УДК 615.454.2:615.218.2:615.356

РОЗРОБКА МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТА ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ АНТИГІСТАМІННИХ СУПОЗИТОРІЇВ «ЛОРАВІТ»

І.В. Білошицька, О.І. Тихонов
Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Алергія являє собою глобальну медико-соціальну проблему. ЇЇ розповсюдженість у всьому світі невпинно зростає, у кожної третьої людини відмічаються ті чи інші форми алергічних реакцій. За даними ВООЗ при збереженні такої тенденції до 2015 року, половина населення Європейського континенту буде страждати на різноманітні алергічні захворювання [1].

На думку вчених (Чукіна М.В., Погорельська С.А., Казначеєва Л.Ф.), не дивлячись на те, що дана патологія відома більш ніж дві з половиною тисячі років, у сучасному світі проблеми, що пов'язані з питаннями діагностики, терапії та профілактики алергозахворювань залишаються надзвичайно актуальними [2,4,12].

Кожна четверта - п'ята дитина страждає від різноманітних проявів алергії. Відповідно останнім статистичним даним розповсюдженість бронхіальної астми в Україні складає 9,3 на 1000 дітей, при проведенні епідеміологічних досліджень виявлена захворюваність, що перевищує офіційні показники майже у десять разів [2,3,4,6,7,9].

В теперішній час був досягнутий істотний прогрес у лікуванні хворих алергічних захворювань. Важливу роль при цьому відіграють антигістамінні лікарські засоби.

Для антигістамінних лікарських препаратів характерний протисвербіжний, протинабряковий, антиспазматичний, антихолінергічний, антисеротоніновий, седативний, місцевоанстезуючий ефекти та попереджуючий ефект гістаміндукованого бронхоспазму [10]. В педіатрії запропоновано ті ж самі підходи до лікування алергічних захворювань, що й у дорослих [5,13].

Для патогенетичної терапії застосовують велику кількість лікарських засобів, що інгібують розвиток алергічних реакцій. При цьому слід ураховувати основну патогенетичну ланку процесу – розвиток алергічного запалення з дуже сильним виділенням біологічно активних речовин. Тому одним з елементів базової терапії загострень алергічних захворювань є антигістамінні лікарські засоби [16,17].

У антигістамінних препаратів, що застосовуються в педіатрії достатньо переваг – важливо вже й те, що вони фактично не впливають на нервову систему, ефект зберігається близько доби, тому їх можна вживати й при хронічній алергії. До таких засобів відносяться блокатори Н1-гістамінових рецепторів ІІ покоління. Проте, клінічно ефективним та безпечним при лікуванні алергічних захворювань у дітей є в першу чергу лоратадин. Крім того він позбавлений значних побічних ефектів – у нього відсутня снотворна дія, він не токсичний і, що особливо важливо, має протизапальну активність, що має велике значення при лікуванні алергічних захворювань [11,14].

Згідно результатів багаточисленних досліджень було доведено, що вітаміни абсолютно необхідні для нормальної життєдіяльності людини. Добре відомі властивості вітамінів як біологічних каталізаторів, що впливають на обмін речовин та забезпечують захист від несприятливих факторів навколишнього середовища [15].

Вітамінам належить важлива роль в наданні адекватної імунної відповіді, функціонування систем метаболізму ксенобіотиків, формування антиоксидантного потенціалу організму та, тим самим, у підтримці стійкості людини до різноманітних інфекцій, дії отрут, радіоактивного випромінювання та інших несприятливих зовнішніх факторів [18,19]. Одним з таких вітамінів, який безпосередньо позитивно впливає на імунітет людини є вітамін Е.

На основі вище викладеного доведено необхідність створення комбінованих супозиторіїв, до складу яких увійшли антигістамінна лікарська речовина ІІ покоління – лоратадину гідрохлорид та вітамін Е, що проявляє антиоксидантну, імуностимулюючу та протизапальну дію.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з науково-дослідним планом НФаУ та є фрагментом теми «Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах» (№ держреєстрації 0108U009174) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і АМН України (протокол № 3 від 07.12.2009 р.).

Мета роботи - провести кількісний та якісний аналіз розроблених супозиторіїв з антигістамінною дією, розробити проект методів контролю якості, провести дослідження з вивчення стабільності супозиторіїв «Лоравіт».

Матеріали та методи дослідження

Розроблені антигістамінні супозиторії з лоратадину гідрохлориду та вітаміном Е у вигляді 30 % масляного розчину α-токоферолу ацетату під умовною назвою «Лоравіт».

Отримані результати та їх обговорення

Впровадження нових супозиторіїв у виробництво потребує обов'язкової стандартизації препарату.

У відповідності до ДФУ, ректальні лікарські форми, зокрема супозиторії, що виготовлені на гідрофобній основі, повинні контролюватися наступними показниками: опис, ідентифікація, середня маса і однорідність маси, однорідність вмісту, температура плавлення, час повної деформації, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Опис супозиторіїв «Лоравіт» можна представити наступним чином: супозиторії від білого до світло-жовтого кольору, сигароподібної форми, без специфічного запаху; допускається наявність нальоту і неоднорідність забарвлення у вигляді вкраплень та мармуровості; на поперечному зрізі не повинно бути будь-яких вкраплень, але можлива наявність повітряного стрижня. Середню масу одного супозиторія визначали за допомогою зважування 20 одиниць препарату. Вона знаходилась в межах 1,47-1,62, тобто коливання даного показника задовольняє вимогам ДФУ та не перевищує 5 % [8].

Виходячи з того, що до складу розробленого препарату «Лоравіт» входить 30 % масляний розчин α-токоферолу ацетату (вітамін Е), що є загально відомим сильним антиоксидантом. Ця здатність токоферолу ацетату дозволяє уникнути утворення пероксидів та вільних радикалів, що в свою чергу дає можливість не проводити визначення перекисного та кислотного чисел.

Для визначення типу основи препарату 1 супозиторій вміщують в колбу місткістю 50 мл, додають 15 води і розчиняють при нагріванні на водяній бані та перемішуванні. Поява крапель жиру свідчить про гідрофобність аналізуємої супозиторної основи.

Визначення температури плавлення та часу повної деформації проводили згідно методики ДФУ. Температура плавлення супозиторіїв не перевищу 37°С, час повної деформації – не більше 10 хв.

З метою ідентифікації лоратадину гідрохлориду використовували осадову реакцію з реактивом Драгендорфа. Крім того, для даної субстанції доцільно використовувати абсорбційну спектрофотометрію в ультрафіолетовій області не лише для кількісного,

а й для якісного аналізу шляхом вимірювання УФ-спектру поглинання розчину препарату в області від 220 нм до 290 нм.

Для ідентифікації вітаміну Е проводили наступні якісні реакції: з розчином кислоти фосфорномолібденової у льодяній кислоті оцтовій та з димлячою нітратною кислотою.

Для достовірності отриманих даних, реакції тотожності проводили як з розчином препарату «Лоравіт» так і з розчинами діючих речовин. Результати якісного аналізу лоратадину гідрохлориду та 30 % масляного розчину α-токоферолу ацетату наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Реакції тотожності діючих речовин та супозиторіїв «Лоравіт»

Реакції тотожності	Лоратадину гідрохлорид	α-токоферолу ацетат	Супозиторії «Лоравіт»
З реактивом Драгендорфу	Випадання аморфного осаду	——	Випадання аморфного осаду
З розчином кислоти фосфомолібденової у льодяній кислоті оцтовій	——	інтенсивне забарвлення зеленого кольору	інтенсивне забарвлення зеленого кольору
З димлячою нітратною кислотою	——	з'являється червоно-оранжеве забарвлення (о-токоферихінон).	з'являється червоно-оранжеве забарвлення (о-токо-ферихінон).

Результати дослідження, які відображені у таблиці 1, дозволяють нам стверджувати про ідентичність реакцій тотожності окремих діючих речовин та розчину препарату «Лоравіт». Це дозволяє зробити припущення, що основа не взаємодіє з діючими субстанціями і не заважає проведенню якісних реакцій.

З метою підтвердження якісного аналізу розробленого препарату були проведені дослідження з використанням хроматографічного методу у тонкому шарі сорбенту (ТШХ). Значення Rf, при якому ідентифікували лоратадину гідрохлорид склало 0,53 при використанні системи розчинників хлороформ – ацетон (8:2) (рис. 1) та 0,44 при використанні системи н-бутанол – оцтова кислота – вода (4:1:5).

Для підтвердження наявності α-токоферолу ацетату в розробленому препараті також застосовували метод ТШХ, для чого використовували

систему розчинників: хлороформ, а у якості зразка-порівняння слугував розчин субстанції α-токоферолу ацетату. Значення Rf становило 0,51.

Одним із найважливіших критеріїв оцінки якості будь-якого лікарського засобу є кількісний аналіз діючих речовин, що входять до його складу. Тому були проведені дослідження з визначення кількісного вмісту лоратадину гідрохлориду в протиалергійному препараті «Лоравіт».

Кількісне визначення лоратадину гідрохлориду проводили за допомогою УФ-спектрофотометричного кількісного визначення хлороформного розчину. При отриманні УФ – спектрів поглинання було доведено, що на протязі всієї області вимірювання при діапазоні довжини хвилі від 210 до 300 нм, не спостерігалися максимуми поглинання у супозиторної основи, а також максимуми поглинання розчину лоратадину та супозиторіїв «Лоравіт» співпадають при довжині хвилі 246 нм (рис.1).

Отже, за допомогою проведених досліджень встановлено, що супозиторна основа, яка входить до складу препарату, не впливає на хід досліджень та не заважає визначенню кількості лоратадину гідрохлориду. Тому кількісне визначення можна проводити спектрофотометричним методом без попереднього розділення діючої речовини та супозиторної основи.

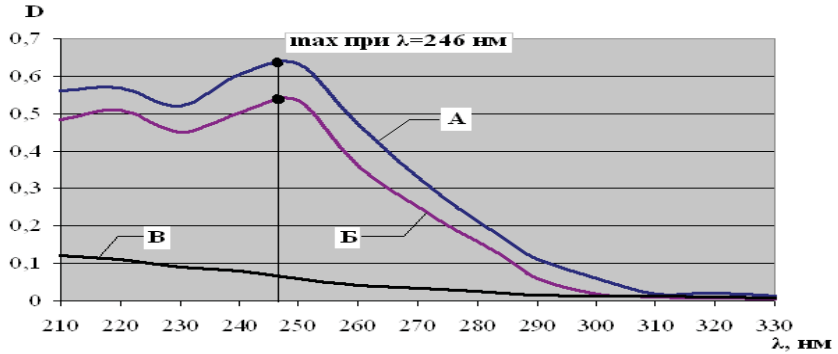

Рис. 1. УФ-спектри поглинання: А – розчину лоратадину гідрохлориду; Б – розчину супозиторіїв «Лоравіт»; В – розчину супозиторної основи.

При проведенні визначення кількісного вмісту лоратадину гідрохлориду різні серії супозиторіїв містять 0,003 – 0,007 мг.

Таким чином, на підставі проведеного комплексу досліджень розроблено проект МКЯ на супозиторіїв «Лоравіт».

Одним з найважливіших показників якості лікарського препарату є його стабільність його протягом всього строку зберігання.

В свою чергу термін придатності залежить від багатьох факторів (температурний режим, вплив денного світла тощо). При погіршенні будь-якого з показників якості під час зберігання, свідчить про негативні процеси, що відбуваються в препараті. Дані зміни можуть призвести не тільки до погіршення терапевтичної активності, але й до небезпечних побічних ефектів.

Дослідження стабільності препарату проводили у відповідності до вимог настанови 42-3.3:2004 – «Настанова з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності», в якій викладені основні рекомендації щодо вивчення стабільності препаратів.

З метою вивчення стабільності та визначення терміну придатності супозиторіїв «Лоравіт» були виготовлені серії препарату у полівінілхлоридній плівці так, як фасування лікарського засобу в дану плівку та зберігання у картонній коробці дозволяє захистити препарат від контакту з киснем та світлом. Супозиторії зберігали протягом 27 місяців при двох температурних режимах 15,0-25,0°С (кімнатна температура) та 8,0-15,0°С (прохолодне місце). Протягом всього періоду зберігання кожні 6 місяців оцінювали органолептичні показники (зовнішній вигляд, колір, запах), фізико-хімічні властивості (температура плавлення, час повної деформації), реакції ідентифікації, кількісний вміст лоратадину гідрохлориду та мікробіологічну чистоту. Результати проведених досліджень з визначення стабільності супозиторіїв «Лоравіт» в процесі наведені у табл. 2. та 3.

На підставі отриманих результатів зроблено висновок, що доведена стабільність супозиторіїв антигістамінної дії з лоратадину гідрохлориду «Лоравіт» протягом 27 місяців та визначено термін зберігання 2 роки у полівінілхлоридній плівці при температурному режимі 8±15°С, адже саме при даному температурному режимі не спостерігалось значного зменшення кількісного вмісту лоратадину гідрохлориду.

Висновки

1. З метою оцінки якості розроблених супозиторіїв вивчено їх органолептичні та фізико-хімічні показники, що відповідають вимогам ДФУ. Розроблено методики якісного та кількісного аналізу препарату. Доведено, що вміст компонентів знаходиться в межах норми. Одержані результати були враховані при розробці проекту методів контролю якості препарату.

Таблиця 2

Показники стабільності супозиторіїв «Лоравіт» в процесі зберігання у чарунках з полівінілхлоридної плівки при температурі 8,0-15,0 °С

Найменування показника	Термін зберігання, міс.					
	Поч.	6	12	18	24	27
Зовнішній вигляд	Супозиторії від білого до світло-жовтого кольору, сигароподібної форми, без специфічного запаху. Допускається наявність нальоту і неоднорідність забарвлення у вигляді вкраплень та мармуровості, повітряного стрижня					
Ідентифікація						
-з реактивом Драгендорфу	відповідає					
-з розчином кислоти фосфомолібденової у льодяній кислоті оцтовій	зелене забарвлення					
-з розчином димлячої нітратної кислоти	червоно-оранжеве забарвлення					
-УФ-спектрофотометрія, max при λ=246	відповідає					
Температура плавлення, °С	36,4	36,2	36,3	36,4	36,3	36,2
Час повної деформації, хв.	7,9	8,1	8,3	8,2	8,3	8,4
Кількісний вміст лоратадину гідрохлориду, мг (3,0 мг до 7,0 мг)	5,2±0,1	4,9±0,2	5,1±0,1	4,7±0,3	5,1±0,1	4,8±0,2
Мікробіологічна чистота: бактерій та грибів (сумарно)	$<10^3$					
Escherichia coli	Відсутність росту					

Примітка: n=5.

Таблиця 3

Показники стабільності супозиторіїв «Лоравіт» в процесі зберігання у чарунках з полівінілхлоридної плівки при температурі 15,0-25,0 °С

Найменування показника	Термін зберігання, міс.					
	Поч.	6	12	18	24	27
Зовнішній вигляд	Супозиторії від білого до світло-жовтого кольору, сигароподібної форми, без специфічного запаху. Допускається наявність нальоту і неоднорідність забарвлення у вигляді вкраплень та мармуровості, повітряного стрижня					
Ідентифікація						
-з реактивом Драгендорфу	відповідає					
-з розчином кислоти фосфомолібденової у льодяній кислоті оцтовій	зелене забарвлення					
-з розчином димлячої нітратної кислоти	червоно-оранжеве забарвлення					
-УФ-спектрофотометрія, max при λ=246	відповідає					
Температура плавлення, °С	36,3	36,6	36,5	36,3	36,4	36,2
Час повної деформації, хв.	8,3	8,1	7,7	7,5	7,3	7,4
Кількісний вміст лоратадину гідрохлориду, мг (3,0 мг до 7,0 мг)	5,3±0,2	4,3±0,1	4,1±0,2	3,9±0,1	4,2±0,1	3,6±0,1
Мікробіологічна чистота: бактерій та грибів (сумарно)	$<10^3$					
Escherichia coli	Відсутність росту					

Примітка: n=5.

2. Експериментально доведена стабільність препарату та встановлено термін зберігання протягом 2-х років в полівінілхлоридній плівці. На підставі отриманих результатів розроблено рекомендації щодо вибору температури зберігання, яка становить 8-15°С.

Література

1. *Аллергия - болезнь будущего [Електронний ресурс] // Провизор. – 2004. – № 9. – Режим доступу : http: //provisor.com.ua/archive/2004/N9/news_01.php?part_code=5&art_code=4158*

2. *Андрух В.С. Силлард П в лечении аллергических заболеваний у детей / В.С. Андрух [Електронний ресурс] // Провизор. – 2000. – № 24. – Режим доступу: http: //provisor.com.ua/archive/2000/N24/sillardp.php?part_code=62&art_code=2357.*

3. *Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей / И.И. Балаболкин // Аллергология. – 1999. – № 1. – С. 12–18.*

4. *Балаболкин И.И. Поллинозы у детей: справ. пособие / И.И. Балаболкин. – М.: Крон-Пресс, 1996. – С. 272.*

5. *Венгеров Б.Б. Сравнительная характеристика механизма действия бета-2-агонистов / Б.Б. Венгеров // Український пульмонологічний журнал. - 2000. - № 2. - С. 51-52.*

6. *Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль / И.С. Гущин. - М.: Фармарус Принт, 1998. - 251 с.*

7. *Денисов М.Ю. Практическая гастроэнтерология для педиатра: справ. рук-во / М.Ю. Денисов. – М.: изд-во Мокеева, 1999. –296 с.*

8. *Державна фармакопея України. Доп. 1. – Харків: РІРЕГ, 2004. – 520 с.*

9. *Лепахин В.К. Клиническая фармакология с международной номенклатурой лекарств: учебник / В.К. Лепахин, Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев. – М.: Изд-во УДН, 1998. – 445 с.*

10. *Слободянюк Н.Н. Лекарственные препараты для лечения аллергических заболеваний: общая характеристика, конкурентная среда, структура потребления / Н.Н. Слободянюк, О.С. Самборский, Л.Ф. Просяник // Провизор. – 2008. – № 19. – С. 11–15.*

11. *Стандартизация новой детской лекарственной формы для лечения аллергии - гранул с лоратадином / Е.Т. Жилякова, О.О. Новиков, М.Ю. Новикова [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. - 2010. - № 22, вып. 12/2. - С. 101-105.*

12. *Allergic Rhinitis as a Risk Factor for Habitual Snoring in Children / Daniel K. Ng, Chung-hong Chan, Ka-Li Kwok [etc] // American College of Chest Physicians. – 2005. – Vol. 127, № 6. – P. 2285–2286.*

13. *Amy M. Branum. Food Allergy Among U.S. Children: Trends in Prevalence and Hospitalizations / Amy M. Branum, Susan L. Lukacs // NCHS Data Brief. – 2008. – № 10. – P. 1–7.*

14. *Antihistamines: topical vs oral administration / R.J. Davies, A.C. Bagnal, R.N. McCabe [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 1996. – Vol. 3. – P. 11–17.*

15. *Chopra R.K. Relative bioavailabilities of natural and synthetic vitamin E formulations containing mixed tocopherols in human subjects / R.K. Chopra, H.N. Bhagavan // Int. J. Vitam. Nutr. Res. – 1999. – № 69 (2). – P.92–95.*

16. *De Bartolo G. Loratadine in histamine-related dermatises (HRD) / G.De Bartolo, G.C. Palmieri // Shveiz. med. Wochenschr. – 1991. – Vol. 3 – P. 11–17.*

17. *Oral desensitization therapy using hypoallergenic wheat for children with wheat allergy / Shoichiro Taniuchi, Soichi Tanabe, Yasuko Fujii [et al.] // The Journal of Applied Research. – 2009. – Vol. 9, № 4. – P. 132–138.*

18. *Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease / R.S. Eidelman, D. Hollar, P.R. Hebert [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2004. – № 164. – P. 1552–1556.*

19. *Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial / I.M. Lee, N.R. Cook, J.M. Gaziano [et al.] // JAMA. – 2005. – № 294. – P. 56–65.*

Резюме

Білошицька І.В., Тихонов О.І. *Розробка методик стандартизації та вивчення стабільності антигістамінних супозиторіїв «Лоравіт».*

Проведено дослідження з якісного та кількісного аналізу, встановлено основні показники якості для розроблених супозиторіїв антигістамінної дії для дітей. Вивчено стабільність протиалергійного лікарського препарату «Лоравіт» у вигляді супозиторіїв та встановлено температурний режим зберігання 8-15 °С у полівінілхлоридній плівці та термін придатності 2 роки.

Ключові слова: алергічні захворювання, супозиторії, лоратадину гідрохлорид, вітамін Е, якісний та кількісний аналіз, стабільність.

Резюме

Белошицкая И.В., Тихонов А.И. *Разработка методик стандартизации и изучение стабильности антигистаминных суппозиториев «Лоравит».*

Проведены исследования по качественному и количественному анализу, установлены основные показатели качества для разработанных суппозиториев антигистаминного действия для детей. Изучена стабильность противоаллергического лекарственного препарата «Лоравит» в виде суппозиториев и установлен температурный режим хранения 8-15°С в поливинилхлоридной пленке и срок годности 2 года.

Ключевые слова: аллергические заболевания, суппозитории, лоратадина гидрохлорид, витамин Е, качественный и количественный анализ, стабильность.

Summary

Beloshitskaya I.V., Tikhonov A.I. *Development of techniques of standardization and studying of stability of antihistaminic suppositories "Loravit".*

Researches on the qualitative and quantitative analysis are conducted, the main indicators of quality for developed suppositories with antihistaminic action for children are established. Stability of antiallergic medicine ''Loravit'' in a look suppositories is studied and the temperature mode of storage 8-15°С in a polyvinylchloride slick and an expiration date of 2 years is established.

Key words: allergic diseases, suppositories, loratadine hydrochloride, vitamin E, qualitative and quantitative analysis, stability.

Рецензент: д.фарм.н., проф. Є.В. Гладух