

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГРУППЫ ФТОРХИНОЛОНОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ ПЛАВЛЕНИЯ

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

К настоящему моменту в литературе отсутствуют сведения о фармакопейном анализе фторхинолонов методом определения температуры плавления. Зарубежные фармакопеи [1 – 3] не регламентируют определение температуры плавления субстанций фторхинолонов, что может быть связано либо с невозможностью использования данного показателя в анализе лекарственных средств данной группы, либо с недостаточной изученностью фторхинолонов по этому показателю.

Таким образом, целью настоящей работы являлось изучение фторхинолонов по показателю “температура плавления” для возможного применения разработанных методик в фармакопейном анализе.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Проверка возможности использования метода определения температуры плавления, описанного в Государственной фармакопее XI издания (ГФ XI), для анализа фторхинолонов.

2. В случае необходимости подбор условий определения температуры плавления для изучаемых лекарственных веществ.

Материалы и методы

Объекты исследования.

1. Ципрофлоксацин: стандартный образец, 99,8 %, Bayer AG.

2. Ципрофлоксацина гидрохлорида моногидрат: субстанция, Ranbaxy Laboratories Ltd, Индия.

3. Норфлоксацин: стандартный образец, KRKA, Словения; рабочий стандарт, Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Индия.

4. Певфлоксацина метансульфоната (мезилата) дигидрат: рабочий стандарт, Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Индия”.

5. Офлоксацин: стандартный образец, 100 %, Noechst, Германия; рабочий стандарт, 99,5 %, Aventis Pharma Ltd, Франция; субстанция, Huangyan East Asia Chemical Co. Ltd, Китай.

6. Левофлоксацина гемигидрат: рабочий стандарт, Aventis Pharma Ltd, Франция.

7. Ломефлоксацина гидрохлорид: субстанция, Seagle, Франция.

8. Спарфлоксацин: рабочий стандарт, Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Индия; субстанция, Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Индия; рабочий стандарт, Ipca Laboratories Ltd, Индия.

9. Моксифлоксацина гидрохлорид: стандартный образец, 96,1 %, Bayer AG.

При обсуждении результатов исследования используется понятие “фторхинолон-основание” для обозначения вещества не в форме соли, хотя это понятие условно, поскольку все фторхинолоны являются амфолитами.

Условия определения температуры плавления. Исследования проводили на приборе для определения температуры плавления и температуры кипения ВЎСНІ В-450 (Швейцария) капиллярным методом. Исходная температура прибора устанавливалась за 10 °С от ожидаемого начала плавления. Скорость нагревания 3 °С/мин, 5 °С/мин и 10 °С/мин. Исследуемый образец помещался в капилляр диаметром 1 мм и толщиной стенки 0,15 мм, запаянный с одного конца. Для набивки капилляра использовали стеклянный дрот длиной 1 м в сочетании с металлическим штоком, прикладываемым к прибору. Высота слоя вещества в капилляре составляла 3 – 5 мм. Оценка результатов проводилась визуально (через увеличительное стекло прибора).

Определение температуры плавления певфлоксацина мезилата проводили до и после высушивания, которое осуществляли в сушильном шкафу при температуре 105 °С в течение 4 ч.

В одном испытании параллельно анализировали 3 образца субстанции. Последовательно проводили 2 испытания в одинаковых условиях.

В качестве конечного результата (температуры начала и конца плавления) использовали среднее выборочное значение для всех проведенных испытаний при одинаковых условиях.

Результаты и их обсуждение

В данной работе была поставлена задача подбора фармакопейных условий эксперимента. Испытывались субстанции фармакопейного качества, стандартные образцы, а также вторичные (рабочие) стандарты. Температура плавления определялась в кинетическом режиме, то есть при относительно высоком температурном градиенте. Поскольку не стояла задача определения истинной (термодинамической) температуры плавления для веществ высокой степени чистоты, предварительная очистка субстанций (перекристаллизация и т.п.) не использовалась.

Из литературных данных [4] (табл. 1) известно, что субстанции фторхинолонов имеют относительно высокие температуры плавления: вещества данной группы плавятся в области от 162 до 325 °С. Исследованные в данной работе фторхинолоны плавятся в диапазоне от 218 до 331 °С (табл. 2).

Таблица 1
Данные The Merck Index по температуре плавления фторхинолонов.

№ п/п	Фторхинолоны	Температура плавления, °С
1.	Ципрофлоксацин	255 – 257 (разл.)
	Ципрофлоксацина гидрохлорида моногидрат	318 – 320
2.	Норфлоксацин	220 – 221
3.	Пефлоксацин	270 – 272 (разл.)
4.	Офлоксацин	250 – 257 (разл.)
5.	Левифлоксацина гемигидрат	225 – 227 (разл.)
6.	Ломефлоксацин	239 – 240,5
	Ломефлоксацина гидрохлорид	290 – 300 (разл.)
7.	Спарфлоксацин	266 – 269 (разл.)
8.	Моксифлоксацин	203 – 208 (разл.)
	Моксифлоксацина гидрохлорид	324 – 325 (разл.)
9.	Эноксацин	220 – 224
10.	Грепафлоксацина дигидрат	190 – 192
11.	Гатифлоксацина гемигидрат	162
12.	Клинафлоксацин	253 – 258 (разл.)
	Клинафлоксацина гидрохлорид	263 – 265 (разл.)
13.	Руфлоксацина гидрохлорид	322 – 324
14.	Темафлоксацин	Нет данных
15.	Тосуфлоксацина гидрохлорид	247 – 250
	Тосуфлоксацина тозилата моногидрат	258 – 260
16.	Тровафлоксацина гидрохлорид	246 (разл.)
17.	Алатрофлоксацин	Нет данных
18.	Флероксацина гидрохлорид	269 – 271 (разл.)
19.	Дифлоксацина гидрохлорид	> 275
20.	Энрофлоксацин	219 – 221

Различия между данными The Merck Index для отдельных фторхинолонов и результатами настоящей работы могут быть обусловлены разными условиями эксперимента (скорость нагревания) и различной чистотой испытанных субстанций и стандартных образцов.

Как видно из табл. 1, плавление большинства лекарственных веществ группы фторхинолонов происходит с разложением. The Merck Index не содержит информацию о разложении ципрофлоксацина гидрохлорида моногидрата и норфлоксацина. Однако все исследованные нами фторхинолоны, включая и эти два вещества, плавилась с разложением. Как будет указано далее, для норфлоксацина, ципрофлоксацина (в форме основания) и спарфлоксацина этот процесс не столь выражен.

Внешние изменения большинства испытуемых веществ в процессе эксперимента выглядели следующим образом. После помещения капилляра в высокотемпературную зону субстанции фторхинолонов начинают практически сразу либо с небольшой задержкой менять цвет. Сначала происходит пожелтение вещества, а затем субстанция постепенно начинает приобретать все более темную коричневую окраску. В определенный момент (он был принят за начало “плавления”) вещество в верхней части капилляра приобретает темно-коричневый цвет и начинает пениться. Процесс быстрого потемнения и вспенивания распространяется вдоль капилляра к нижней его час-

Таблица 2
Экспериментальные данные по температуре плавления.

№ п/п	Фторхинолоны	Скорость нагревания, °С/мин	$T_{пл}$ (нач.), °С	$T_{пл}$ (кон.), °С	Температурный интервал плавления
1.	Ципрофлоксацин	3	257,0	268,7	11,7
		5	265,4	271,5	6,1
		10	269,3	274,7	5,4
2.	Ципрофлоксацина гидрохлорида моногидрат	3	314,4	319,3	4,9
		5	320,5	323,6	3,1
		10	326,3	330,8	4,5
3.	Норфлоксацин	3	219,7	222,4	2,7
		5	219,4	222,8	3,4
		10	219,1	224,2	5,1
4.	Пефлоксацина мезилаата дигидрат (после высушивания)	3	282,7	285,0	2,3
		5	286,8	288,3	1,5
		10	290,6	292,2	1,6
5.	Офлоксацин	3	266,7	269,6	2,9
		5	267,9	274,5	6,6
		10	271,0	277,7	6,7
6.	Левифлоксацина гемигидрат	3	222,1	232,0	9,9
		5	222,6	234,2	11,6
		10	224,0	236,4	12,4
7.	Ломефлоксацина гидрохлорид	3	313,2	315,1	1,9
		5	319,2	320,8	1,6
		10	327,0	328,6	1,6
8.	Спарфлоксацин	3	261,5	266,2	4,7
		5	263,3	267,5	4,2
		10	264,0	269,8	5,8
9.	Моксифлоксацина гидрохлорид	3	242,0	247,4	5,4
		5	248,0	252,0	4,0
		10	255,1	258,2	3,1

ти. На последнем этапе (конец “плавления”) вспенивание прекращается, и образуется темно-коричневый непрозрачный расплав.

В ряде случаев внешние изменения были еще более сложными. Поэтому многие данные, представленные в табл. 2, являются достаточно условными: для большинства фторхинолонов процесс активного разложения не позволяет с достаточной точностью установить начало и конец плавления.

Более того, использовать метод определения температуры плавления в фармакопейном анализе фторхинолонов в ряде случаев не позволяет большой интервал плавления. Например, для левифлоксацина гемигидрата он составил при различных температурных градиентах примерно от 10 до 12,5 °С.

Тем не менее, для некоторых веществ данной группы были получены приемлемые результаты. Разложение фторхинолонов при высокой температуре обуславливает необходимость подбора такой скорости нагревания, при которой процесс разрушения субстанции не препятствовал бы определению интервала плавления. В ГФ XI [5] для таких соединений применяется метод 1а, при котором скорость нагревания составляет 2,5 – 3,5 °С в мин [5]. Поэтому, в пер-

вую очередь, нами исследовалось поведение фторхинолонов при температурном градиенте 3 °С в мин.

Установлено, что метод 1а ГФ XI является приемлемым для определения температуры плавления субстанции норфлоксацина. Как видно из табл. 2, при градиенте 3 °С/мин начало плавления (вещество начинает рыхлеть и желтеть) отмечается при температуре 219 – 220 °С, а конец плавления (желтый непрозрачный расплав) при температуре около 222 – 223 °С. Интервал плавления составил около 3 °С.

Для других веществ при данном температурном градиенте также были получены различные интервалы плавления. Однако из-за интенсивного разложения испытуемых субстанций с образованием темно-коричневой пенящейся массы зафиксировать начало и конец плавления не всегда удавалось достаточно точно.

Для получения приемлемых результатов были проведены аналогичные исследования при более высоких скоростях нагревания.

Было установлено, что при температурном градиенте 5 °С/мин удастся достаточно четко определить интервал плавления ципрофлоксацина в форме основания. Начало плавления наблюдается при 265 – 266 °С, а конец плавления (потемневший расплав) при 271 – 272 °С. Интервал плавления составил около 6 °С. Для других субстанций, за исключением норфлоксацина, данные условия также не позволяют проводить фармакопейный анализ.

На последнем этапе было исследовано поведение фторхинолонов при скорости нагревания 10 °С/мин. Установлено, что при данном температурном градиен-

те достаточно четкие границы плавления имеет спарфлоксацин. Начало плавления наблюдается при 263 – 265 °С, а конец плавления при 269 – 271 °С, интервал составил около 6 °С.

Было также обнаружено, что при анализе субстанции пefлоксацина мезилата дигидрата происходит не только интенсивное разложение вещества, препятствующее определению температуры плавления с точки зрения фармакопейного анализа, но и резкий выброс субстанции вдоль капилляра с последующим образованием конденсата в верхней его части. Это обусловлено относительно высоким содержанием воды в данном веществе: от 7,0 до 8,5 %. Во избежание такого явления перед определением температуры плавления нами применялась сушка субстанции пefлоксацина мезилата дигидрата в течение 4 ч при температуре 105 °С. Тем не менее, быстрое разложение при всех исследованных скоростях нагревания не позволяет использовать температуру плавления в фармакопейном анализе данного фторхинолона.

ЛИТЕРАТУРА

1. British Pharmacopoeia (2001).
2. European Pharmacopoeia, 4th ed.
3. The United States Pharmacopoeia, 26th revision.
4. *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, 13th ed. Merck Research Lab., Division of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ (2001).
5. *Государственная фармакопея СССР XI: Выпуски 1,2*: репринтное издание, Тимотек, Москва (1998).

Поступила 24.06.03