

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ПЕСАРІЇВ «МЕЛАНІЗОЛ»

Ключові слова: стабільність, песарії, метронідазол, олія чайного дерева, газова хроматографія, абсорбційна спектрофотометрія

Серед актуальних проблем фармації особливо виділяють ті, що пов'язані з вивченням залежності стабільності лікарських засобів (ЛЗ) від різних факторів і встановленням оптимальних термінів їх придатності [7].

Критеріями стабільності лікарських препаратів (ЛП) є такі характеристики, відповідність яким свідчить про необхідний рівень їхньої якості:

– зберігання вмісту терапевтичної дози діючих речовин (ДР) у лікарській формі (ЛФ) протягом відповідного терміну зберігання;

– у процесі зберігання не повинні з'являтися токсичні речовини, змінюватися фізико-хімічні властивості діючих речовин та характер фармакологічної дії [1, 8].

Тому при вивчені проблеми стабільності ЛП фізико-хімічні методи набувають значення не тільки як спосіб контролю якості ЛП, а і як засіб дослідження механізмів хімічних процесів, які можуть відбуватися у ЛФ [8].

Стандартизацію лікарських засобів, за аналогією з фармакопеями Європи (ЄФ) та США (USP), необхідно здійснювати за трьома напрямками: ідентифікація ДР, їх кількісний вміст, аналіз продуктів розпаду (наявність домішок) [6, 9].

Метою даної роботи було розроблення методик стандартизації та дослідження песаріїв «Меланізол».

Об'єкти та методи дослідження

До складу песаріїв «Меланізол» входять наступні діючі речовини: метронідазол, олія чайного дерева, допоміжні – твін-80 та поліетиленоксидна (ПЕО) основа [4, 6, 9].

Метронідазол – метильне похідне нітроїмідазолу, має хромофорні групи, внаслідок цього йому притаманні специфічні хвилі поглинання залежно від розчинника. Олія чайного дерева – багатокомпонентна за хімічним складом речовина, що містить близько 48 компонентів. Серед них основні терпени і терпеноїди: терпінен-4-ол, α -терпінеол, α - і γ -терпінени, α -пінен, цінеол та ін. [2, 3].

Діючі та допоміжні речовини відповідають вимогам ДФУ або ЄФ [1, 6]. Для аналізу песаріїв використовували методи, рекомендовані ДФУ 1.2 у загальній статті «Лікарські препарати для вагінального застосування».

Песарії готували з урахуванням фізико-хімічних властивостей основних компонентів та допоміжних речовин методом виливання.

Об'єктами дослідження стали 5 серій зразків препарату «Меланізол», які було закладено на зберігання у стрічці чарунковій з полівінілхлоридної плівки (ПВХ) у холодному або прохолодному місці за температури від 8 °С до 15 °С. За кімнатної температури (15 °С – 25 °С) зразки песаріїв не зберігали. Дані наукових першоджерел свідчать, що ефірні олії за даної температури не витримують терміну зберігання [1].

Відповідно до вимог ДФУ контроль якості песаріїв здійснювали за наступними показниками: опис, ідентифікація, відмінність основи, рН, однорідність, середня маса, час розчинення, мікробіологічна чистота, кількісне визначення діючих речовин – метронідазолу та компонентів олії чайного дерева.

Результати дослідження та обговорення

Опис песаріїв визначали візуально. Отримані песарії білого кольору, зі специфіч-

ним запахом. Однорідність песаріїв визначали відповідно до ДФУ: на повздовжньому розрізі відсутні вкраплення, у деяких випадках спостерігається наявність повітряного стрижня або лійкоподібної заглибини.

У зв'язку з тим, що до складу песаріїв «Меланізол» входять дві субстанції, різні за фізико-хімічними властивостями, нами для ідентифікації метронідазолу було обрано метод абсорбційної спектрофотометрії (СФ) [4, 8]. З метою розроблення методики ідентифікації було вивчено спектральні характеристики розчинів метронідазолу залежно від природи розчинника та рН. Як розчинники використовували: метанол, 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої та 0,1 М розчин натрію гідроксиду. Згідно з експериментальними даними, спектри поглинання розчинів метронідазолу у кислому та лужному середовищі у діапазоні від 230 до 330 нм мають мінімуми та максимуми, які можливо використати для ідентифікації та кількісного визначення. У ході дослідження підібрано оптимальний розчинник та встановлено стабільність оптичної густини протягом тривалого часу. Таким розчинником виявився 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої, який має максимум поглинання у кислому середовищі за довжини хвилі 277 ± 2 нм (рис. 1) [4].

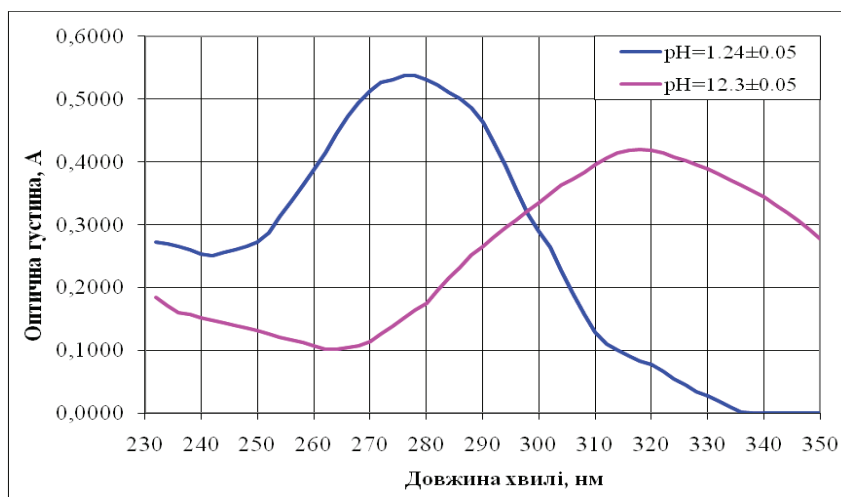


Рис. 1. Спектри поглинання розчину метронідазолу у лужному та кислому середовищі

Згідно з ДФУ 1.2 олію чайного дерева ідентифікують методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на силікагелі у системі етилацетат-гептан (2:8) [1]. Нами також використано вищезазначений метод у тих самих умовах для ідентифікації олії чайного дерева у песаріях з попередньою екстракцією гептаном.

Поліетиленоксидну основу визначали за реакцією з калію фероціанідом у кислому середовищі відповідно до ДФУ [1].

Для виявлення фальсифікованих зразків песаріїв введено тест на перевірку основи – відмінність гідрофільної основи від гідрофобної. В даному випадку песарії готували на гідрофільній основі і її гідрофільність визначали повним змішуванням песаріїв з водою.

Показник рН зразків песаріїв визначали відповідно до ДФУ [1].

Середню масу визначали на зразках песаріїв відповідно до ДФУ, за експериментальними даними відхилення від середньої маси становило не більш ніж $\pm 5\%$, що відповідає вимогам ДФУ.

Мікробіологічну чистоту песаріїв визначали за ДФУ 1.1, ст. 2.6.12-2.6.13, категорія 2 (5.1.4 N) на базі інституту ім. І. І. Мечникова під керівництвом канд. біол. наук Т. П. Осолодченко. Статистичну обробку результатів виконували згідно з вимогами ДФУ 1.1., ст. 5.3.

Для кількісного визначення метронідазолу запропоновано також використовувати метод абсорбційної спектрофотометрії у кислому середовищі. У концентраційному

діапазоні ($0,7 \times 10^{-5} - 1,68 \times 10^{-5}$) виконується лінійна залежність оптичної густини розчинів метронідазолу від концентрації за довжини хвилі 277 ± 2 нм. Як стандарт використовували стандартний зразок (СЗ) метронідазолу (рис. 2) [4].

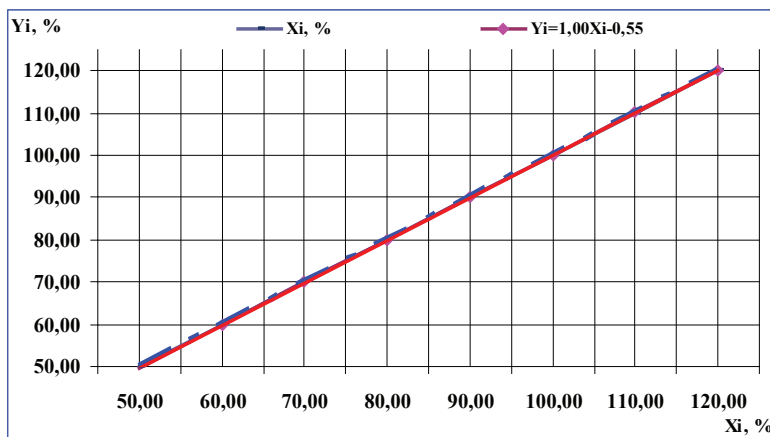


Рис. 2. Графік лінійної залежності оптичної густини від концентрації розчинів метронідазолу у нормалізованих координатах

Кількісне визначення компонентів олії чайного дерева за ДФУ 1.2 проводять методом газової хроматографії (ГХ). Для кількісного визначення ефірної олії чайного дерева у песаріях використовували фармакопейний метод (ДФУ), в якому розчинник гептан нами замінено на циклогексан (рис. 3).

Як стандарт використовували олію чайного дерева, яка відповідала показникам, наведеним у ДФУ 1.2.

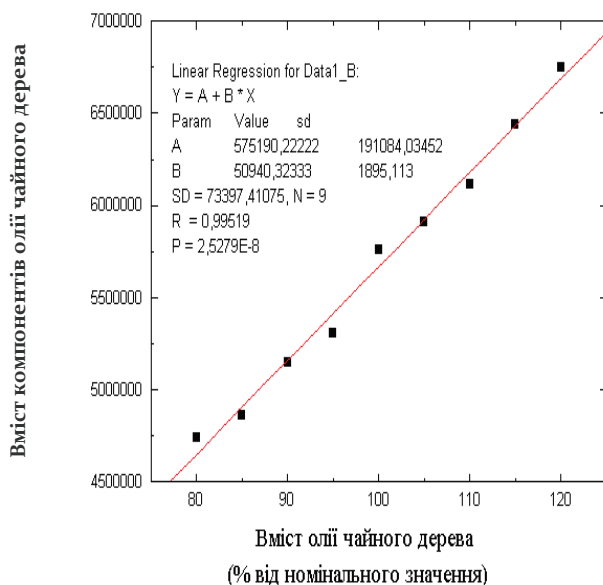


Рис. 3. Графік і параметри лінійної залежності площі піків ефірної олії чайного дерева від концентрації у циклогексані

На підставі проведених досліджень нами розроблено основні показники якості песаріїв «Меланізол», які наведено у таблиці. Ці показники було покладено в основу проекту методів контролю якості (МКЯ).

Т а б л и ц я

Показники якості песаріїв «Меланізол»

Найменування показника	Вимоги проекту МКЯ
<i>Опис</i>	Песарії білого кольору, зі специфічним запахом
<i>Ідентифікація:</i> – метронідазол	УФ-спектр поглинання випробуваного розчину повинен мати максимум за довжини хвилі (277±2) нм
– олія чайного дерева	На хроматограмі випробуваного розчину з'являються зони зверху вниз послідовно: цинеолу (фіолетово-коричнева), терпінен-4-олу (коричнювато-фіолетова) та альфа-терпінеолу (фіолетова або коричнювато-фіолетова) на рівні стандартних зразків
– поліетиленоксидна основа	При додаванні кислоти хлористоводневої з калію фероціанідом утворюється зеленуватий осад
<i>МБЧ:</i> – бактерії, гриби, в 1 г – ентеробактерії, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Не більше 10 ² Не допускається
<i>Середня маса, г</i>	2,85 – 3,15
<i>pH</i>	5,0 – 7,0
<i>Час розчинення, хв</i>	Не більше 60
<i>Однорідність</i>	Мають відповідати вимогам ДФУ
<i>Кількісний вміст в 1 песарію, г:</i> – метронідазол – олія чайного дерева	Від 0,225 – 0,275 Від 0,85 – 1,15

Відповідно до ДФУ та на основі розроблених методик контролю якості були проведені дослідження з вивчення умов зберігання та терміну придатності песаріїв «Меланізол».

Для цього проводили спостереження за зразками песаріїв через кожні 3 місяці: 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 та 27 міс.

На підставі експериментальних даних було встановлено, що при зберіганні у холодному або прохолодному місці за температури від 8 °С до 15 °С песарії зберігають свої якісні показники протягом двох років та відповідають вимогам проекту МКЯ.

Коливання кількісного вмісту ДР (метронідазолу, олії чайного дерева) знаходяться у межах помилки запропонованого методу. Так, за первинного контролю кількісний вміст метронідазолу становив 0,225 г, через 6 місяців – 0,238 г, 12 міс. – 0,240 г, 18 міс. – 0,245 г, 24 міс. – 0,247 г, 27 місяців – 0,247 г. Кількісний вміст ефірної олії чайного дерева за первинного контролю становив 0,850 г; через 6 місяців – 0,870 г; 12 міс. – 0,890 г; 18 міс. – 0,920 г; 24 міс. – 0,940 г; 27 місяців – 0,940 г.

Таким чином, проведені дослідження дали змогу визначити основні критерії якості песаріїв «Меланізол» та встановити термін їх придатності – 2 роки при зберіганні у холодному або прохолодному місці.

В и с н о в к и

1. Проведено дослідження зі стандартизації песаріїв «Меланізол». Розроблено методики кількісного визначення діючих речовин: метронідазолу методом абсорбційної спектрофотометрії та компонентів олії чайного дерева методом ГХ.

2. Визначено основні показники якості препарату та розроблено проект МКЯ. Вивчена стабільність, умови зберігання та встановлено термін придатності песаріїв «Меланізол».

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – Доп. 2. – Харків: РІРЕГ. – 2008. – с. 591, 506.

2. Шаповалова Н. В., Оніщук А. П., Іванюк С. П. Застосування ароматерапевтичних процедур для лікування запальних процесів жіночих статевих органів // Фармацевтичний часопис. – 2008. – № 4. – С. 53–55.

3. Левачкова Ю. В. Обґрунтування технології та стандартизація пессаріїв «Меланізол» // Там само. – 2010. – № 4. – С. 31–35.
4. Левачкова Ю. В., Здорик О.А. Розробка та валідація методики кількісного визначення метронідазолу у пессаріях // Медична хімія. – 2011. – Т. 13, № 2 (47). – С. 115–120.
5. Salema A.A., Mossab H.A., Barsoumb B.N. Application of nuclear magnetic resonance spectroscopy for quantitative analysis of miconazole, metronidazole and sulfamethoxazole in pharmaceutical and urine samples // J. Pharm Biomed Analysis. – 2006. – V. 41. – P. 654–661.
6. European Pharmacopoeia, Edn. 2004. Strasbourg. Council of Europe. Suppl.5.8 – 2570 p.
7. Bakkali F., Averbeck S., Averbeck D., Idaomar M. Biological effects of essential oils – A review // Food and Chemical Toxicology. – 2008. – V. 46. – P. 446–475.
8. Mura C. Valentia D. Floris. Metronidazole prodrugs: Synthesis, physicochemical properties, stability and ex vivo release studies // European J. Med. Chem. – 2011. – V. 46. – P. 4142–4150.
9. United State Pharmacopoeia. – XXIV ed. – Rockville: The United State Pharmacopoeial, Inc., 2000. – 2569 p.

Надійшла до редакції 03.04.2012.

Ю. В. Левачкова, Т. Г. Ярних, В. Н. Чушенко

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ПЕССАРИЄВ «МЕЛАНІЗОЛ»

Ключевые слова: стабільність, пессарії, метронідазол, масло чайного дерева, газова хроматографія, абсорбційна спектрофотометрія

РЕЗЮМЕ

С целью стандартизации комбинированных пессариев «Меланизол» была проведена разработка методик количественного определения действующих субстанций – метронидазола и компонентов масла чайного дерева.

Было проведено исследование основных показателей качества пессариев «Меланизол» в соответствии с требованиями ГФУ. На основании полученных данных был разработан проект МКЯ.

Далее был исследован срок и условия хранения образцов пессариев и определено, что при хранении в холодном или прохладном месте при температуре от 8 °С до 15 °С пессарии сохраняют свои качественные показатели в течение двух лет и отвечают требованиям проекта МКЯ.

Yu. V. Levachkova, T. G. Yarnykh, V. M. Chushenko

STANDARDIZATION OF PESSARIES “MELANISOL”

Key words: stability, pessaries, metronidazole, oil of tea tree, gas chromatography, absorbing spectrophotometry

SUMMARY

With the purpose of standardization of combined pessaries «Melanizole» was conducted development of methodologies of quantitative determination of active substances: metronidazole and components of tea tree oil.

Research of basic quality indexes of pessaries «Melanizole» was conducted in accordance with the requirements of SPhU. On the base of the obtained data a project of MCQ was worked out.

Conditions and terms of storage of samples of pessaries was also investigated. It has been determined that at storage in a cold or cool place under temperature from 8 °C to 15 °C pessaries kept the quality indexes during two years and answered the requirements of project MCQ.