

УДК 615.071:615.074:615.077

Т.Г. ЯРНИХ, д. фарм. н., професор; Г.М. МЕЛЬНИК; О.А. РУХМАКОВА, к. фарм. н.; В.М. ЧУШЕНКО, к. фарм. н.
/Національний фармацевтичний університет, Харків/

Визначення показників якості та вивчення стабільності ректальних супозиторіїв з екстрактом солодкового кореня для дітей

Резюме

Определение показателей качества и изучение стабильности ректальных суппозиториях с экстрактом солодкового корня для детей

Т.Г. Ярних, Г.М. Мельник, О.А. Рухмакова, В.М. Чушенко

Определены основные показатели качества ректальных детских суппозиториях с экстрактом солодкового корня в соответствии с ГФУ: описание, однородность, идентификация, средняя масса, время распада, микробиологическая чистота, количественное определение действующих веществ. Предложенные показатели качества внесены в проект методов контроля качества на суппозитории с экстрактом солодкового корня. Проведенные исследования позволили установить срок хранения препарата – 1 год 3 мес. Исследования стабильности образцов суппозиториях продолжаются.

Ключевые слова: показатели качества, стабильность, детские суппозитории, экстракт солодкового корня

Summary

Quality Performance and Stability Study of Rectal Suppositories with Licorices Extract for Children

T.G. Yarnykh, G.N. Melnik, O.A. Rukhmakova, V.N. Chushenko

The main quality indicators of children's rectal suppositories with licorice extract in accordance with SPU: description, homogeneity, identification, average mass, disintegration time, microbiological purity, quantification of the active substances are defined. The proposed quality indicators are included in the project of quality control methods for suppositories with licorice extract. The research allowed establishing the shelf life of the medicine – 1 year 3 months. Stability test of suppositories samples continue.

Key words: quality, stability, children's suppositories, licorice extract

На даний час у структурі дитячої захворюваності в Україні значна роль належить екологічно обумовленим патологіям, основною патогенетичною причиною яких є порушення з боку імунної системи організму.

У зв'язку із цим активно проводиться пошук нових імуномодуючих лікарських засобів. Проте більшість із них є індивідуальними хімічними речовинами, які досить часто втручаються у роботу імунної системи та викликають цілий ряд небажаних побічних ефектів [6]. Рішенням даної проблеми може стати використання лікарських рослин та препаратів на їх основі з імуномодуючою дією.

З метою створення нового вітчизняного дитячого препарату для лікування різних захворювань імунної природи нами були розроблені ректальні супозиторії на основі природних сполук, що містять екстракт солодкового кореня та ефірні олії ромашки блакитної і чайного дерева [7].

Відомо, що виготовлення і особливо зберігання лікарських препаратів нерідко супроводжуються зміною їх властивостей із різним ступенем проявів. Це призводить до зменшення вмісту лікарських речовин або зниження їх фармакологічної активності, появи нових домішок, зміни властивостей лікарських форм тощо. Подібні явища суттєво впливають на термін придатності лікарських препаратів, який може коливатись у широких межах: від кількох годин до кількох років [5].

Метою даної роботи є визначення показників якості та вивчення стабільності супозиторіїв з екстрактом солодкового кореня для дітей.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були 5 серій зразків ректальних дитячих супозиторіїв з екстрактом солодкового кореня для дітей на основі «твердий жир типу А» з використанням різних поверхнево-активних речовин (ПАР).

Відповідно до вимог державної фармакопеї України (ДФУ) [3, 4] контроль якості супозиторіїв проводили за такими показниками: опис (зовнішній вигляд), однорідність, ідентифікація і кількісне визначення діючих речовин, рН, середня маса, розпадання, микробиологічна чистота.

Результати та їх обговорення

Зовнішній вигляд супозиторіїв визначали візуально. Отримані зразки препарату мали темно-коричневий колір та специфічний запах екстракту солодкового кореня.

Однорідність зразків визначали згідно з вимогами ДФУ за показником «Однорідність»: на позовжньому зрізі зразків супозиторіїв були відсутні вкраплення та інші прояви неоднорідності. В деяких

Таблиця 1. Показники якості супозиторіїв з екстрактом солодкового кореня

Найменування показника	Вимоги проекту МКЯ	Результати аналізу
Опис	Супозиторії темно-коричневого кольору зі специфічним запахом	Супозиторії темно-коричневого кольору зі специфічним запахом
Ідентифікація: • Гліциризинова кислота	УФ-спектр поглинання розчину, що випробовується, повинен мати максимум при довжині хвилі (258±2) нм. На хроматограмі розчину, що випробовується, на рівні розчинів порівняння повинні визначитися плями: гліцираму з R _f 0,3 та лікуразиду з R _f 0,5	УФ-спектр поглинання розчину, що випробовується, має максимум при довжині хвилі (258±2) нм. На хроматограмі розчину, що випробовується, на рівні розчинів порівняння визначаються плями: гліцираму з R _f 0,3 та лікуразиду з R _f 0,5
• Ефірна олія чайного дерева • Ефірна олія ромашки блакитної	На хроматограмі розчину, що випробовується, піки та час дослідження розчину повинні співпадати з піками та часом утримання розчинів порівняння ефірних олій	На хроматограмі розчину, що випробовується, піки та час дослідження розчину співпадають з піками та часом утримання розчинів порівняння ефірних олій
Однорідність	На поздовжньому зрізі повинні бути відсутні вкраплення. Допускається наявність повітряного стрижня або лійкоподібної заглибини	На поздовжньому зрізі відсутні вкраплення. Наявний повітряний стрижень
МБЧ: • бактерії, гриби в 1 г • ентеробактерії, <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>St. aureus</i>	Не більше 10 ² Не допускається	Відповідає Відповідає
Середня маса, г	1,09–1,20	1,15
pH	5,50–6,50	5,80
Час розпадання, хв	не більше 30 хв	12 хв
Кількісний вміст в 1 супозиторію, г: гліциризинової кислоти (ГК)	Не менше 0,035	0,041

випадках спостерігалась наявність повітряного стрижня або лійкоподібної заглибини.

Ідентифікацію діючих речовин запропонованого препарату проводили з використанням методів тонкошарової (ТШХ) та газової хроматографії (ГХ). З метою якісного визначення гліциризинової кислоти (ГК) і лікуразиду (основних біологічно активних сполук екстракту солодкового кореня) використовували метод ТШХ. Розчин екстракту із супозиторіїв (виготовлений при кількісному визначенні) та розчини порівняння наносили на пластинки «Сорбфіл ПТСХ-П-А-УФ» із товщиною шару 0,25 мм, які вміщували у камеру із сумішшю розчинників: хлороформ Р–метанол Р–вода Р (26:14:3). На хроматограмі досліджуваного розчину на рівні розчину порівняння гліцираму визначалась флуоресцююча фіолетова пляма з величиною R_f біля 0,3 та на рівні розчину порівняння лікуразиду – жовта пляма з R_f біля 0,5. Крім цього, ідентифікацію екстракту ГК проводили у розчині, виготовленому у розділі «Кількісне визначення» методом адсорбційної спектрофотометрії. Випробуваний розчин та розчин порівняння гліцираму мають максимуми поглинання при довжині хвилі (258±2) нм.

Для ідентифікації олій чайного дерева та ромашки блакитної у супозиторіях використовували метод ГХ. Підготовку досліджуваного розчину супозиторіїв проводили у приборі для визначення ефірних олій з подальшою їх відгонкою відповідно до методики ДФУ п. 2.8.12. Досліджуваний розчин і розчини порівняння ефірної олії чайного дерева та ефірної олії ромашки блакитної хроматографували на газовому хроматографі з автоматичним інжектором і полуменево-іонізаційним детектором в обраних нами умовах. На хроматограмі піки та часи утримання досліджуваного розчину співпадали з піками та часами утримання розчинів порівняння.

Для визначення кількісного вмісту ГК у супозиторіях нами був використаний метод абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області спектру. Проведені дослідження по апробації методики кількісного визначення гліцираму у субстанції гліцирам та екстракті солодкового кореня показали можливість використання даної методики при кількісному визначенні ГК у супозиторіях. Подальші дослідження по вибору умов екстракції ГК були покладені нами в основу методики кількісного визначення ГК у запропонованому препараті. Проведені дослідження показали, що вміст ГК в 1 супозиторію складає не менше 0,0350 г у перерахунку на гліцирам.

Таблиця 2. Результати аналізу дитячих супозиторіїв у процесі зберігання при t = 8–15°С

№ серії	Дата аналізу	Опис	Ідентифікація			pH	Однорідність	МБЧ		Вміст ГК в 1 г, грами	Термін зберігання	Висновки
			Густий екстракт солодкового кореня (амонійна сіль ГК)	Ефірні олії	Бактерії, гриби			Enter., <i>Ps. Aerug.</i> , <i>St. Aureus</i>				
Вимоги МКЯ		Супозиторії темно-коричневого кольору зі специфічним запахом	Має максимум поглинання при довжині хвилі (258±2) нм	ТШХ Мають бути плями на рівні плям гліцираму та лікуразиду. Можлива наявність інших плям	ГРХ Має бути 2 піки	5,50–6,50	Має бути однорідними	Не більше 100	Не допускається	Не менше 0,035		
011211	07.12.11	відповідає	258	відповідає	відповідає	5,95	відповідає	відповідає	відповідає	0,041	Перв. 1 р. 1р 3 м.	Придатні --/ --/
	06.12.12	--/	257	--/	--/	5,80	--/	--/	--/	0,042		
	05.03.13	--/	259	--/	--/	5,90	--/	--/	--/	0,040		
021211	07.12.11	відповідає	257	відповідає	відповідає	6,25	відповідає	відповідає	відповідає	0,045	Перв. 1 р. 1р 3 м.	Придатні --/ --/
	06.12.12	--/	259	--/	--/	6,15	--/	--/	--/	0,044		
	05.03.13	--/	258	--/	--/	6,20	--/	--/	--/	0,046		
031211	07.12.11	відповідає	257	відповідає	відповідає	5,85	відповідає	відповідає	відповідає	0,046	Перв. 1 р. 1р 3 м.	Придатні --/ --/
	06.12.12	--/	258	--/	--/	5,70	--/	--/	--/	0,047		
	05.03.13	--/	258	--/	--/	5,80	--/	--/	--/	0,045		

Показник рН визначали відповідно до вимог ДФУ [3]. 1 супозиторій вміщували у конічну колбу зі шліфом, додавали 50 мл води, підігрітої до 37°C, закривали пробкою, збовтували до повного розчинення, фільтрували крізь фільтр «синя стрічка» і визначали рН розчину. рН водних розчинів зразків супозиторіїв знаходиться в межах від 5,50 до 6,50.

Визначення середньої маси зразків супозиторіїв проводили відповідно до вимог ДФУ із 20 супозиторіїв. Відхилення при визначенні середньої маси складало не більше $\pm 5\%$, що відповідає існуючим вимогам.

Випробування на розпадання дозволяє визначити, розм'якшуються чи розпадаються виготовлені зразки супозиторіїв в межах встановленого часу. Оскільки зразки супозиторіїв з екстрактом солодкового кореня були виготовлені на гідрофобній основі, то за вимогами ДФУ такі супозиторії повинні розпадатися не довше ніж за 30 хв. Випробування на розпадання були проведені на приборі для визначення розпадання супозиторіїв фірми PHARMA TEST (модель PTS 3E). Зразки 3-х серій супозиторіїв поміщали у перфорований кошик, який вміщували на водяну баню і підігрівали до 37°C, обертаючи зразки супозиторіїв на 180°C кожні 10 хв. Через 12 хв. зразки супозиторіїв розділилися: розплавлені жирові компоненти зібралися на поверхні води, розчинні компоненти розчинилися. Таким чином, зразки досліджуваних супозиторіїв витримують випробування на розпадання.

Мікробіологічну чистоту (МБЧ) супозиторіїв визначали на базі Державної установи «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України» у лабораторії біохімії мікроорганізмів і живильних середовищ. Статистичну обробку результатів проводили згідно з вимогами ДФУ. За показником МБЧ препарат відповідає вимогам ДФУ.

За результатами проведеної роботи нами було розроблено проект МКЯ, до складу якого були включені такі показники: опис, ідентифікація, однорідність, рН, середня маса, час розпадання, МБЧ, кількісне визначення ГК (табл. 1).

Зразки дитячих ректальних супозиторіїв також були закладені на зберігання при температурі від 8°C до 15°C. При кімнатній температурі від 15°C до 25°C зразки супозиторіїв з екстрактом солодкового кореня не зберігали, бо ефірні олії чайного дерева та ромашки блакитної у препаратах, за даними літератури [1, 2], не витримують вищеназваних умов зберігання та швидко окислюються.

Зразки препарату в процесі зберігання були проаналізовані за вищенаведеними показниками якості, результати проведеного аналізу наведені в табл. 2. Термін зберігання препарату на теперішній час складає 1 рік 3 міс. Дослідження щодо стабільності зразків супозиторіїв продовжуються.

Висновки

1. Визначено основні показники якості ректальних дитячих супозиторіїв з екстрактом солодкового кореня відповідно до ДФУ: опис, однорідність, ідентифікація, середня маса, час розпадання, мікробіологічна чистота, кількісне визначення діючих речовин.
2. Запропоновані показники якості внесено до проекту МКЯ на супозиторії з екстрактом солодкового кореня.
3. Проведені дослідження дозволили встановити термін зберігання препарату – 1 рік 3 міс. Дослідження щодо стабільності зразків супозиторіїв продовжуються.

Список використаної літератури

1. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3-х т. / под ред. чл.-кор. НАН Украины В.П. Георгиевского. – Х.: НМТ, 2011. – Т. 3. – 520 с.
2. Гарник Т.П., Дудник Л.Г., Курасова Т.К. Медико-біологічні аспекти застосування ефірних олій / Т.П. Гарник, Л.Г. Дудник, Т.К. Курасова // Фітотерапія. Часопис. – 2003. – № 1–2. – С. 52–56.
3. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: PIPEP, 2001. – 556 с.
4. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., 2 допов. – Х.: PIPEP, 2008. – 620с.
5. Изучение стабильности супозиторийев с пантогамом / Н.С. Назаренко, Д.П. Могилевский, А.С. Володина, А.И. Сливкин – Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация. – 2008. – №1. – С. 154–158.
6. Исследования по созданию иммуномодулирующего лекарственного средства – сиропа с настойкой эхинацеи пурпурной / Е.И. Вельямкина, В.А. Куркин, Л.Д. Климова, О.В. Бер // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2009. – т. 11, №1(6). – С. 1265–1268.
7. Ярних Т.Г., Мельник Г.М. Розробка технології комбінованих супозиторіїв для використання у педіатрії / Т.Г. Ярних, Г.М. Мельник // Вісник фармації. – 2012. – №4 (72). – С. 12–14.