по сравнению с ИК-спектром Тизоль геля наблюдается смещение и усиление интенсивности полос поглощения, ответственных за колебание Ti-OC связи в молекуле Тизоля, что свидетельствует о координации этой связи с -ОН, -C=O группами доксорубицина или -NH, -C=O группами митомоцина. Кроме того, смещение максимума полосы поглощения в области валентных колебаний гидроксильных групп свидетельствует о межмолекулярном взаимодействии Тизоля с химиопрепаратами за счет координационных и водородных связей, приводящее к получению стабильных комплексов.

Выводы

1. Исследование комплексообразующих свойств Тизоль геля в лекарственных композициях на его основе физико-химическими методами анализа показало, что значения рН лекарственных композиций по сравнению с рН основы смещены в сторону как кислой, так и щелочной среды. Значения показателей преломления лекарственных композиций лежат в пределе $1.4110 \div 1.44$. Полученные значения у лекарственных композиций не являются аддитивными величинами, что предполагает наличие взаимодействия молекул Тизоля и лекарственных веществ. Значения динамической вязкости лекарственных композиций по сравнению с их основой значительно выше, т.е. происходит загустевание при смешении основы Тизоль геля с лекарственными веществами. Это свидетельствует об их межмолекулярном взаимодействии и образовании комплексов.

2. Подтверждением наличия взаимодействия является также изменение окраски при получении лекарственных композиций, как, например, образование светло-желтого комплекса при смешении Тизоля с ацетилсалициловой кислотой.

3. Исследование комплексообразующих свойств Тизоль геля в лекарственных композициях на его основе (Тизоль с метронидазолом, Тизоль с йодом) спектральными методами анализа показало, что Тизоль не разрушает молекулы лекарственных веществ. Он формирует с ними устойчивые комплексные соединения за счет межмолекулярных координационных и водородных связей, о чем свидетельствует смещение, усиление или появление полос поглощения в спектрах лекарственных композиций.

4. Лекарственные композиции на основе Тизоль геля представляют собой не механическую смесь компонентов, а стабильные комплексные соединения.

5. Наличие комплексообразующей способности у основы Тизоль геля позволяет предположить, что при ее взаимодействии с лекарственными веществами происходит их иммобилизация (закрепление) на основе Тизоль геля за счет координационных и водородных связей. Благодаря этому удастся получать высокоэффективные терапевтические системы, что подтверждено клиническими исследованиями.

6. Наличие у Тизоль геля комплексообразующих свойств обуславливает особенности технологии получения лекарственных композиций на его основе по сравнению с традиционными основами, используемыми для изготовления экстемпоральных мягких лекарственных форм.

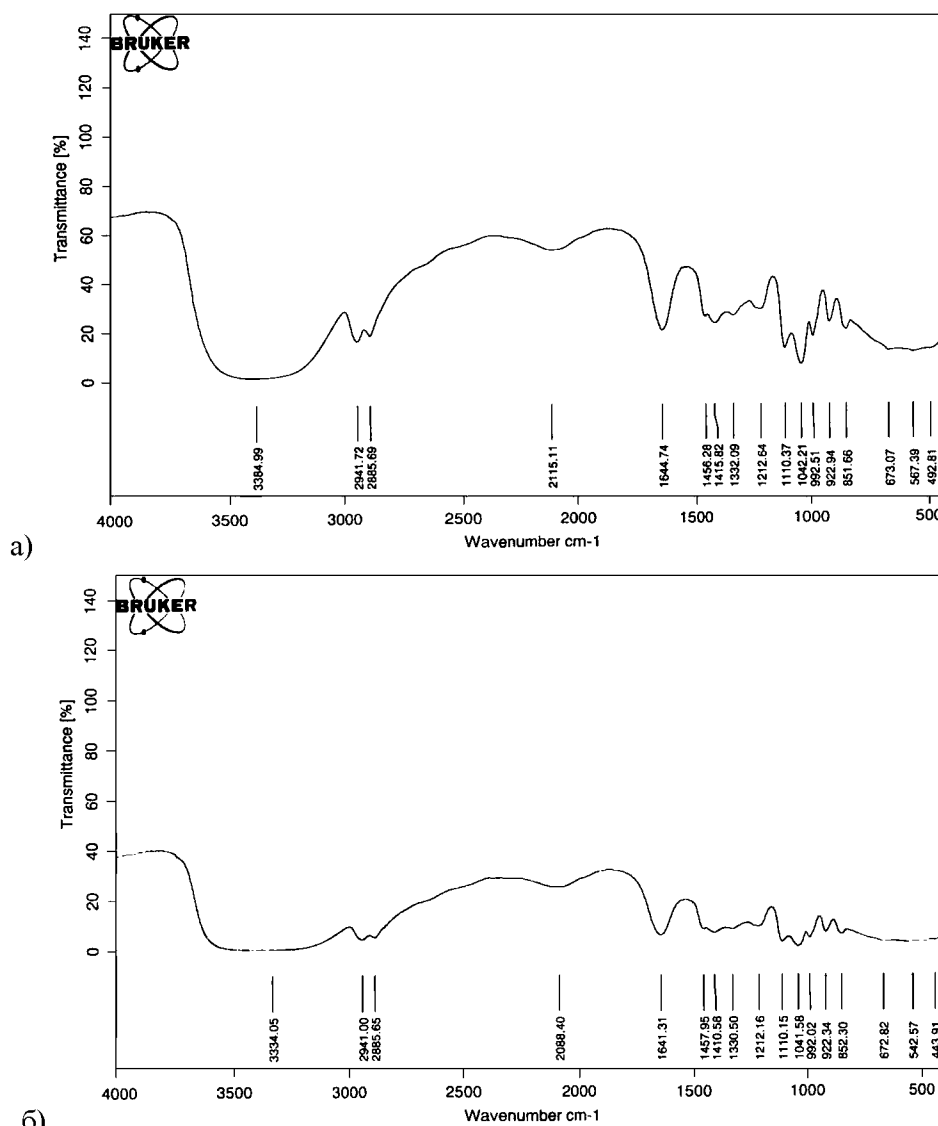


Рис. 2. ИК – спектры образцов: а) лекарственной основы Тизоль геля; б) лекарственной композиции Тизоля с йодом

Fig. 2. IR spectra of samples: a) base Tizol gel metronidazole; b) medicinal composition Tizol with iodine

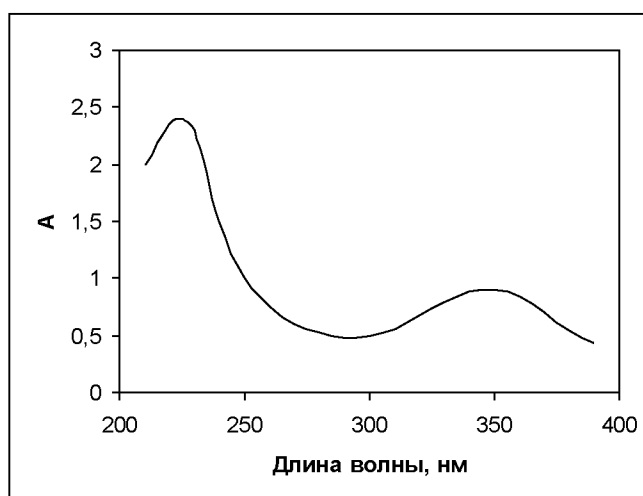


Рис. 3. УФ – спектр лекарственной композиции Тизоля с йодом

Fig. 3. UV spectrum of medicinal composition Tizol with iodine

Список литературы References

1. Марченко Л.Г. 2004. Технология мягких лекарственных форм. Спб., СпецЛит., 174.
Marchenko L.G. 2004. Tekhnologiya myagkikh lekarstvennykh form [The technology of soft medicinal forms]. Spb., SpetsLit., 174. (in Russian)
2. Смагина Т.А. 2010. Фармакотехнологические исследования комплексных препаратов с Тизолем. В кн.: Новые технологии в медицине и фармации. Тизоль. Материалы межрегиональной научно-практической конференции. Екатеринбург, Изд-во ГОУ ВПО УГМА Росздрава: 20–25.
Smagina T.A. 2010. Pharmacotechnological research of complex drugs with Tizol. In: Novye tekhnologii v meditsine i farmatsii. Tizol'. Materialy mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii [New technologies in medicine and pharmacy. Tizol. Materials of the interregional scientific-practical conference]. Ekaterinburg, Ural state medical Academy Publishing House: 20–25. (in Russian)
3. Емельянов А.С., Филатова Е.А., Емельянова И.В. 2010. О возможностях лекарственного препарата Тизоль для использования в различных областях медицины и фармации. В кн.: Новые технологии в медицине и фармации. Тизоль. Материалы межрегиональной научно-практической конференции. Екатеринбург, Изд-во ГОУ ВПО УГМА Росздрава: 7–19.
Emelyanov A.S., Filatova E.A., Emelyanova I.V. 2010. About the possibilities of drug Tizol for use in various fields of medicine and pharmacy. In: Novye tekhnologii v meditsine i farmatsii. Tizol'. Materialy mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii [New technologies in medicine and pharmacy. Tizol. Materials of the interregional scientific-practical conference]. Ekaterinburg, Ural state medical Academy Publishing House: 7–19. (in Russian)
4. Государственная фармакопея Российской Федерации, 2008. XII выпуск, том 1. М., Медицина: 704.
Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii [State pharmacopeia of the Russian Federation], XII vupusk, tom 1. M., Medicine: 704. (in Russian)
5. Замятин А.В. Совершенствование адъювантной внутрипузырной химиотерапии немышечно – инвазивного рака мочевого пузыря. Дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 139 с.
Zamyatin A.V. Sovershenstvovanie ad'yuvantnoy vnutripuzyrnoy khimioterapii nemyshechno – invazivnogo raka mochevogo puzyrya [Improvement of adjuvant intravesical chemotherapy non-muscle – invasive bladder cancer]. Dis. ... cand. med. sciences. Ekaterinburg, 139. (in Russian)