

А. С. Берлянд, Н. В. Костебелов, А. А. Прокопов

ИССЛЕДОВАНИЕ ГИДРОЛИТИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ АЛЬБИКАРА

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия

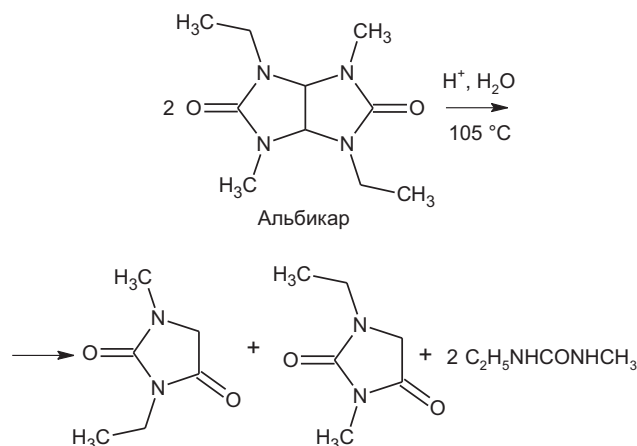
Установлено, что заметному гидролитическому расщеплению альбикар подвергается лишь в жёстких условиях (высокая температура, сильноокислая среда). Показана высокая стабильность альбикара в условиях стерилизации его инъекционных растворов

Ключевые слова: альбикар; гидролитическая устойчивость; константа гидролиза.

При разработке оптимальных условий производства инъекционных растворов лекарственных средств, а также при изучении возможных путей биотрансформации препаратов важно охарактеризовать их способность подвергаться гидролитическому расщеплению.

Целью настоящего исследования является изучение гидролитической устойчивости биологически активного вещества альбикар (2,6-диметил-4,8-диэтил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октандион-3,7), который проявляет транквилизирующий и антидепрессивный эффект [1, 2].

В работе [3] показано, что альбикар подвергается полному гидролизу в среде 25 % серной кислоты через 39 ч при температуре реакционной смеси 105 °С и не гидролизуется в нейтральной среде даже при кипячении раствора в течение 5 сут. Методом ПМР-спектроскопии высокого разрешения с применением эффекта Оверхаузера установлено [3], что реакция гидролиза альбикара в сильноокислой среде протекает с образованием в качестве продуктов реакции метилэтилмочевины и изомерных метилэтилгидантоинов, при этом кинетика гидролиза препарата не изучалась.

**Экспериментальная часть**

При изучении кинетики гидролиза альбикара точную навеску препарата (0,627 г) растворяли в 50 мл 25 % серной кислоты и выдерживали полученный раствор при 105 °С в колбе с обратным холодильником в течение 18 ч при температуре песчаной бани 118 °С.

Через определённые интервалы времени отбирали пробы по 1 мл реакционной смеси, в которых после

нейтрализации необходимым количеством насыщенного раствора гидроксида натрия до pH 7,0 – 7,5 определяли содержание альбикара методом ГЖХ. При этом использовали внутренний стандарт, в качестве которого применяли родственное соединение из класса насыщенных бициклических бисмочевин октанового ряда — 2,4,6,8-тетраэтил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октандион-3,7 в соответствии с описанной ранее методикой [4].

Результаты и их обсуждение

В таблице представлены результаты изучения кинетики гидролиза альбикара. Графическая интерпретация полученных данных показывает, что в полулогарифмических координатах зависимость концентрации альбикара от времени гидролиза представляет собой прямую линию, что свидетельствует о протекании процесса в соответствии с кинетикой 1 порядка.

Константу скорости кислотного гидролиза альбикара рассчитывали по уравнению:

$$K_r = \frac{2,303}{t} \lg \frac{C_0}{C},$$

где K_r — константа скорости гидролиза, C_0 — исходная концентрация альбикара, C — концентрация альбикара в момент времени t , t — интервал времени.

Как видно из таблицы, значение константы скорости гидролиза альбикара практически постоянно $(2,944 \pm 0,074) \cdot 10^{-1} \text{ ч}^{-1}$, что также подтверждает первый порядок скорости процесса.

Зависимость концентрации альбикара от времени протекания гидролиза описывается уравнением:

$$\lg C(t_i) = 0,7948 - 0,1268t_i.$$

Приведённое уравнение хорошо аппроксимирует экспериментальные значения концентраций альбикара (таблица). Коэффициент корреляции равен 0,997.

Сравнение скорости кислотного гидролиза альбикара ($K_r = 2,94 \cdot 10^{-1} \text{ ч}^{-1}$) со скоростью гидролиза в аналогичных условиях его гомолога мекбикара ($K_r = 9,5 \cdot 10^{-1} \text{ ч}^{-1}$) [5], содержащего в качестве заместителей только метильные группы, показывает, что при замене метильных радикалов на этильные скорость гидролиза бициклических бисмочевин возрастает. Причиной этого может быть некоторое повышение

Кинетика гидролиза альбикара

Интервал времени, ч	Концентрация альбикара			$K_r \cdot 10^{-1}, \text{ ч}^{-1}$	Метрологические характеристики
	моль/л · 10 ⁻²	lgC _i	lgC _i (теор.)		
0	6,27	0,7973	0,7948	-	$\bar{K}_r \cdot 10^{-1} =$
0,93	4,77	0,6785	0,6769	2,940	2,944 ч ⁻¹
1,93	3,62	0,5587	0,5501	2,846	S = 0,00709
2,92	2,57	0,4099	0,4201	3,054	S _z = 0,00289
3,93	1,94	0,2878	0,2965	2,984	P = 0,95
5,92	1,10	0,0414	0,0441	2,940	Δx = 0,074 · 10 ⁻¹
7,93	0,63	-0,2020	-0,2107	2,902	t(p, f) = 2,57

напряжения бициклической системы в результате взаимодействия этильных заместителей при атомах азота.

Проведённое исследование показало, что альбикар лишь в жёстких условиях (высокая температура и сильноокислая среда) подвергается медленному гидролитическому расщеплению. Поэтому можно ожидать, что при проведении стерилизации ампульных растворов альбикара в значительно более мягких условиях (рН 3, температура 100 °С, время 30 мин) сколько-нибудь заметный гидролиз происходить не будет.

Действительно, определение содержания метилэтилмочевины и метилэтилгидантоинов в ампульных растворах альбикара свидетельствует об их практическом отсутствии. Возможное содержание вышеуказан-

ных примесей в ампульном растворе альбикара определяли методом ТСХ [6]. На хроматограмме 10 % ампульного раствора альбикара при нанесении 1000 мкг (0,01 мл) препарата пятен примесей не обнаружено. Учитывая, что чувствительность обнаружения метилэтилмочевины (обнаруживающий реагент — 1 % раствор диметилглиоксима — 0,03 % раствор тиосемикарбазида в разведённой серной кислоте, 1:5) составляет 0,05 мкг в пятне, а чувствительность обнаружения метилэтилгидантоина (обнаруживающий реагент — 10 % раствор гидроксида натрия — 10 % раствор натрия нитропруссиды — вода, 1:1:1) составляет 0,3 мкг в пятне, можно сделать вывод, что в ампульном растворе альбикара содержание метилэтилмочевины не превышает 0,005 %, а метилэтилгидантоина — 0,03 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. Е. Зимакова, *Автореф. дис. ... докт. фарм. наук*, Казань (1978).
2. А. Н. Кравченко, *Автореф. дис. ... докт. хим. наук*, Москва (2007).
3. В. М. Павлова, *Дис. ... канд. фармац. наук*, Москва (1979).
4. А. А. Прокопов, Н. В. Костебелов, А. С. Берлянд, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(7), 50–52 (2001); *Pharm. Chem. J.*, **35**(7), 397–399 (2001).
5. А. С. Берлянд, А. М. Жидкова, В. М. Павлова и др. *Хим.-фарм. журн.*, **23**(12), 1498–1500 (1989).
6. Н. В. Костебелов, *Дис. ... канд. фармац. наук*, Москва (1989).

Поступила 07.10.14

STUDY OF THE HYDROLYTIC STABILITY OF ALBICAR

A. S. Berlyand, N. V. Kostebelov, and A. A. Prokopov

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, 127473 Russia

It is established that albicar is subject to significant hydrolysis only under severe conditions of high temperatures and strongly acidic medium. Albicar is highly stable under conditions used for sterilization of injection solutions.

Keywords: albicar; hydrolytic stability; hydrolysis constant.