

УДК 615.9:573.3

ДОСЛІДЖЕННЯ СТІЙКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ В УМОВАХ  
ТЕХНОГЕННО-ХІМІЧНОГО ЗАБРУДНЕННЯ ДОВКІЛЛЯ

*Козловська Т.Ф., к.х.н., доц., Матвеев Б.Є., студ.*  
*Кременчуцький державний політехнічний університет*  
*імені Михайла Остроградського*  
*39614, м. Кременчук, вул. Першотравнева, 20*  
*E-mail: ecol@polytech.poltava.ua*

Рассмотрены вопросы стойкости некоторых анальгетиков. Определено влияние на их стойкость во времени внешних вредных экологических факторов.

**Ключевые слова:** анальгетики, экологические факторы, стойкость.

The questions of firmness of some analgetic are considered. Influence is certain on their firmness in time of external harmful ecological factors.

**Keywords:** analgetic, ecological factors firmness.

**Вступ.** Хімічне забруднення компонентів навколишнього природного середовища набуло останніми роками значного рівня, а в деяких регіонах України перевищило допустимі рівні на декілька порядків гранично допустимі. Загальновідомим є встановлений безпосередній вплив хімічних забруднювачів техногенного походження на якість лікарських препаратів, а внаслідок цього, й на виникнення захворювань певних нозологічних груп.

Але, дослідження останніх 5-10 років указують на необхідність пошуків нових методів установаження якості та стійкості лікарських препаратів у часі, оскільки наявність шкідливих домішок при порушенні технологічних регламентів їх виготовлення суттєво впливають на кінцевий терапевтичний ефект.

На теперішній час встановлено, що різноманітні антропогенні чинники довкілля на рівнях, які перевищують допустимі, несприятливо впливають на стан здоров'я населення. Це стосується й різноманітних лікарських препаратів, які використовують при лікуванні цілої низки захворювань, як функціональної, так й еколого-хімічної природи внаслідок шкідливого впливу чинників навколишнього природного середовища. На нашу думку, це пов'язано зі стабільним високим рівнем хімічного забруднення довкілля, а також з тим, що ціла низка хімічних токсичних речовин знаходяться у атмосферному повітрі, питній воді, харчових продуктах, відображаються на функціонуванні життєво важливих органів - печінки, нирок, кровоутворюючих органів [1]. Процеси біотрансформації (метаболізму) забруднювачів навколишнього середовища в організмі веде до дисбалансу енергетики у клітинах та їх загибелі. Це все і призводить до віддалених біологічних негативних ефектів.

Свого внеску додають лікарські препарати, які виготовляються на екологічно небезпечних, хімічно забруднених територіях. Ліки під впливом шкідливих чинників довкілля здатні розкладатися до непередбачуваних складових різноманітної структури,

які також негативно відображаються на реакціях відгуку та пристосування живого організму до зазначених вище умов.

Таким чином, досить актуальним є вивчення стійкості лікарських препаратів, які чутливо реагують на зміни якості компонентів навколишнього середовища та здатні змінювати свою активну складову в зазначених вище несприятливих зовнішніх умовах [2].

**Мета роботи.** Визначити фізико-хімічні та кінетичні особливості розкладу лікарських препаратів в умовах стійкого техногенно-хімічного забруднення компонентів навколишнього природного середовища, зокрема, атмосферного повітря.

**Матеріал і результати досліджень.** При визначенні термінів придатності лікарського препарату обов'язково враховується вплив температури, вологості, кисню, двооксиду вуглецю, світла та інших чинників навколишнього середовища, а також склад лікарської форми.

Основними ознаками нестабільності лікарських речовин є зміна кількісного вмісту основної речовини або продуктів їх розкладу, зовнішнього вигляду, фізичних констант – температури кипіння або плавлення. Тому при встановленні термінів придатності протягом експериментального періоду здійснюють контроль за основними показниками якості ліків. Головна задача визначення стабільності – надання науково обґрунтованих рекомендацій за умовами та термінами зберігання лікарських засобів.

Другим, широко застосовуваним методом визначення стабільності, є метод прискореного старіння, який базується на вивченні кінетики розкладу лікарського препарату. Якщо механізм розкладу препарату не змінюється при підвищенні температури, то швидкість реакції розкладу можна збільшити нагрівом, завдяки чому можливо швидше визначити деякі характеристики, що необхідні для оцінювання стабільності препарату. Рівняння, яке зв'язує константу швидкості реакції та температуру, дозволяє

знайти значення енергії активації [3,4]:

$$\lg K = \lg A - \frac{E}{2,303 RT}, \quad (1)$$

де  $K$  – константа швидкості реакції;  $A$  – емпірична стала;  $E$  – енергія активації;  $R$  – універсальна газова стала;  $T$  – температура, К.

Термін зберігання або термін придатності лікарського препарату розраховують за формулою:

$$t = \frac{2,303}{R} \lg \frac{C_0}{C}, \quad (2)$$

де  $C_0$  – уміст препарату до сушіння;  $C$  – уміст препарату після сушіння.

Зміни у структурі молекули під дією шкідливих екологічних чинників навколишнього середовища відображаються не тільки на хімічній структурі біологічно активних речовин, але й на тому, як ця речовина у подальшому поведе себе у організмі людини та які негативні наслідки це може викликати. Більш того, якщо у процесі такої структурної перебудови активний центр молекули, що визначає ефект її взаємодії з біосубстратом, не змінюється, то основною причиною модифікації біологічної активності буде зміна транспортно-розподільних функцій фармакокінетичних параметрів [2-5].

У випадку біологічно активних речовин лікарських препаратів гетероциклічного ряду (піразолу) процес відбувається дуже складно, оскільки шкідливі домішки внаслідок надходження із зовнішнього середовища можуть утворювати комплексні сполуки невідомої структури з більш токсичним ефектом. Зокрема встановлений зв'язок між величиною алкільного ланцюгу у ряді складних лікарських препаратів та їх здібністю проникати через мембрани. При вивченні впливів змінених хімічних структур біологічно активних речовин зазначених препаратів необхідно враховувати шлях надходження, вік, стать, вагу людини та індивідуальну чутливість.

Основна проблема - це проблема зв'язку реакції організму на вплив біологічно активної речовини лікарських синтетичних препаратів з концентрацією речовини у біологічних середовищах організму. Приймається, що терапевтична дія біологічно активних речовин лікарських препаратів залежить від їх наявності у рецепторі токсичності та ця дія має пороговий характер, тобто якщо кількість БАР у рецепторі менша за порогову, то лікарський ефект відсутній [2]. Перш, ніж вийти у контакт з організмом та впливати на нього, хімічні речовини розповсюджуються у довкіллі з природних та антропогенних джерел. При цьому вони вступають у хімічні реакції та змінюють будову біологічно активних речовин лікарських препаратів [2-4].

Аналіз літературних даних та дані соціологічних опитувань свідчать про те, що якість лікарських препаратів викликає багато сумнівів. Крім того, економічна ситуація склалась таким чином, що лю-

дина віддає перевагу більш доступним та дешевим препаратам. Тому необхідно, перш за все, слідкувати за якістю цих ліків. Але не слід забувати про всі закордонні препарати, які заповнили ринок України, та іноді зовсім не відповідають необхідним вимогам. За останніми даними, на ринках ліків України присутня 90% підробок.

У зв'язку з цим ми привернули увагу лікарських препаратів ряду піразола, зокрема андіпалу, белалгіну та темпалгіну. Стабільність лікарських препаратів визначалась методом "прискороного старіння" шляхом видержування проб протягом 7 діб при температурі 100-102 °С. При цьому було встановлено, що зміни мас наважок коливались у значних межах (рис. 1-3). Зовнішній вигляд також змінювався – від світло-жовтого до коричневого, що свідчить про досить значні зміни у складових препаратів дослідження. Враховуючи те, що наповнювачами лікарських препаратів відповідно ДХФ-ХІ можуть бути крохмаль, глюкоза, крейда, сода, можна вважати, що при температурі 100-102 °С відбувається частковий розклад складових. Це й призводить до зміни кольору лікарських препаратів. Белалгін (0,5 г) складається з метамізолу натрію (анальгін) – 0,25 г, гідрокарбонату натрію – 0,1 г, бензокаїну – 0,25 г, екстракту красавки (алкалоїд) – 0,015 г – виробник Борщагівський фармакологічний завод (м. Київ). Андіпал (0,5 г) складається з анальгіну та папаверину хлориду – по 0,25 г - виробник Борщагівський фармакологічний завод (м. Київ). Темпалгін (0,5 г) – виробник Болгарія.

Аналіз кривих змін мас наважок указує на те, що найменш стійким є белалгін, оскільки до його складу входить гідрокарбонат натрію. Останній легко розкладається при термічній обробці до гідроксиду натрію та двооксиду вуглецю. Найбільш небезпечною складовою всіх зазначених лікарських препаратів є анальгін – 1-феніл-2,3-диметил-4-метиламінопіразолон-5-N-метансульфат натрію.

У сучасній літературі нам не вдалося знайти даних про механізми розкладу анальгіну та анальгіно-подібних лікарських засобів у організмі людини або тварин та про шляхи проникнення продуктів метаболізму в клітини під дією ферментів [3]. Ми вважаємо, що в процесі біотрансформації відбувається руйнування імідазольного циклу з наступним утворенням N-феніл-N'-метилгідразіну.

Можливо, під дією первинних рецепторів токсичності (типу –COOH, -SH тощо) в живих організмах або під впливом шкідливих чинників навколишнього природного середовища (кислотність, температура, наявність інших хімічних забруднюючих речовин) молекула анальгіну може піддаватись руйнуванню – відбувається розрив зв'язку –C(=O)-N- у імідазолі внаслідок перерозподілу електронної щільності. Оксиген як більш електронегативний елемент відтягує електронну щільність від атому карбону до себе. Бензольне кільце, що володіє негативним індукційним ефектом "–I", також послаблює вищезазначений зв'язок. Далі, при одночасному відщепленні гідросульфату натрію, утворюються N-феніл-N'-метилгідразін та 2-(N-диметил)-1-метилетаналь-2.

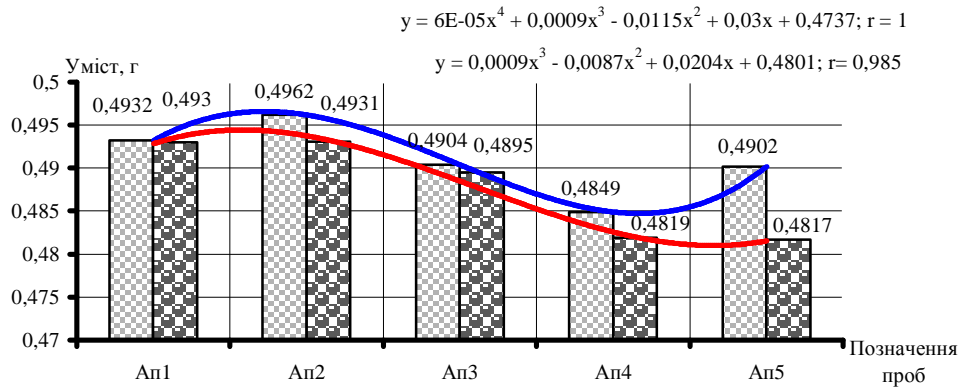


Рисунок 1 - Зміни мас наважок андипалу

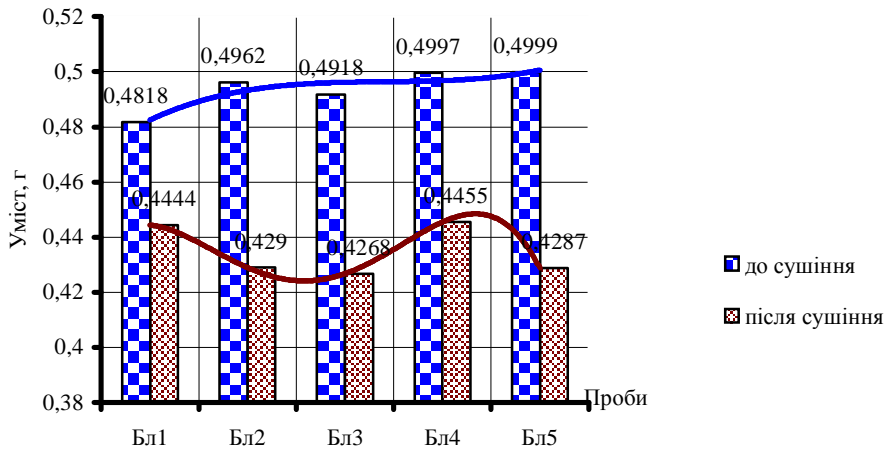


Рисунок 2 - Зміни мас наважок белалгіну

$y = 0,0009x^3 - 0,0095x^2 + 0,0327x + 0,4584; r = 0,8348$  - до сушіння

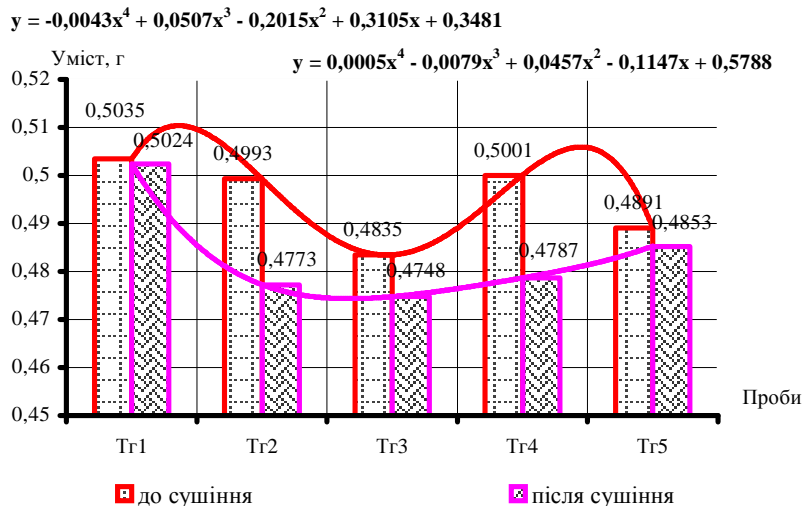


Рисунок 3 - Зміни мас наважок темпалгіну

Оскільки молекула анальгіну є електрично зарядженою частинкою, то вона легко проникає через клітинну мембрану, там піддається біотрансформації. Слід зазначити, що N-феніл-N'-метилгідразин є сильним токсикантом-ксенобіотиком, здатним

зв'язувати залізо гемоглобіну. Внаслідок цього припиняється транспорт кисню та настає смерть. Світова статистика свідчить про збільшення випадків раптової смерті людей при застосуванні аналь-

гіну та його похідних, тому це явище отримало офіційну назву “анальгінової смерті”.

На нашу думку, утворення токсичних домішок у анальгіні починається, більш за все, ще на стадії його технологічного отримання, коли аміноантипін не повністю реагує з бензальдегідом, залишаючись у суміші. Крім того, наявний в анальгіні 4-метиламіноантипін і 4-метилформіламіноантипін володіє кумулятив-

ною дією, що оказує токсичний ефект та посилює його при введенні інших лікарських форм.

Далі здійснювалось визначення часу стійкості препаратів, що досліджувались, за формулою (2) та із застосуванням програмного комплексу “Excel-2003 STATISTIKA”.

Було встановлено, що всі три препарати не є стійкими в часі за заданих умов зберігання, оскільки математичні моделі, виведені на базі рівняння (2) не є однотипними (рис. 4, 5).

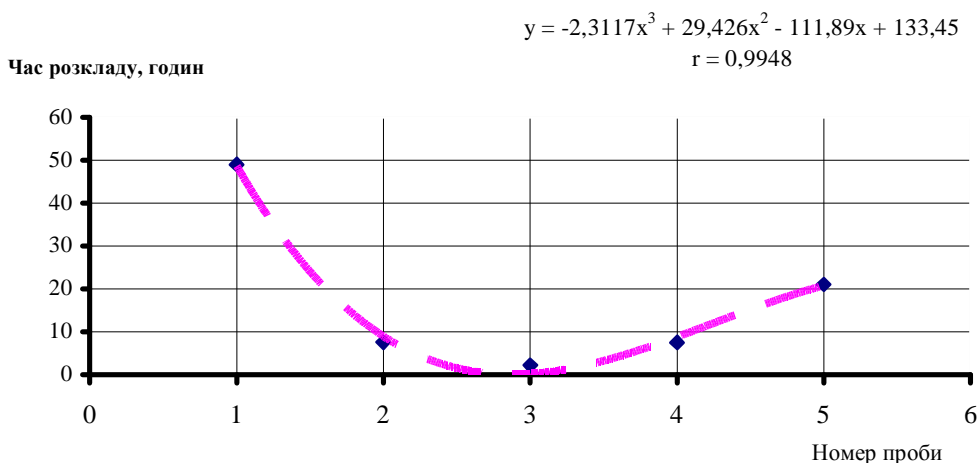


Рисунок 4 - Динаміка стійкості андипалу в часі

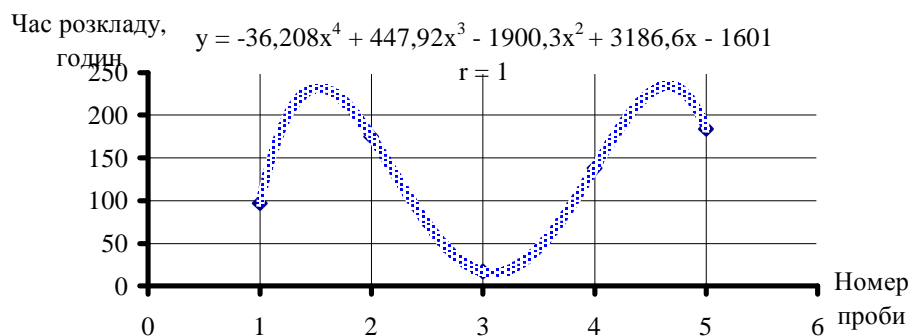


Рисунок 5 - Динаміка стійкості белалгіну в часі

Побудовані графічні залежності свідчать про те, що реакції розкладу розглянутих лікарських препаратів є реакціями не тільки першого, але й вищих порядків (табл. 1). За рівнянням закону діючих мас реакції першого порядку підкоряються рівнянню [5]:

$$v = kC_o e^{-kt} \quad (3)$$

де  $k$  – константа швидкості розкладу речовини;  $C_o$  – початкова концентрація речовини, моль/л;  $t$  – час протікання реакції. Швидкість реакцій другого порядку визначається за рівнянням [5]:

$$v = k [C_o / (1 + kC_o t)]^2 \quad (4)$$

Таким чином, період напіврозкладу речовини для реакцій другого порядку залежать лише від вихідної концентрації компонента:

$$t_{1/2} = \frac{1}{kC_o} \quad (5)$$

Динаміка змін часу розкладу лікарських препаратів у кожній пробі значно відрізняється, тому середній час розраховувати недоцільно, оскільки будуть отримані некоректні результати.

Статистичні розрахунки здійснені за двопараметричною моделлю Гомперца-Мейкема [6]:

$$f(x) = Re^{ax} \exp\left\{-\frac{R}{a}(e^{ax} - 1)\right\} \quad (6)$$

**Таблиця 1 – Математичні моделі встановлення часу розкладу лікарських препаратів**

Лікарський препарат	Математична модель	Достовірність апроксимації
Темпалгін	$y = 4,1786x^{1,9568}$	$r = 0,7583$
Белалгін	$y = -36,208x^4 + 447,92x^3 - 1900,3x^2 + 3186,6x - 1601$	$r = 1$
Андипал	$y = -2,3117x^3 + 29,426x^2 - 111,89x + 133,45$	$r = 0,9948$

**Висновки.** 1. Проаналізовані літературні дані щодо впливу шкідливих хімічних чинників навколишнього природного середовища на стан живих організмів, людини зокрема. Розглянуто шляхи біотрансформації різноманітних хімічних речовин в організмі людини, можливі типи кон'югацій, лікарська токсикологія та її роль у визначенні якості лікарських препаратів різноманітної природи.

2. Оцінено роль токсикометрії у хіміко-токсикологічних дослідженнях, локалізація метаболізму ліків у організмі, умови, які визначають метаболізм ліків.

3. Позначено загальні принципи оцінки токсичності речовин будь-якої природи.

4. Описано метод установлення стабільності лікарського препарату методом прискореного старіння, шляхи якісного та кількісного визначення анальгін у лікарських препаратах – андипалі, белалгіні, темпалгіні.

5. Проведено фізико-хімічне та хіміко-кінетичне дослідження якості лікарських анальгін-вмісних препаратів.

6. Визначено, що препарати не є однотипно стійкими в часі, із застосуванням програмного ком-

плексу «Excel-2003 STATISTIKA» та двопараметричної моделі Гомперца-Мейкема визначено математичні залежності змін мас наважок лікарських препаратів та стійкості в часі із застосуванням методу прискореного старіння.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Шандала М.Г. Изучение показателей здоровья населения в связи с загрязнением окружающей среды. – К., 1995. - 220 с.

2. Корте Ф., Бахадир М., Клайн В. и др. Экологическая химия / Под ред. Корте Ф. - М.: Мир, 1997. – 396 с.

3. В.Г. Беліков. Фармацевтична хімія. – М., Высшая школа, 1995. - 768 с.

4. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. – М., 1981.

5. Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. – М., Медицина, 1977.- 430 с.

6. Большаков А.М., Крутько В.Н., Пуцилло Е.В. Оценка и управление рисками влияния окружающей среды на здоровье населения. – М.: Эдиториал УРСС, 1999. – С. 135-201.

Стаття надійшла до редакції 17.09.2007 р.  
Рекомендовано до друку к.т.н., доц.  
Бахаревим В.С.