



І. О. Омельченко¹, Т. Г. Ярних², І. Б. Янчук¹, Г. І. Борщевський¹

Особливості термічної деструкції олії м'яти перцевої в бінарних системах із β-циклодекстрином

¹ПАТ «Фармак», м. Київ,

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: термічна деструкція, олія м'яти перцевої.

Одним із найперспективніших шляхів зміни фізико-хімічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів є капсулювання на молекулярному рівні з використанням циклодекстринів. Це дає можливість створити препарати із заданою активністю та регульованим розподілом в організмі. З цією метою в роботі дослідили термічну деструкцію олії м'яти в бінарних системах із β-циклодекстрином. Встановили, що термічна деструкція еквімолярної механічної суміші та комплексу включення типу «господар-гість» зі складом 1:1 відбуваються за різними механізмами. Показано, що дані термостабільності є корисними при ідентифікації комплексу включення «β-ЦД – олія м'яти перцевої» і оцінюванні повноти комплексоутворення, а також під час розроблення технології отримання лікарських форм супрамолекулярного комплексу β-циклодекстрину та олії м'яти перцевої.

Особенности термической деструкции масла мяты перечной в бинарной системе с β-циклодекстрином

И. А. Омельченко, Т. Г. Ярних, И. Б. Янчук, Г. И. Борщевский

Одним из наиболее перспективных путей изменения физико-химических свойств активных фармацевтических ингредиентов является капсулирование на молекулярном уровне с использованием циклодекстринов. Это позволяет создать препараты с заданной активностью и регулируемым распределением в организме. С этой целью в работе исследована термическая деструкция масла мяты в бинарных системах с β-циклодекстрином. Установлено, что термическая деструкция эквиволярной механической смеси и комплекса включения типа «хозяин-гость» с составом 1:1 проходит по разным механизмам. Показано, что полученные данные термостабильности полезны при идентификации комплекса включения «β-ЦД – масло мяты перечной» и оценке полноты комплексообразования, а также при разработке технологии получения лекарственных форм супрамолекулярного комплекса β-циклодекстрина и масла мяты перечной.

Ключевые слова: термическая деструкция, масло мяты перечной.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2016. – № 1 (20). – С. 48–51

Thermal degradation features of peppermint oil in a binary system with β-cyclodextrin

I. A. Omelchenko, T. G. Yarnykh, I. B. Yanchuk, G. I. Borshchevskiy

Aim. One of the most promising ways of changing physical and chemical properties of the active pharmaceutical ingredient is an encapsulation on a molecular level with the use of cyclodextrins. This makes it possible to create products with the desired activity and controlled distribution in the body.

Methods and results. We have studied the thermal decomposition of peppermint oil in binary systems with β-cyclodextrin. It has been found that the thermal degradation of mechanical mixture and inclusion complex of the «host-guest» with the composition of 1:1 passes through different mechanisms.

Conclusions. It is shown that the given data of thermal stability are useful for the identification of an inclusion complex «β-CD – peppermint oil» and assessing its complexation, and for the development of technology of medicinal forms of supramolecular complex of β-cyclodextrin and peppermint oil.

Key words: Incineration, Peppermint Oil.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; № 1 (20): 48–51

Олія м'яти перцевої (peppermint oil) – давно відомий та широко застосовуваний у медичній практиці активний інгредієнт природного походження, що має спазмолітичний, седативний, жовчогінний, слабко знеболювальний, гіпотензивний, протидіарейний та антисептичний ефекти. Послаблює головний біль, проявляє антиангіальну та антигіпоксичну дії, рефлекторно розширює судини головного мозку, зменшує збудливість центральної нервової системи, підвищує гальмівні процеси в нейронах кори та підкірних структурах головного мозку. У складі моно- та комбінованих лікарських засобів

застосовують для лікування підвищеної збудливості нервової системи, неврозів, легких розладів сну, кардіалгії, стенокардії, нейроциркуляторної дисфункції з тахікардією та артеріальною гіпертензією [1–3]. Ці властивості зумовлюють широкий інтерес лікарів і фармацевтів до застосування олії м'яти перцевої. Дуже популярними серед пацієнтів є лікарські засоби у твердій формі через зручність їхнього використання. Поряд з тим застосування олії м'яти перцевої у виробництві твердих лікарських форм ускладнене тим, що за своїми фізичними властивостями за нормальних умов – це рідина.

Найбільш перспективним, на наш погляд, шляхом подолання труднощів застосування олії м'яти перцевої у виробництві твердих лікарських форм є її капсулювання на молекулярному рівні з використанням циклодекстринів (ЦД). Циклодекстрини – природні олігосахариди тороподібної форми з відносно жорсткою структурою, котра утворена глюкопіранозними циклами. Наявність у ЦД внутрішньої гідрофобної порожнини, що складається з метиленових ланок та піранозного кисню, сприяє утворенню тримірних комплексів включення типу «господарість» з різними «органічними/неорганічними» іонами й молекулами. Ефективність взаємодії між молекулами «господаря» та «гостя» залежить від відповідності їх геометричних розмірів й міцності зв'язування одне з одним унаслідок гідрофобних та ван-дер-ваальсових взаємодій, а також водневих зв'язків [4–7]. Утворення комплексу включення змінює фізико-хімічні властивості молекули «гостя», завдяки цьому з'являється можливість отримання лікарських препаратів із необхідними фізичними властивостями, підвищенням біодоступності та регульованим вивільненням в організмі.

Мета роботи

За допомогою термічних методів аналізу дослідити термічну деструкцію виділеного у твердому вигляді комплексу «β-ЦД – олія м'яти перцевої» зі співвідношенням компонентів 1:1 та еквімолярної механічної суміші β-циклодекстрину й олії м'яти перцевої. Показати можливість ідентифікації комплексу включення «β-ЦД – олія м'яти перцевої» та оцінювання повноти комплексоутворення за допомогою експериментальних даних і використання цих методик при розробленні технології одержання лікарських форм супрамолекулярного комплексу β-циклодекстрину та олії м'яти перцевої.

Матеріали і методи дослідження

β-циклодекстрин фірми ISP GmbH та олію м'яти перцевої фірми Frey+Lau GmbH використовували без додаткового очищення.

Методика отримання комплексу включення «β-ЦД – олія м'яти перцевої»

Для отримання комплексу включення «β-ЦД – олія м'яти перцевої» використали методику, що описана в роботі [8]. Для одержання механічної суміші β-ЦД та олію м'яти перцевої брали в мольному співвідношенні 1:1, змочували невеликою кількістю дистильованої води та розтирали в агатовій ступці протягом 4 годин, потім витримували в сушильній шафі при температурі $60 \pm 5^\circ\text{C}$ протягом 3 годин, продукт, що одержали, зберігали в ексикаторі.

Термічний аналіз

Термогравіметричний аналіз виконували на термогравіметричному аналізаторі TGA Q500 (TA Instruments, США). Зразки термічно розкладалися у відкритому платиновому тиглі в атмосфері сухого азоту в діапазоні $25\text{--}600^\circ\text{C}$, швидкість нагрівання $20^\circ\text{C}/\text{хв}$, наважка зразка – 10–15 мг. Фазові переходи досліджувалися за допомогою диференційного сканувального калориметра Q2000 виробництва TA Instruments, США. Зразки нагрівали в герметичному алюмінієвому тиглі в атмосфері сухого азоту в діапазоні $25\text{--}250^\circ\text{C}$, швидкість нагрівання – $10^\circ\text{C}/\text{хв}$, наважка зразка – 2–5 мг.

Результати та їх обговорення

Процес деструкції комплексу «β-ЦД – олія м'яти перцевої» та механічної суміші β-ЦД й олії м'яти перцевої зображений на *рисунку 1*, криву термічної деструкції β-циклодекстрину не наведено, бо повністю збігається із кривою механічної суміші.

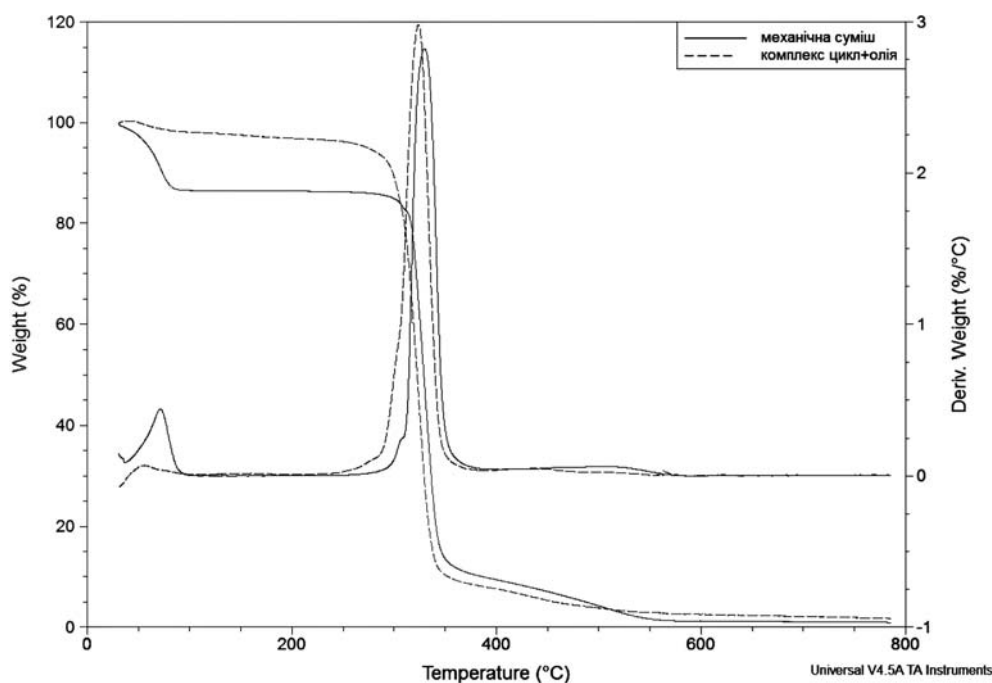


Рис. 1. Термограми комплексу «β-ЦД – олія м'яти перцевої», механічної суміші β-ЦД та олії м'яти перцевої.

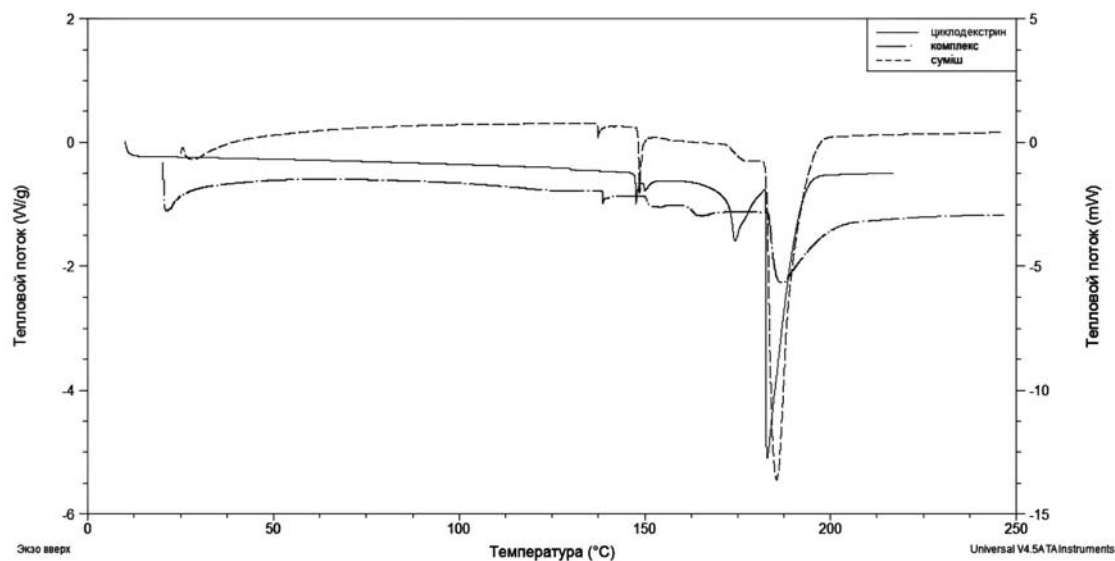


Рис. 2. Криві ДСК комплексу « β -ЦД – олія м'яти перцевої», механічної суміші β -ЦД й олії м'яти перцевої та β -ЦД.

Процес деструкції характеризується двома термо-ефектами для комплексу « β -ЦД – олія м'яти перцевої». Перший низькотемпературний ендоефект ($T_{\max} - 52^\circ\text{C}$), котрий супроводжується втратою маси в діапазоні $20-160^\circ\text{C}$, належить до десорбції води (внутрішня порожнина β -ЦД містить 9 молекул води). У діапазоні $280-405^\circ\text{C}$ із максимумом при $T=324^\circ\text{C}$ спостерігається деструкція, що призводить до руйнування гідроксильних груп і глюкопіранозних ланок циклічного олігосахариду. Для механічної суміші перший низькотемпературний ендоефект ($T_{\max} - 71^\circ\text{C}$), що належить до десорбції води, більш виражений втратою маси. Це пояснюється тим, що β -ЦД механічної суміші не містить олії м'яти й виділяється більша кількість води. У діапазоні $280-405^\circ\text{C}$ на термограмі механічної суміші спостерігається чітко виражене «плече» при $T=306^\circ\text{C}$ і максимум при $T=330^\circ\text{C}$. Така сама картина спостерігається й для термограми чистого β -ЦД, це є свідченням, що процес термічної деградації комплексу « β -ЦД – олія м'яти перцевої» відбувається за іншим механізмом, ніж процес термічної деградації механічної суміші β -ЦД та олії м'яти перцевої та чистого β -ЦД. На це вказує й різниця в максимумах втрати маси.

Криві ДСК комплексу « β -ЦД – олія м'яти перцевої», механічної суміші β -ЦД й олії м'яти перцевої та β -ЦД наведені на рисунку 2.

На кривій β -ЦД видно, що процес плавлення починається при температурі 148°C , далі йдуть два ендотермічних ефекти при 174°C і 183°C , що свідчить про нерівномірний процес плавлення субстанції. На кривій суміші β -ЦД та олії м'яти перцевої спостерігається ендотермічний ефект при 138°C , що належить до наявності олії м'яти, далі, як і в чистого β -ЦД, спостерігаються три піки при 149 , 177 і 185°C . На термограмі комплексу « β -ЦД – олія м'яти перцевої» також наявний ендотермічний ефект при 139°C , що належить до наявності олії м'яти, та три піки при 152 , 165 та 188°C .

Висновки

1. Проаналізували термічну деструкцію комплексу « β -ЦД – олія м'яти перцевої», механічної суміші β -ЦД, олії м'яти перцевої та β -ЦД.
2. Показали, що за допомогою термічних методів аналізу є можливою ідентифікація комплексів типу «господар-гість» β -ЦД.
3. Визначили значення граничних температур термічної стабільності комплексів, що може використовуватись при розробці технології отримання лікарських форм комплексів β -циклодекстрину.

Список літератури

1. Шкурупий В.А. Эффективность использования ингаляций эфирного масла мяты перечной в комплексном лечении туберкулеза легких / В.А. Шкурупий, Г.В. Мостовая, Н.В. Казаринова // Проблемы туберкулеза. – 2002. – Т. 79. – №4. – С. 36–39.
2. Ford A.C. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis / A.C. Ford, N.J. Talley, B.M. Spiegel // BMJ. – 2008. – Vol. 337. – №7683. – P. 1388–1392.
3. Peppermint oil reduces gastric spasm during upper endoscopy: a randomized, double-blind, double-dummy controlled trial / N. Hiki, H. Kurosaka, Y. Tatsutomi, et al // Gastrointest. Endosc. – 2003. – №57. – P. 475–482.
4. Lehn J.-M. Supramolecular chemistry: concepts and perspectives / J.-M. Lehn. – Weinheim : VCH Verlagsgesellschaft, 1995. – 334 p.
5. Стил Д.В. Супрамолекулярная химия / Д.В. Стил, Д.Л. Этвуд. – М. : Академкнига, 2007. – Т. 1. – 480 с.
6. Szejtli J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry / J. Szejtli // Chem. Rev. – 1998. – Vol. 98. – P. 1743–1754.
7. Штейнман А.А. Циклодекстрины / А.А. Штейнман // ЖВХО им. Д.И. Менделеева. – 1985. – Т. 30. – №5. – С. 514–518.
8. Hergert L.A. Spectro-fluorimetric study of the β -cyclodextrin-

ibuprofen complex and determination of ibuprofen in pharmaceutical preparations and serum / L.A. Hergert, G.M. Escandar // *Talanta*. – 2003. – Vol. 60. – №2–3. – P. 235–246.

References

1. Shkurupij, V. A., Mostovaya, G. V., Kazarinova, N. V., Ogirenko, A. P., Nikonov, S. D., Tkachov, A. V., & Tkachenko, K. G. (2002) Е'фективност' ispol'zovaniya ingyalyacii e'firmogo masla myaty perechnoj v kompleksnom lechenii tuberkuleza legkikh [The effectiveness of the use of inhaled peppermint essential oil in the complex treatment of pulmonary tuberculosis]. *Problemy tuberkuleza*, 79(4), 36–39. [in Russian].
1. Ford, A. C., Talley, N. J., Spiegel, B. M., Foxx-Orenstein, A. E., Schiller, L., Quigley, E. M., & Moayyedi, P. (2008) Effect of Fibre, Antispasmodics, and Peppermint Oil in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*, 337(7683), 1388–1392. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a2313>.
2. Hiki, N., Kurosaka, H., Tatsutomi, Y., Shimoyama, S., Tsuji, E., Kojima, J., et al. (2003) Peppermint oil reduces gastric spasm during upper endoscopy: a randomized, double-blind, double-dummy controlled trial. *Gastrointest. Endosc*, 57, 475–482. doi: 10.1067/mge.2003.156.
3. Lehn, J.-M. (1995) *Supramolecular chemistry: concepts and perspectives*. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft.
4. Stid, D. V., & E'tvud, D. L. (2007) *Supramolekulyarnaya khimiya*. Moskva: Akademkniga. [in Russian].
1. Szejtli, J. (1998) Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chem. Rev.*, 98, 1743–1754. doi:10.1021/cr970022c.
2. Shtejnman, A. A. (1985) Ciclodekstriny [Cyclodextrins]. *ZHKHO im. D.I. Mendeleeva*, 30(5), 514–518.
3. Hergert, L. A., & Escandar, G. M. (2003) Spectro-fluorimetric study of the β-cyclodextrin–ibuprofen complex and determination of ibuprofen in pharmaceutical preparations and serum. *Talanta*, 60(2–3), 235–246. doi: 10.1016/S0039-9140(03)00095-X.

Відомості про авторів:

Омельченко І. О., здобувач без відриву від виробництва, Національний фармацевтичний університет, фахівець лабораторії розробки фармацевтичних препаратів департаменту з біотехнології ПАТ «Фармак», E-mail: i.omelchenko@farmak.ua.

Ярних Т. Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

Янчук І. Б., к. фіз.-мат. н., провідний фахівець лабораторії розробки фармацевтичних препаратів департаменту з біотехнології ПАТ «Фармак».

Борщевський Г. І., к. фарм. н., начальник лабораторії розробки фармацевтичних препаратів департаменту з біотехнології ПАТ «Фармак».

Сведения об авторах:

Омельченко И. А., соискатель без отрыва от производства, Национальный фармацевтический университет, специалист лаборатории разработки фармацевтических препаратов департамента по биотехнологии ПАО «Фармак», E-mail: i.omelchenko@farmak.ua.

Ярных Т. Г., д. фарм. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

Янчук И. Б., к. физ.-мат. н., ведущий специалист лаборатории разработки фармацевтических препаратов департамента по биотехнологии ПАО «Фармак».

Борщевский Г. И., к. фарм. н., начальник лаборатории разработки фармацевтических препаратов департамента по биотехнологии ПАО «Фармак».

Information about authors:

Omelchenko I. A., Postgraduate Student of National Pharmaceutical University, Specialist of Laboratory of Drugs Technology Development, JSC «Farmak».

Yamykh T. G., MD, PhD, Doctor of Pharmacy, Head of Department of Pharmacy Technology, National Pharmaceutical University.

Yanchuk I. B., MD, PhD, Specialist of Laboratory of Drugs Technology Development, JSC «Farmak».

Borshchevskiy G. I., MD, PhD, Head of Laboratory of Drugs Technology Development, JSC «Farmak».

Надійшла в редакцію 15.09.2015 р.