

УДК: 615.214.3.099.074

DOI: 10.15587/2519-4852.2017.99971

ВИЗНАЧЕННЯ СЕРТИНДОЛУ У БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ МЕТОДОМ ГАЗОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ – МАС-СПЕКТРОМЕТРІЇ

© С. І. Давидович, І. Й. Галькевич, Я. Г. Тарнавська

Лікування антипсихотичним препаратом нового покоління сертиндолом при передозуванні чи комбінуванні його з деякими лікарськими засобами, супроводжується пролонгацією QT інтервалу та злоякісним нейролептичним синдромом, що нерідко призводить до фатальних наслідків. Результати патолого-анатомічного дослідження в більшості випадків не дають пояснення раптової смерті.

Мета: Ідентифікація та визначення кількісного вмісту сертиндолу методом ГХ з мас-детекцією в пробах, отриманих при очистці витяжок із біологічного матеріалу (печінки) методом твердофазної екстракції.

Матеріали і методи дослідження: Ізолювання сертиндолу із біологічного матеріалу проводили сумішшю ацетонітрил – 70 % перхлоратна кислота (1:1) з наступною рідинною екстракцією препарату 1,2-дихлоретаном (рН 11). Очищені на картриджах для ТФЕ Oasis HLB 30 mg (Waters, USA) екстракти елюювали 96 % етанолом, випаровували досуха в потоці азоту, сухі залишки розчиняли в 250 мкл метанолу.

Ідентифікацію та кількісне визначення сертиндолу у розчинах та модельних пробах виконували на хроматографі Agilent 6890N із мас-детектором 5978B (Agilent Technology, США), колонка RTX-5, 30 м×0,25 мм, 0,25 мкм (Restek, USA). Температурний градієнт: 50 °С (0,5 хв), 25 °С/хв до 150 °С, після цього підвищення температури становило 10 °С/хв до досягнення 320 °С. Ізотермічний режим при 320 °С (30 хв). Температура інжектора –270 °С. Газ-носій – гелій (3 мл/хв). Мас-детекція при електронній іонізації 70 eV і вольтажі 400 В.

Результати: При запропонованих умовах аналізу час утримування сертиндолу рівний 27,79±0,05 хв (RSD 0,17 %). Метод зберігає лінійність у межах 50–200 мкг/мл. Встановлено, що межа виявлення сертиндолу без попередньої дериватизації в режимі SCAN становить 25 мкг/мл. В модельних пробах тканин печінки було успішно ідентифіковано та визначено кількісний вміст сертиндолу. Межа кількісного визначення препарату у біологічному матеріалі – 2 мкг/г.

Висновки: Вперше розроблено умови газової хроматографії з мас-селективним детектором (ГХ/МС) для аналізу сертиндолу та наведено основні закономірності первинної фрагментації сертиндолу. Запропоновано схему хіміко-токсикологічного аналізу біоматеріалу на наявність сертиндолу із застосуванням ГХ/МС. Розроблена методика визначення сертиндолу є придатною для використання у практичній роботі бюро токсикологічних відділень

Ключові слова: Сертиндол, шизофренія, ізолювання, ацетонітрил, твердофазна екстракція, печінка, газова хроматографія, мас-спектрометр

1. Вступ

Популяційні дослідження свідчать, що поширеність шизофренії протягом життя у світі становить близько 1 % [1]. До 50 % хворих мають супутнє зловживання психоактивними речовинами, ризик скоєння суїциду становить 10 %. В повсякденній клінічній практиці при лікуванні шизофренії надається перевага антипсихотичним препаратам другого покоління, до яких належить і сертиндол [2].

2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними питаннями

Сертиндол володіє афінністю до дофамінових D₂, серотонінових 5-HT_{2A} та 5-HT_{2C} та α₁-адренорецепторів, що зумовлює його антипсихотичний ефект [3].

В хімічному відношенні це 1-[2-[4-[5-[хлоро-1-(4-флуорофеніл)індол-3-іл]піперидин-1-іл]етил]імідазолідинон-2-он (рис. 1).

Залежно від чутливості пацієнтів, терапевтична доза сертиндолу становить від 4 мг до 24 мг на добу [3]. При передозуванні сертиндолу та вживанні його з деякими лікарськими засобами (антипсихоти-

чні лікарські засоби, антидепресанти), спостерігаються побічні та токсичні ефекти, серед яких найбільш небезпечними є тахікардія, гіпотензія, транзиторна пролонгація QT інтервалу та потенційно фатальний злоякісний нейролептичний синдром [4].

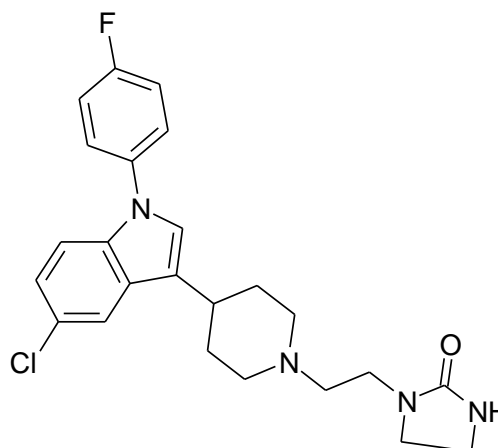


Рис. 1. Структурна формула сертиндолу

Дані побічні ефекти спостерігаються і при прийомі вищих терапевтичних доз сертиндолу (20–24 мг на добу). Найбільш поширеними причинами летальних випадків при прийомі сертиндолу є аритмія типу Torsade de Pointes (TdP, поліморфна вентрикулярна тахікардія), раптова смерть та суїцид [5, 6]. Результати патолого-анатомічного дослідження в більшості випадків не дають пояснення причини раптової смерті.

3. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор

При токсикологічних та судово-хімічних дослідженнях визначення сертиндолу в біологічному матеріалі проводять електрохімічними, флуориметричними та хроматографічними методами. Зокрема, у роботі Давидович із співавт. описало метод визначення концентрації сертиндолу в розчинах та крові шляхом вимірювання його природньої флуоресценції (LOD - 12 нг/мл) [7]. El-Ragehy зі співавт. запропонувало ВЕРХ/УФ метод для вивчення стабільності сертиндолу в контрольно-аналітичних лабораторіях [8]. Fragou зі співавт. та Liu зі співавт. визначали вміст сертиндолу та його метаболіту в плазмі людини після твердофазної екстракції методами ВЕРХ/УФ та РХ/МС [9, 10]. Karaaslan із співавт. запропонували електрохімічний метод визначення сертиндолу у сироватці та лікарських формах [11]. Запропонований метод, за даними авторів, може служити альтернативою методу рідинної хроматографії при моніторингу терапевтичних концентрацій сертиндолу. Pateet та ін. розробили умови визначення сертиндолу у сироватці методом ВЕРХ/МС, межа визначення при цьому становила 0,1 нг/мл [12].

4. Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття

Рядом авторів описано методики визначення вмісту сертиндолу у біологічних рідинах (кров, сироватка, плазма), однак в літературі відсутні схеми ізолювання та визначення сертиндолу із внутрішніх органів, які були б придатні для цілей хіміко-токсикологічного аналізу.

Більшість дослідників визнають метод ГХ/МС “золотим стандартом”, адже її поєднання з мас-селективним детектором утворює ефективну комбінацію для хімічного аналізу [13]. Однак в літературних джерелах досі не було повідомлень про визначення препарату методом газової хроматографії. Можливості газової хроматографії значно розширюються при використанні капілярних колонок, а також у разі проведення хроматографічного аналізу не в ізотермічних умовах, а при програмуванні зміни температури колонки і швидкості газу – носія.

Підсумовуючи зазначені фактори, актуальність даного дослідження зумовлена необхідністю розробки простої, швидкої, точної, чутливої методики підготовки зразка з метою визначення сертиндолу в тканинах внутрішніх органів методом ГХ з мас-селективним детектором.

5. Формулювання цілей (завдання) статті

Метою дослідження було розробити методику ідентифікації та визначення кількісного вмісту сертиндолу методом ГХ з мас-детекцією в пробах, отриманих при очистці витяжок із печінки методом твердофазної екстракції.

6. Виклад основного матеріалу дослідження (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

Об'єкти дослідження, застосовані реагенти. В роботі використовували стандартний зразок сертиндолу (≥ 98.0 % Sigma-Aldrich, USA). Для приготування модельних проб використовували печінку трупів людей, які загинули від травм. Печінку, яка попередньо була перевірена на відсутність лікарських препаратів, отримували у Львівському обласному бюро судово-медичної експертизи (ЛОБС-МЕ). Біологічний матеріал зберігали при -60 °C. Розчинники ацетонітрил, 1,2-дихлоретан, а також 70 % перхлоратна кислота та кристалічний натрію гідроксид відповідали кваліфікації “для аналізу” (Thermo Fisher Scientific, Fluka); для пробопідготовки використовували картриджі для ТФЕ Oasis HLB 30 mg (Waters, USA). Метанол відповідав кваліфікації “для ВЕРХ” (Merck). Бідистильовану воду отримували на Milli-Q purification system (Millipore; Vienna, Austria).

Умови хроматографічного аналізу. Ідентифікацію та кількісне визначення сертиндолу виконували на хроматографі Agilent 6890N із мас-детектором 5978 В (Agilent Technology, США). ГХ/МС аналіз виконували на кварцевій капілярній колонці RTX-5 (Restek, USA) довжиною 30 м та внутрішнім діаметром 0,25 мм, товщина плівки нерухомої фази із 5 % фенілметилполісилоксаном – 0,25 мкм. Початкова температура колонки – 50 °C (0,5 хв). Температуру підвищували зі швидкістю 25 °C/хв до 150 °C, після цього підвищення температури становило 10 °C/хв до досягнення 320 °C. Ізотермічний режим при 320 °C витримували впродовж 30 хв. Температура інжектора – 270 °C. Газ-носієй – гелій, швидкість подачі була сталою і становила 3 мл/хв. Об'єм введеної проби – 5 мкл. Загальний час аналізу – 55 хв.

Мас-детекцію виконували при електронній іонізації 70 eV і вольтажі 400 В. Температура джерела випромінювання і квадруполя встановлювались на рівні 230 °C і 150 °C, відповідно. Сканування виконувалось в режимі SCAN в межах 50–550 атомних одиниць маси (m/z). Управління даними та операціями виконували за допомогою програмного забезпечення Agilent ChemStation (версія E.01.01.335). Обробку даних, отриманих після хромато-мас-спектрометричного аналізу здійснювали з використанням бібліотек мас-спектрів (NIST 05, Wiley 7th edition).

Виготовлення стандартних та робочих розчинів. Стандартний розчин сертиндолу (1 мг/мл) готували шляхом розчинення 25 мг стандартного зразку сертиндолу (≥ 98.0 % Sigma-Aldrich, USA) у 25 мл метанолу. Робочі розчини сертиндолу із концентраці

сю препарату 50,0; 75,0; 100,0; 125,0; 150,0; 175,0 та 200,0 мкг/мл готували у мірних колбах місткістю 10 мл шляхом розведення відповідної кількості стандартного розчину препарату метанолом. З одержаних розчинів відбирали по 250 мкл та тричі аналізували методом ГХ/МС; отримані дані використовували для побудови градувального графіку. Усі розчини зберігали при 2–8 °С, у захищеному від світла місці протягом місяця.

Приготування модельних проб. Для виготовлення двох паралельних серій модельних проб (n=5) біоматеріалу із сертиндолом гомогенізували печінку до розміру частинок 0,5–1 мм. Відбирали по 10 г гомогенізованого органу та вносили по 25,0, 50,0, 100,0, 150,0, 200,0 мкг сертиндолу. Проби перемішували та витримували при 36 °С 12 год. Одночасно готували контрольні проби.

Ізолювання сертиндолу із біологічного матеріалу та очищення витяжок проводили за раніше розробленою і опублікованою авторами методикою [14]. Для цього гомогенізовану печінку тричі настоювали із сумішшю ацетонітрил – 70 % перхлоратна кислота (1:1) при струшуванні. Центрифугати доводили 30 % розчином натрію гідроксиду до рН 11 (за універсальним індикатором). Екстракцію сертиндолу із витяжок проводили 1,2-дихлоретаном двічі (порціями розчинника по 15 мл). При очистці отриманих екстрактів на картриджах для ТФЕ Oasis HLB 30 mg (Waters, USA) сертиндол елюється 4 мл 96 % етанолу.

Етанольний елюат випаровували досуха в потоці азоту, сухі залишки розчиняли в 250 мкл метанолу. Аліквоту отриманого розчину (5 мкл) вводили в хроматограф. Паралельно досліджували контрольні проби за такою ж схемою. Перед введенням у хроматограф усі проби фільтрували через мембранні фільтри РТФЕ діаметром 13 мм та розміром пор 0,2 мкм. Для кожного розчину отримували не менше трьох хроматограм.

Результати і обговорення. З огляду на велику молекулярну масу сертиндолу (440), полярність молекули та пов'язану з цим відносно низьку леткість препарату, аналіз його методом газової хроматографії є ускладненим. Тому авторами було застосовано особливий температурний градієнт програмування колонки та високу швидкість газу-носія. Таким чином було досягнуто оптимального часу утримування сертиндолу.

При зазначених умовах аналізу стандартні розчини сертиндолу декілька разів (n=6) вводились у газовий хроматограф. При цьому визначали наступні параметри ефективності системи: число теоретичних тарілок, висоту, еквівалентну теоретичній тарілці та фактор асиметрії (табл. 1).

Таблиця 1
Параметри ефективності системи для стандартних зразків сертиндолу

| Показник | Величина |
|--|----------|
| Число теоретичних тарілок (N) | 112942 |
| Висота, еквівалентна теоретичній тарілці [ВЕТГ] (мм) | 0,26 |
| Фактор асиметрії | 0,96 |

Усі параметри придатності системи для аналізу сертиндолу знаходяться у межах норми.

Ідентифікацію сертиндолу проводили за часом утримування та мас-спектром, порівнюючи з даними бібліотек мас-спектрів NIST і Wiley. Встановлено, що в описаних умовах аналізу час утримування становив $27,79 \pm 0,05$ хв (RSD 0,17 %). Мас-спектр сертиндолу (рис. 2) характеризується сигналами при m/z 341, 70, 270, 298, 99, 440, 325 а.о.м (дані наведено в порядку зменшення сигналу).

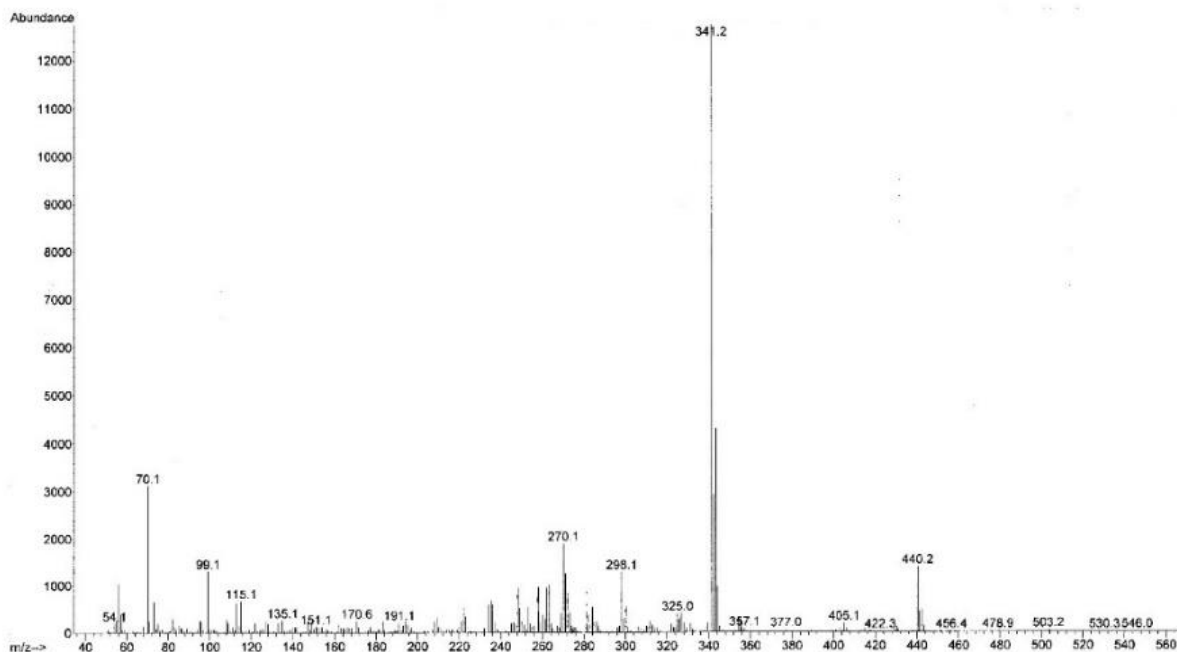


Рис. 2. Мас-спектр стандартного розчину сертиндолу

У діапазоні концентрацій 50–200 мкг/мл градувальний графік (рис. 3) визначення сертиндолу методом ГХ/МС описується залежністю $Y = 3,33 \cdot 10^4 - 1,35 \cdot 10^6$ ($R^2=0,9998$), де Y – площа піку сертиндолу, а X – концентрація сертиндолу, мкг/мл. Метод зберігає лінійну залежність, відносна похибка між вимірною та внесеною концентрацією $\leq 15\%$ (для всіх концентрацій, крім нижньої межі кількісного визначення – 20 %).

LOD і LOQ визначали за співвідношенням рівня інтенсивності сигналу аналіту до сигналу шуму. Межа виявлення сертиндолу у розчинах методом ГХ/МС становить 25 мкг/мл, а межа кількісного визначення – 50 мкг/мл.

Результати з визначення правильності та прецизійності (табл. 2) свідчать, що метод є правильним та відтворюваним для повторних аналізів сертиндолу в межах одного дня та в різні дні. Відносне стандартне відхилення (RSD) при цьому не перевищувало 3 % в межах вибраного діапазону концентрацій.

Робастність. Встановлено, що незначні зміни умов хроматографування (температура, швидкість газування) в межах $\pm 10\%$, практично не впливають на коефіцієнт асиметрії та число теоретичних тарілок.

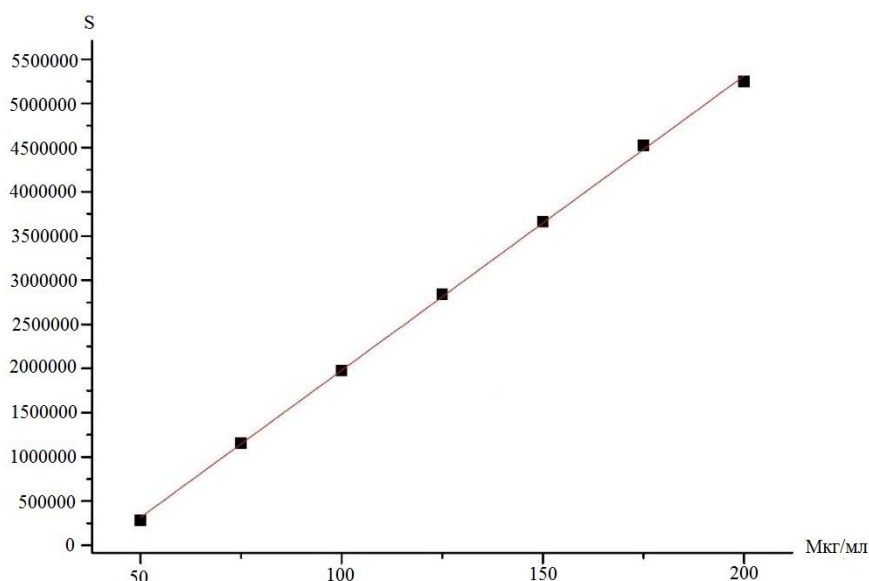


Рис. 3. Градувальний графік визначення сертиндолу методом ГХ/МС

Запропонований метод виділення та визначення сертиндолу було застосовано для аналізу модельних зразків печінки, в які було додано даний препарат. При цьому порівнювали результати, отримані після аналізу модельних проб печінки, що містила сертиндол, із контрольними пробами біологічного матеріалу. Репрезентативні хроматограми модельних проб біоматеріалу, що містив сертиндол, а також контролю наведено на рис. 4.

Запропоновані умови програмування температури колонки добре підходять для розділення досліджуваного препарату і компонентів матриці. При зазначеному часі утримування на хроматограмах контрольних проб піків, вищих за шум базової лінії, не було виявлено.

Мас-спектр (рис. 5) та час утримування сертиндолу на хроматограмах проб печінки, до якої попередньо було внесено сертиндол, відповідав мас-спектру та часу утримування відповідного піку стандартного розчину препарату.

Попередніми дослідженнями встановлено, що ацетонітрилом у суміші з 70 % перхлоратною кислотою (1:1) із модельних зразків печінки ізолюється $\geq 60\%$ сертиндолу (табл. 3).

Таблиця 2

Результати з визначення правильності та точності методу ГХ

| Збіжність | | | | |
|--|---------------------------------|----------------------------|------------------|-----------------------|
| Відома концентрація розчину сертиндолу, мкг/мл | Визначено методом ГХ/МС, мкг/мл | Стандартне відхилення (SD) | Правильність (%) | Прецизійність (% RSD) |
| 50 | 49,08 | 1,07 | 98,16 | 2,17 |
| 100 | 99,05 | 1,12 | 99,05 | 1,13 |
| 200 | 199,70 | 1,82 | 99,85 | 0,91 |
| Внутрішньолабораторна прецизійність | | | | |
| Відома концентрація розчину сертиндолу, мкг/мл | Визначено методом ГХ/МС, мкг/мл | Стандартне відхилення (SD) | Правильність (%) | Прецизійність (% RSD) |
| 50 | 49,05 | 1,08 | 98,10 | 2,21 |
| 100 | 98,91 | 1,15 | 98,91 | 1,16 |
| 200 | 199,21 | 1,93 | 99,60 | 0,97 |

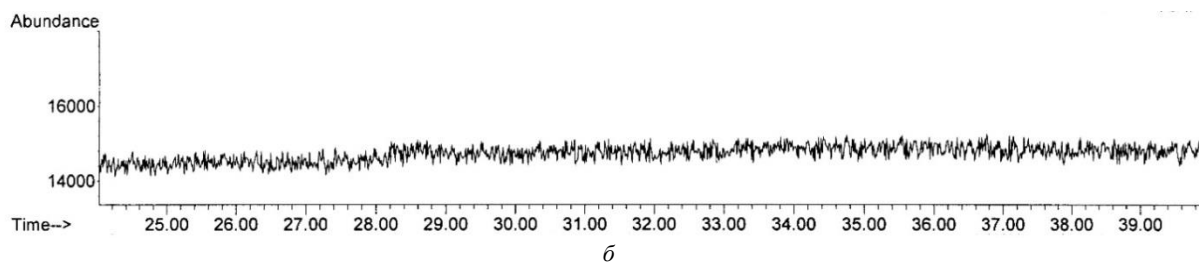
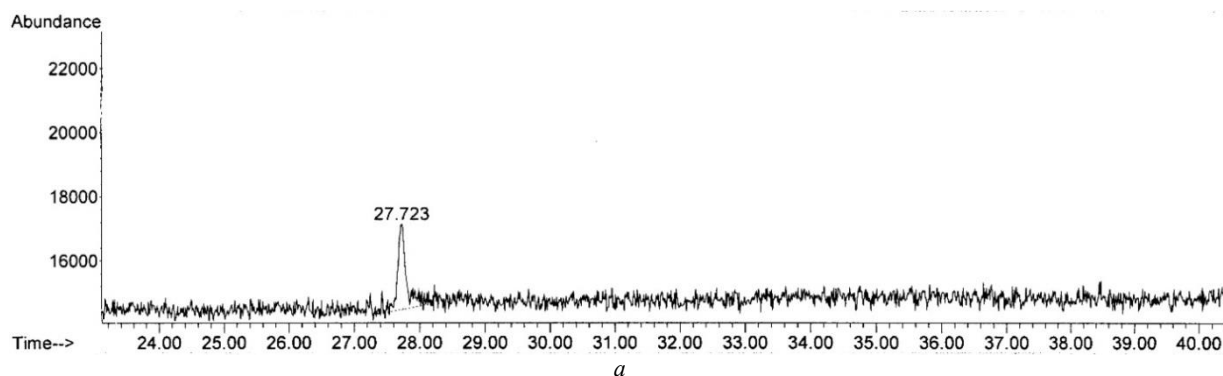


Рис. 4. Репрезентативні хроматограми сертиндолу, ізолюваного з проб печінки: *a* – модельні проби із сертиндолом; *б* – контрольні проби

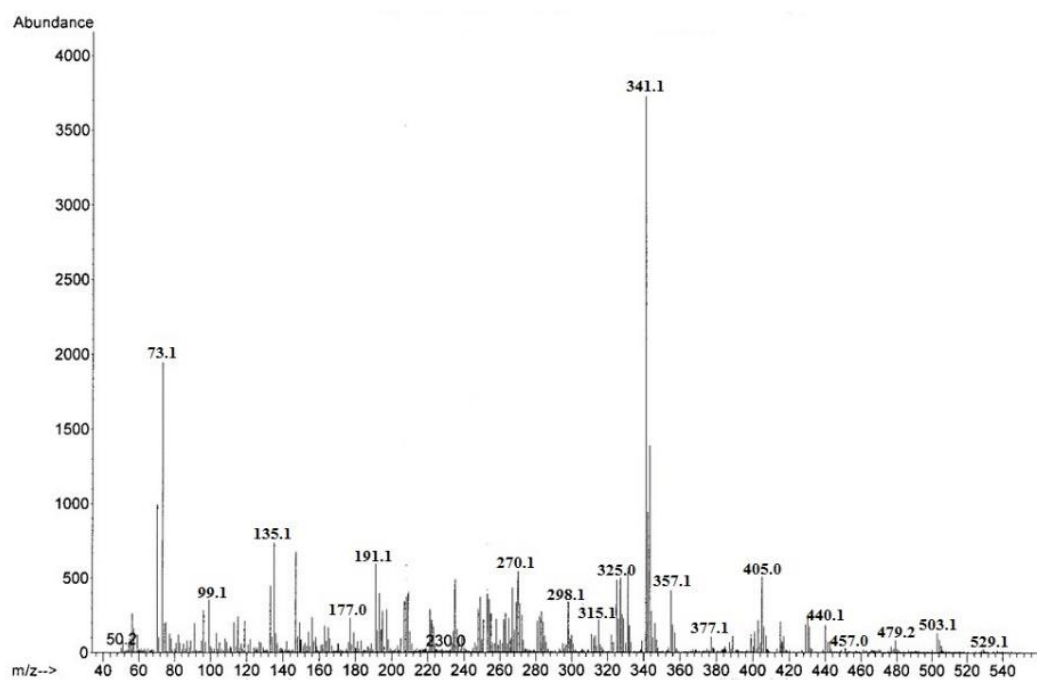


Рис. 5. Мас-спектр сертиндолу, ізолюваного із тканин печінки

Таблиця 3

Результати ізолювання сертиндолу з модельних проб печінки.

| Внесено сертиндолу (мкг) до 10 г органу | Визначено сертиндолу, мкг±SD | Ступінь ізолювання, % | RSD, % (n=6) |
|--|---------------------------------|-----------------------|--------------|
| 25,0 | 14,73±0,96 | 58,92 | 6,52 |
| 50,0 | 30,24±1,32 | 60,48 | 4,36 |
| 100,0 | 62,35±2,01 | 62,35 | 3,22 |
| 150,0 | 96,33±2,09 | 64,22 | 2,17 |
| 200,0 | 131,70±2,26 | 65,85 | 1,72 |

Відносна похибка (RE) кількісного визначення сертиндолу у біоматеріалі не перевищувала 6.5 %, а коефіцієнт варіації – 7 %. Межа кількісного визначення сертиндолу, ізольованого з тканин печінки ацетонітрилом у суміші з 70 % перхлоратною кислотою, методом ГХ-МС становить 2 мкг препарату в 1 г біологічної тканини.

Стабільність розчинів. Розчини екстрактів із біологічного матеріалу і розчини стандартних речовин були введені в хроматографічну систему одразу після приготування і через добу після приготування і зберігання в при температурі – 2 °С. Зміна площі піків не більше ± 2.0 % свідчила про стабільність розчинів.

7. Висновки з проведеного дослідження і перспективи подальшого розвитку даного напрямку

Вперше розроблено умови програмування хроматографічної колонки для аналізу сертиндолу методом ГХ/МС та наведено основні закономірності первинної фрагментації сертиндолу. Запропоновано

схему хіміко-токсикологічного аналізу біологічного матеріалу (печінки) на наявність сертиндолу із застосуванням ГХ/МС. В модельних пробах біологічного матеріалу було успішно ідентифіковано та визначено кількісний вміст сертиндолу.

Встановлено, що межа виявлення сертиндолу без попередньої дериватизації в режимі SCAN становить 25 мкг/мл. Межа кількісного визначення препарату у біологічному матеріалі запропонованим методом – 2 мкг/г, при цьому для аналізу рекомендується відбирати 10 г печінки. Результати валідації методу продемонстрували високу точність, правильність і лінійність у широкому діапазоні концентрацій.

Розроблена методика визначення сертиндолу є придатною для роботи відділень судово-медичної експертизи. Перспективи дослідження полягає у підвищенні чутливості методу і стабільності сертиндолу за допомогою введення нових структурних груп у молекули.

Література

1. Muscatell, M. R. A. Sertindole in schizophrenia: efficacy and safety issues [Text] / M. R. A. Muscatello, A. Bruno, P. Micali Bellinghieri, G. Pandolfo, R. A. Zoccali // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2014. – Vol. 15, Issue 13. – P. 1943–1953. doi: 10.1517/14656566.2014.947960
2. Asif, M. Antipsychotic agents: pharmacological activities of compounds containing arylpiperazines [Text] / M. Asif // International Journal of Current Research in Applied Chemistry & Chemical Engineering. – 2016. – Vol. 2, Issue 1. – P. 1–30.
3. Juruena, M. F. Sertindole in the management of schizophrenia [Text] / M. F. Juruena, E. P. de Sena, I. R. de Oliveira // Journal of central nervous system disease. – 2011. – Vol. 3. – P. 75–85. doi: 10.4137/jcnsd.s5729
4. Karamatskos, E. Drug safety and efficacy evaluation of sertindole for schizophrenia [Text] / E. Karamatskos, M. Lambert, C. Mulert, D. Naber // Expert opinion on drug safety. – 2012. – Vol. 11, Issue 6. – P. 1047–1062. doi: 10.1517/14740338.2012.726984
5. Leonard, C. E. Antipsychotics and the risks of sudden cardiac death and all-cause death: cohort studies in Medicaid and dually-eligible Medicaid-Medicare beneficiaries of five states [Text] / C. E. Leonard, C. P. Freeman, C. W. Newcomb, W. B. Bilker, S. E. Kimmel, B. L. Strom, S. Hennessy // Journal of clinical & experimental cardiology. – 2013. – Vol. 10, Issue 6. – P. 1–9. doi: 10.4172/2155-9880.s10-006
6. Toft, S. Long-term mortality after poisoning with antipsychotics [Text] / S. Toft, H. Horwitz, K. P. Dalhoff // Clinical Toxicology. – 2017. – Vol. 55, Issue 4. – P. 267–274. doi: 10.1080/15563650.2017.1284328
7. Давидович, С. І. Визначення сертиндолу в крові методом флуоресцентної спектроскопії [Текст] / С. І. Давидович, І. Й. Галькевич, О. В. Шамлян // Фармацевтичний часопис. – 2016. – № 3. – С. 18–21. doi: 10.11603/2312-0967.2016.3.6816
8. El-Ragehy, N. A. Stability-Indicating Chromatographic Methods for the Determination of Sertindole [Text] / N. A. El-Ragehy, N. Y. Hassan, M. Abdelkawy, M. A. Tantawy // Journal of chromatographic science. – 2014. – Vol. 52, Issue 6. – P. 559–565. doi: 10.1093/chromsci/bmt066
9. Fragou, D. Atypical antipsychotics: trends in analysis and sample preparation of various biological samples [Text] / D. Fragou, S. Dotsika, P. Sarafidou, V. Samanidou, S. Njau, L. Kovatsi // Bioanalysis. – 2012. – Vol. 4, Issue 8. – P. 961–980. doi: 10.4155/bio.12.55
10. Liu, W. Z. Determination of the concentration of sertindole in human plasma by RP-HPLC with UV detection [Text] / W. Z. Liu, Q. X. Chen, H. M. Shi, Y. G. Wen, P. Huang // Chinese Journal of Hospital Pharmacy. – 2010. – Vol. 18. – P. 19–22.
11. Karaaslan, C. Electrochemical behavior of biologically important indole derivatives [Text] / C. Karaaslan, S. Suzen // International Journal of Electrochemistry. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1–10. doi: 10.4061/2011/154804
12. Patteet, L. High throughput identification and quantification of 16 antipsychotics and 8 major metabolites in serum using ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry [Text] / L. Patteet, K. E. Maudens, B. Sabbe, M. Morrens, M. De Doncker, H. Neels // Clinica Chimica Acta. – 2014. – Vol. 429. – P. 51–58. doi: 10.1016/j.cca.2013.11.024
13. Munjanja, B. K. Gas Chromatography–Mass Spectrometry: Basic concepts and Instrumentation [Text] / B. K. Munjanja; L. M. Nollet, D. A. Lambropoulou (Eds.) // Chromatographic analysis of the environment: mass spectrometry based approaches. – Boca Raton: CRC Press, 2017. – P. 1–25.
14. Давидович, С. І. Порівняльна оцінка та розробка методів виділення сертиндолу з біологічного матеріалу [Текст] / С. І. Давидович, І. Й. Галькевич // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2016. – № 26. – С. 327–332.

*Рекомендовано до публікації д-р фарм. наук, професор Лесик Р. Б.
Дата надходження рукопису 31.03.2017*

Давидович Софія Ігорівна, аспірант, кафедра токсикологічної та аналітичної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010
E-mail: ihlitska.sophia@gmail.com

Галькевич Ірина Йосипівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра токсикологічної та аналітичної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010
E-mail: galkirin@meduniv.lviv.ua

Тарнавська Ярослава Гнатівна, завідувачий відділенням, Відділення судово-медичної токсикології КЗЛОР, Львівське обласне бюро судово-медичної експертизи, вул. Пекарська, 61, м. Львів, Україна, 79010
E-mail: lvivpekarska61@gmail.com

УДК 615.011/.012:615.454.1

DOI: 10.15587/2519-4852.2017.100015

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ ЛЕЩИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

© Д. Ю. Юсифова, Е. А. Рубан

Сосудистые заболевания занимают существенное место в структуре заболеваемости населения Азербайджана. Среди них варикозная болезнь является самой распространенной патологией, которая поражает от 25 до 50% взрослого населения страны.

Целью работы была разработка технологии мази, содержащей густой экстракт лещины.

Методы исследования – физико-химические методы определения дисперсности, плотности, скорости эмульгирования, растекаемости, концентрации эмульсии.

Результаты исследования. Физико-химическими методами анализа выбрана концентрация эмульгатора – 10 %. С помощью микроскопического метода показана степень дисперсности масляной фазы в зависимости от количества эмульгатора № 1. Исследована термическая и коллоидная стабильность образцов мази, ее растекаемость. Установлено, что образцы 3 и 4 имеют удовлетворительные показатели растекаемости – 350 мм², что значительно отличается от показателей образцов № 1 (1005 мм²) и № 2 (852 мм²). Понижение концентрации эмульгатора ниже 10 % приводит к неустойчивости эмульсии. На основании результатов, проведенных исследований выбраны рациональные условия эмульгирования. По данным микроскопического анализа и расчёта концентрации эмульсии установлен интервал времени перемешивания при скорости 1500 об/мин.

Выводы: Проведенные исследования позволили разработать состав и технологию мази с экстрактом лещины обыкновенной

Ключевые слова: экстракт лещины, состав, технология, эмульсия, мазь, эмульгирование, степень дисперсности, стабильность, физико-химические методы исследования

1. Введение

Варикозная болезнь (ВБ) продолжает оставаться одним из наиболее распространенных заболеваний сосудистой системы среди населения, которой страдает практически каждый второй взрослый человек. Именно поэтому Всемирная Организация Здравоохранения включила ее в список «болезней цивилизации» [1]. Лечение варикозной болезни носит комплексный характер и предусматривает устранение патогенетических механизмов, ликвидацию внешних проявлений заболевания, а также, по возможности, коррекцию предрасполагающих и производящих факторов [2]. Фармакотерапия занимает одно из ключевых мест в комплексном лечении хронических заболеваний венозной системы нижних конечностей и их осложнений. С этой целью применяют разнообразные системные и местные лекарственные препараты [3]. В тоже время, основой для проведения патогенетически обоснованной медикаментозной терапии ВБ служат флеботропные лекарственные препараты, которые представляют собой

многочисленную гетерогенную группу фармакологических препаратов, получаемых путем переработки растительного сырья или химического синтеза, способные уменьшать выраженность хронического венозного и лимфатического отека, а также других проявлений ВБ (чувство тяжести в икрах, боль, чувство жара, повышенная усталость, снижение толерантности к статическим нагрузкам, синдром беспокойных ног и др.) [4].

2. Постановка проблемы в общем виде, актуальность темы и ее связь с важными научными или практическими вопросами

Одной из актуальных проблем фармации является расширение ассортимента лекарственных средств и улучшение биофармацевтических свойств уже существующих. С целью снижения зависимости от импортных производителей представляет интерес разработка состава и технологии мягких лекарственных средств на основе местного лекарственного растительного сырья.