

К.В. Сазоненко, А.Ю. Харлап
**ХИМИЧЕСКАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ
ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ «ТАБЛЕТКИ»**

Научный руководитель: канд. фарм. наук, доц. Р.И. Лукашов
Кафедра фармацевтической химии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

K.V. Sazonenko, A.Y. Kharlap
**CHEMICAL DESTRUCTION OF AUXILIARY SUBSTANCES
FOR THE "TABLETS" DOSAGE FORM**

Tutor: associate professor R.I. Lukashou
Department of Pharmaceutical Chemistry
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В работе установлено, что гидролитическая деструкция крахмала и карбоксиметилцеллюлозы в щелочной среде приводит к образованию глюкозы и 2-(((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5,6-тетрагидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ацетата натрия, которые характеризуются высокими значениями полулетальной дозы для крыс при пероральном приёме.

Ключевые слова: химическая деструкция, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, вспомогательные вещества.

Resume. It was found in the work that the hydrolytic degradation of starch and carboxymethylcellulose in an alkaline medium leads to the formation of glucose and 2-(((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5,6-tetrahydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methoxy)acetate sodium, which are characterized by high values of the semi-lethal dose for rats when taken orally.

Keywords: chemical degradation, starch, carboxymethylcellulose, excipients.

Актуальность. Согласно Государственному реестру лекарственных средств Республики Беларусь доля лекарственных препаратов в лекарственной форме «таблетки» составляет около 35%. Значительную часть таблеток занимают вспомогательные вещества, входящие в их состав. При проведении химической деструкции лекарственных форм помимо изучения разрушения активного фармацевтического ингредиента целесообразно рассмотреть возможность деструкции вспомогательных веществ с целью утилизации лекарственной формы в целом [1].

Крахмал и карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) являются наиболее распространёнными вспомогательными веществами таблеток, их используют в качестве наполнителей и связывающих веществ, крахмал также – разрыхляющее и антифрикционное вещество [2].

Цель: изучение гидролитического расщепления крахмала и КМЦ в щелочной среде как метода возможной химической деструкции для лекарственной формы «таблетки».

Задачи:

1. Сравнительный анализ спектров комбинационного рассеяния света для субстанций крахмала и КМЦ, а также продуктов их деструкции.
2. Оценка токсичности предполагаемых продуктов деструкции *in silico* в

сравнении с исходными веществами.

Материал и методы. Для химической деструкции крахмала и КМЦ выбран 1 М раствор натрия гидроксида. В две колбы помещали по 250,0 мг субстанций вспомогательных веществ, затем добавляли 100,0 мл 1 М натрия гидроксида. Нагревали в течение 60 мин при температуре 105 °С, затем охлаждали до комнатной температуры.

Спектры комбинационного рассеяния (КР) света для исходных вспомогательных веществ, продуктов их гидролиза и раствора щелочи регистрировали при помощи 3D-сканирующего конфокального рамановского микроскопа Confotec NR500. КР возбуждали лазером с длиной волны 473 нм. Для обработки КР-спектров использовали программу OriginPro V9.1.

Прогнозирование токсичности предполагаемых продуктов деструкции проводили при помощи программы Toxicity Estimation Software Tool (T.E.S.T.) V.4.2.1.

Результаты и их обсуждение. На рисунках 1 и 2 представлены спектры КР для исходной субстанции крахмала, а также для продукта реакции соответственно.

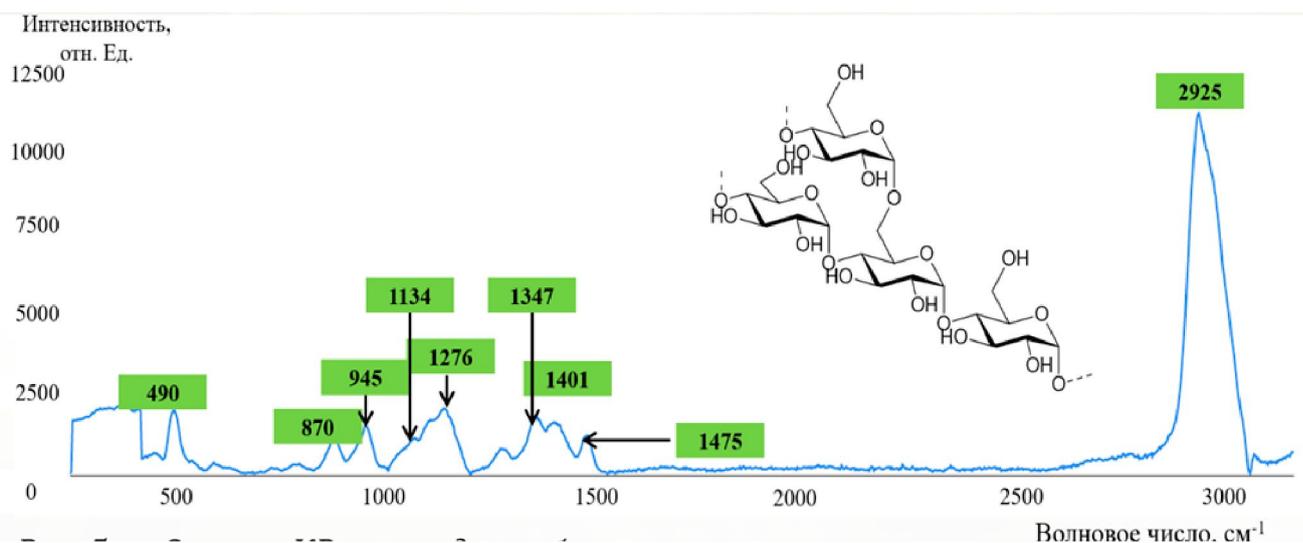


Рис. 1 – Спектр КР субстанции крахмала

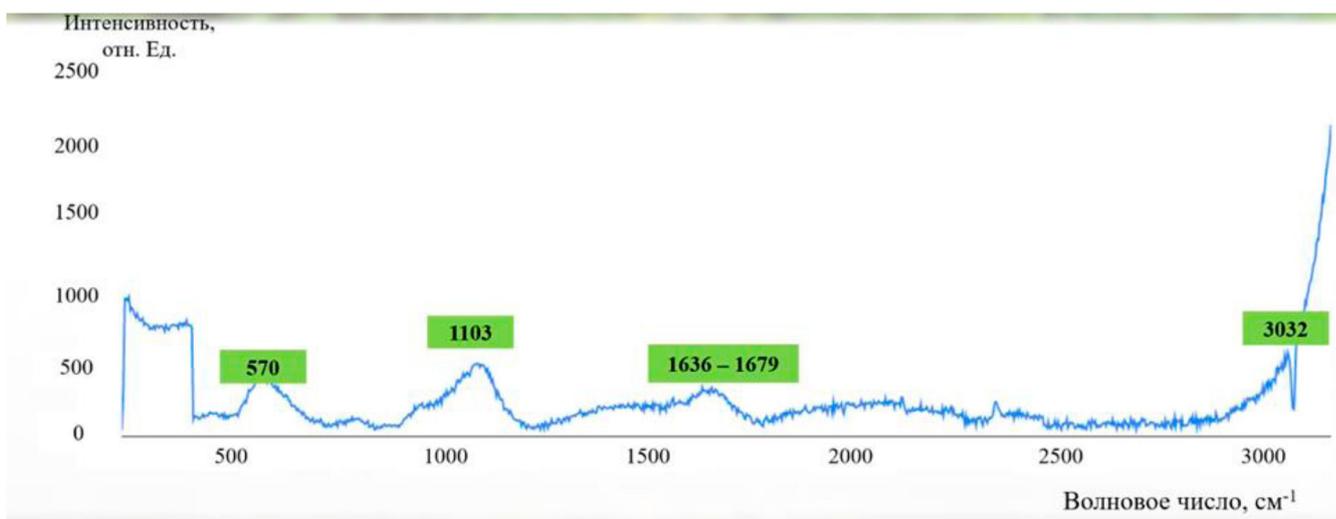


Рис. 2 – Спектр КР продукта деструкции субстанции крахмала

Результаты анализа спектров представлены в таблице 1.

Табл. 1. Характеристики полос на спектрах КР света для крахмала и продуктов его гидролиза

Значение сигнала	Волновое число, см ⁻¹	
	Крахмал	Продукты деструкции
Ацетальная структура	490, 870, 945 и 1134	1103
Гидроксильная группа	1276, 1347 и 1401	570 и 3032
Метиленокси-группа	1475	—
Гидроксиметильная группа	2925	—
Карбонильная группа	—	1636–1679

На основании анализа спектров КР света крахмала и продуктов его гидролиза можно предположить, что происходил гидролиз цепей полисахаридов (рисунок 3).

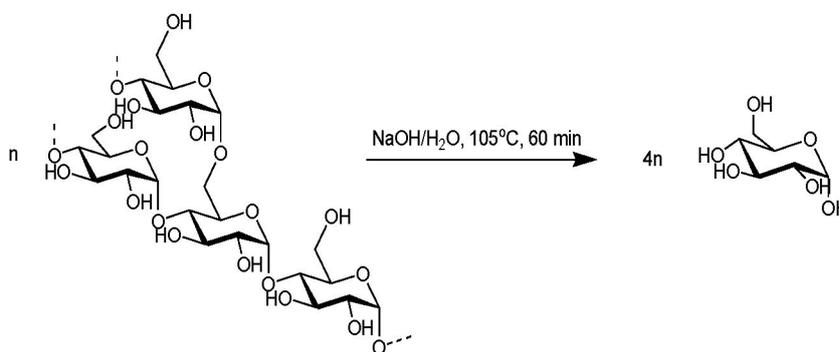


Рис. 3 – Предположительный химизм реакции деструкции крахмала

На рисунках 4 и 5 представлены спектры КР для исходной субстанции КМЦ, а также для продукта реакции деструкции соответственно.

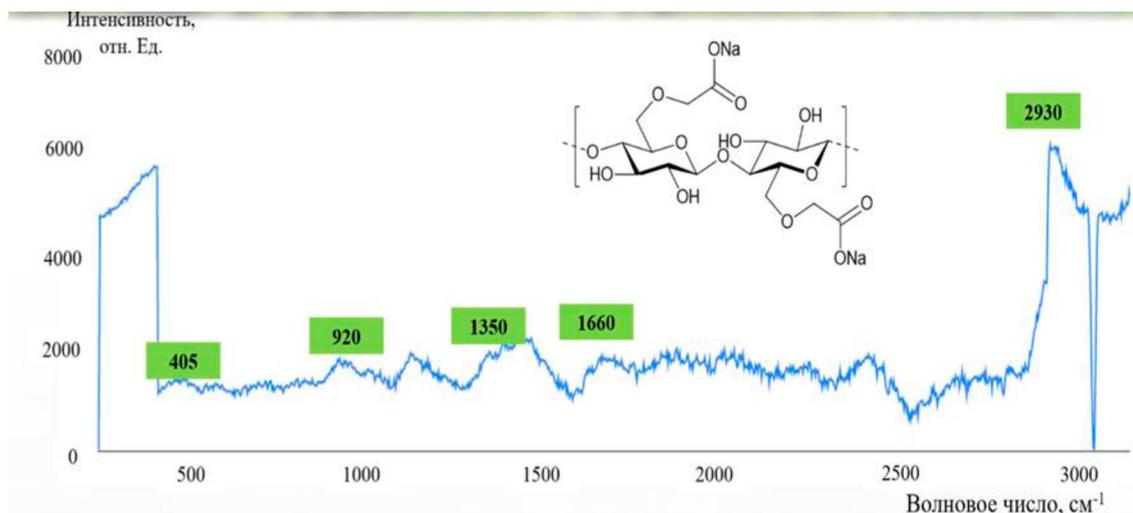


Рис. 4 – Спектр КР субстанции КМЦ

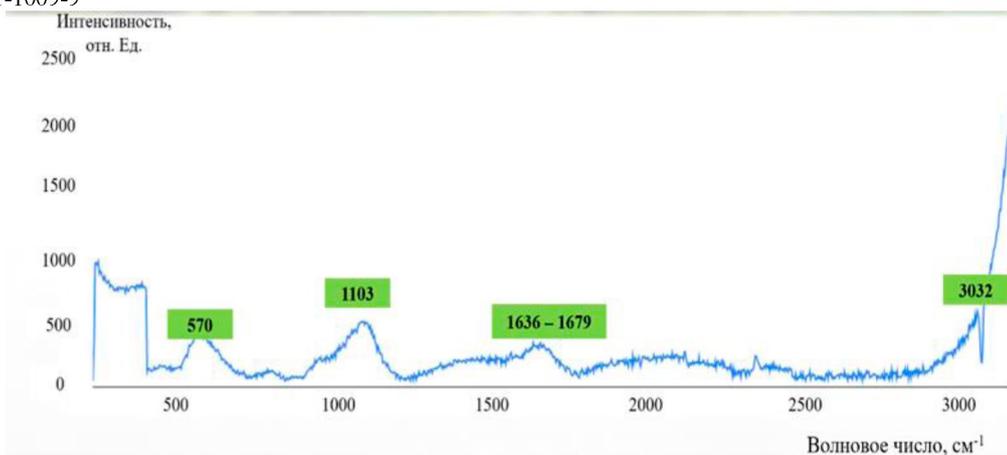


Рис. 5 – Спектр КР продукта деструкции субстанции КМЦ

Результаты анализа спектров представлены в таблице 2.

Табл. 2. Характеристики полос на спектрах КР света КМЦ и продуктов его гидролиза

Значение сигнала	Волновое число, см ⁻¹	
	Крахмал	Продукты деструкции
Ацетилпиранозы	405	—
Ацетальная структура	—	1103
Гидроксильная группа	1305	570-3032
Карбонильная группа	920 и 1660	1636-1679
Соли карбоновых кислот	2930	—

По результатам анализа спектров можно предположить, что при гидролизе КМЦ происходит образование моно- и олигосахаридов. При полном гидролизе КМЦ образуется 2-(((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5,6-тетрагидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ацетат натрия (рис. 6).

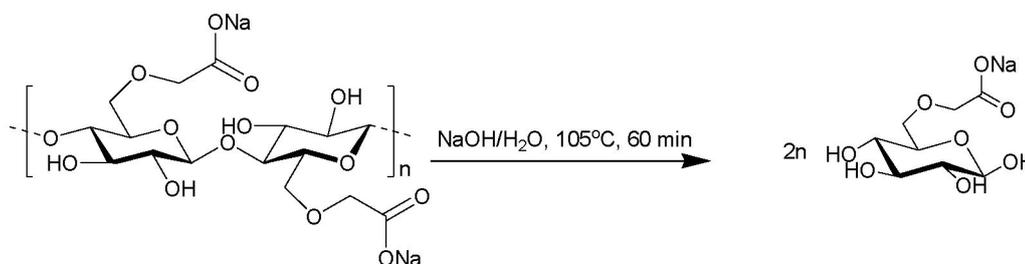


Рис. 6 – Реакция щелочного гидролиза КМЦ

Также был записан спектр КР 0,1 М раствора NaOH для выявления его влияния на спектры КР веществ (рис 7).

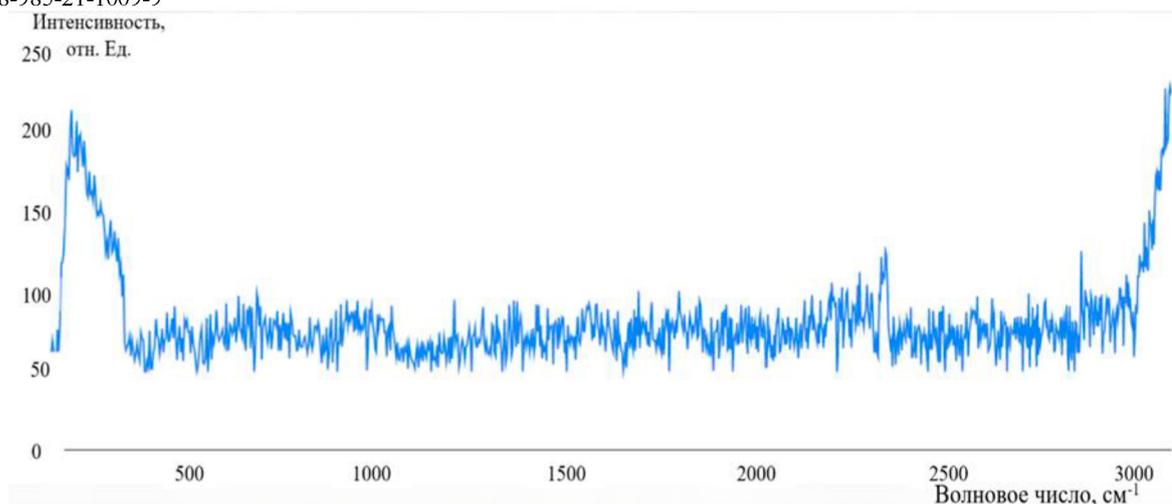


Рис. 7 – Спектр КР для 0,1М NaOH

Полосы до 250 см^{-1} и после 3100 см^{-1} присутствуют на всех спектрах и не являются информативными. Спектр 0,1 М раствора щелочи малоинтенсивный, это говорит о том, что присутствие щелочи не влияет на спектры продуктов гидролиза.

Токсичность оценивали при помощи показателя полулетальной дозы для крыс при пероральном приёме (таблица 3).

Табл. 3. Полулетальные дозы для крыс, при пероральном приёме

Вещество	LD ₅₀ для крыс, г/кг
Глюкоза	25,8
2-(((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5,6-тетрагидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ацетат натрия.	10,4

Выводы: при помощи КР-спектрометрии установлено, что гидролитическая деструкция крахмала и КМЦ в щелочной среде приводит к образованию глюкозы и 2-(((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5,6-тетрагидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ацетата натрия, которые характеризуются высокими значениями полулетальной дозы для крыс при пероральном приёме — 25,8 г/кг и 10,4 г/кг соответственно — это говорит об их низкой токсичности, что предполагает возможность использования данного метода химической деструкции для разрушения лекарственной формы «таблетки».

Литература

1. Лекарственные средства в окружающей среде Республики Беларусь. Обзор ситуации [Электронный ресурс]: отчет о НИР, 23 июл. 2018 г. // Центр экологических решений. – Режим доступа: <https://ecoidea.by/ru/media/3626>. – Дата доступа: 15.02.2022.
2. Титова А. В. Вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных препаратов. Стандартизация и методы контроля: дисс. ... д-ра фармацевт. наук. М., 2006. 412 с.