

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Рекомендована д.ф.н., професором С.О.Тихоною

УДК 615.07: 615.454.1

СТАНДАРТИЗАЦІЯ МАЗІ “ПРОЛІДОКСИД”

Т.Г.Ярних, Н.В.Хохленкова, В.М.Чушенко

Національний фармацевтичний університет
Державний науковий центр лікарських засобів

Вивчені основні показники якості мазі “Пролідоксид”. Розроблені методики якісного та кількісного аналізу складових компонентів мазі. Проведено вивчення термінів придатності препарату. Розроблено проект аналітичної нормативної документації на мазь “Пролідоксид”.

Одним з актуальних завдань сучасної фармації є пошук біологічно активних речовин, які мають високу фармакологічну активність і комплексну дію.

Народна та наукова медицина довели ефективність використання прополісу як речовини, що має протизапальну, ранозагоюючу, репаративну, антимікробну, радіозахисну та іншу дію [7].

Прополіс застосовують у вигляді різних лікарських форм: спиртові та водні розчини використовують у гастроентерології, отоларингології та при ранових інфекціях; аерозолі — для лікування опіків, захворювань пародонту і стоматитих; таблетки і капсули — при патології ротової порожнини та кишкових інфекціях; мазі — для лікування захворювань шкіри як протизапальний та ранозагоюючий засіб; супозиторії — для лікування хронічних простатитів, гострого геморою, циститу, парапроктиту [3, 10].

Враховуючи особливості технологічних властивостей прополісу-сирцю найбільш перспективним напрямком є створення нових лікарських форм на основі його субстанції — фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП), основними компонентами якої є фенольні сполуки: флавонолі і флавонолі агліконового або глікозидного характеру [6, 9]. Проведені раніше дослідження показали, що ФГПП у порівнянні з прополісом виявляє більш виражений фармакологічний ефект, який можна пояснити відсутністю восків і смол, а також більшою концентрацією фенольних сполук.

Широкий спектр фармакологічної дії (антимікробна, протизапальна, протівірусна, репаративна, капілярзміцнююча) дозволяє застосовува-

ти ФГПП у терапії патологічних змін при різних формах уражень слизових оболонок органів і порожнин тіла, а також для лікування гнійних ран, пролежнів, запальних інфільтратів, при опіках легкої та середньої тяжкості [6].

Раніше нами були проведені дослідження зі створення лікарського препарату, а саме мазі з ФГПП під умовною назвою “Пролідоксид”, склад якої науково та експериментально обґрунтований [4].

У теперішній час одержати мазь необхідної якості можна при умові застосування сучасної висококомунікованої технології, а також дотриманні правил належної виробничої практики, наявності і використання об'єктивних методів оцінки їх фізико-хімічних параметрів [1, 2].

Метою нашого дослідження стало вивчення основних показників якості і проведення стандартизації мазі “Пролідоксид”.

Експериментальна частина

Об'єктом досліджень була мазь, до складу якої входять ФГПП, лідокаїну гідрохлорид, поліетиле-ноксидна основа.

Для ідентифікації ФГПП в мазі використовували класичні реакції на фенольні речовини: з розчином заліза хлориду (III), з розчином ацетату свинцю та з порошком магнію у розчині кислоти хлористоводневої.

Кількісне визначення ФГПП проводили спектрофотометричним методом.

Ідентифікацію і кількісне визначення лідокаїну гідрохлориду в мазі “Пролідоксид” проводили методами газової хроматографії (ГХ) і спектрофотометрії (СФ).

Результати та їх обговорення

Ідентифікацію лідокаїну гідрохлориду за літературними даними проводять за температурою плавлення, виділенням основи лідокаїну з наступним проведенням реакції з солями та одержанням їх кольорових похідних. Кількісне визначення лідокаїну гідрохлориду пропонується проводити методом неводного титрування [8].

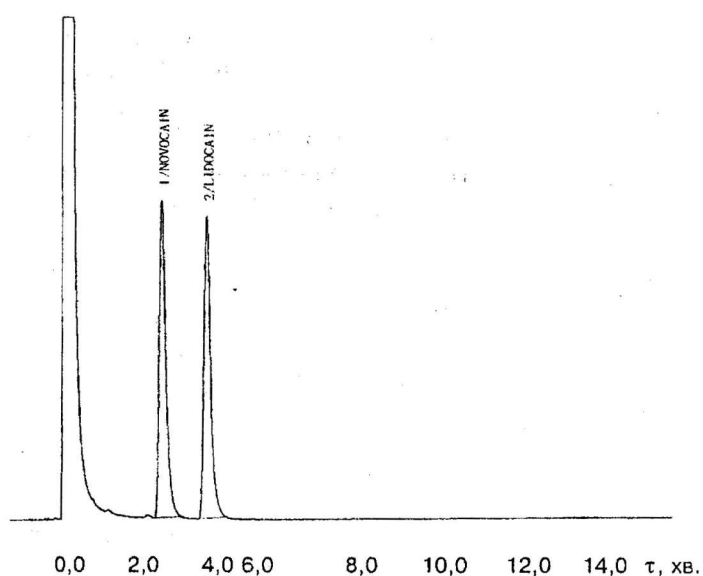


Рис. 1. Типова хроматограма при визначенні лідокаїну гідрохлориду в мазі.

З метою вивчення можливості ідентифікації і кількісного визначення лідокаїну гідрохлориду в мазі "Пролідоксид" застосовували методи газової хроматографії (ГХ) і спектрофотометрії (СФ).

Для цього лідокаїну гідрохлорид з мазі виділяли у вигляді основи, попередньо проводячи відділення основи, а потім лідокаїн вилучали хлороформом, а одержаний розчин хроматографували на газовому хроматографі з полум'яно-іонізаційним детектором (рис. 1). При розробці методики були підібрані умови розподілу одержаного вилучення: колонка, фаза, температура колонки, випаровувача, детектора і швидкість газу-носія.

Визначення кількісного вмісту лідокаїну гідрохлориду в мазі проводили методом спектрофотометрії в УФ-області спектра у водному розчині препарату. Для одержання водного розчину лідокаїну гідрохлориду проводили екстракцію мазі водою. У результаті вивчення спектральних характеристик водного розчину лідокаїну гідрохлориду

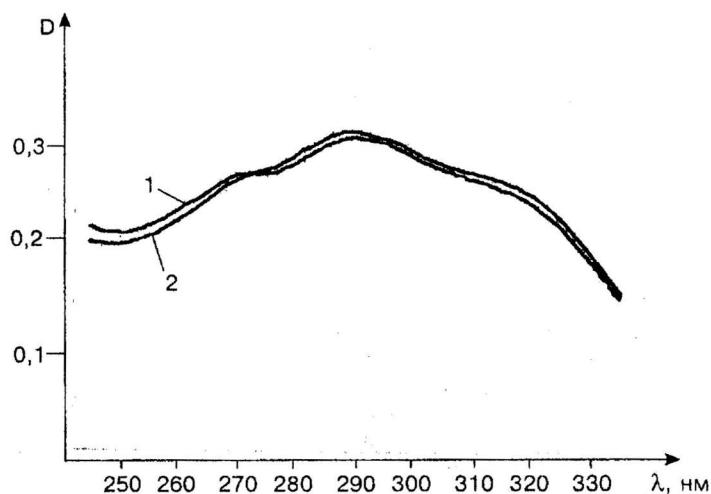


Рис. 3. УФ-спектри: 1 — спиртового розчину фенольного гідрофобного препарату прополісу; 2 — спиртового розчину мазі.

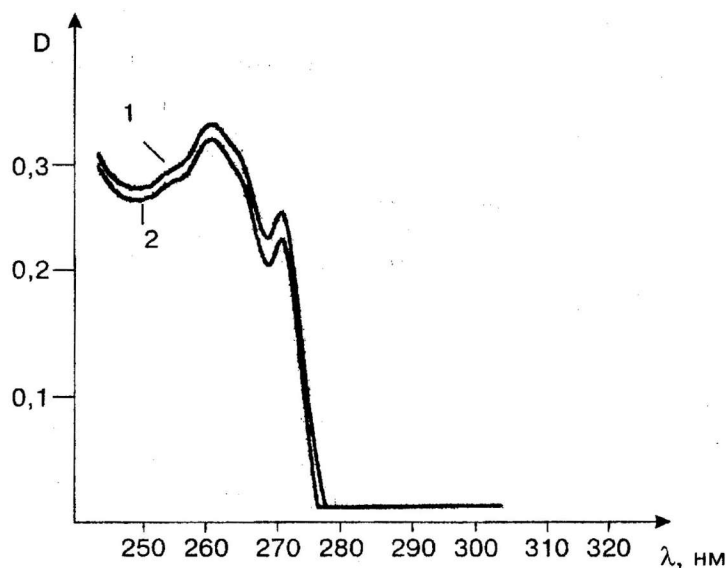


Рис. 2. УФ-спектри: 1 — розчину стандартного зразка лідокаїну гідрохлориду; 2 — водної витяжки мазі.

встановлено, що УФ-спектр поглинання цього розчину в області від 250 до 300 нм має максимум поглинання при довжині хвилі (262 ± 2) нм (рис. 2).

Дослідження спектрів складових компонентів мазі показало, що ФГПП, ПЕО-400 і ПЕО-1500 складають незначну частку (до 3%) при спектрофотометричному визначенні лідокаїну гідрохлориду. Тому для усунення негативного впливу ФГПП, ПЕО-400 і ПЕО-1500 їх вводили в контрольний розчин.

Встановлено, що підлягання закону Бугера-Ламберта-Бера спостерігається у водному середовищі при довжині хвилі (262 ± 2) нм у межах концентрацій від 1 до 5 мкг/мл.

Розроблену нами методику спектрофотометричного визначення лідокаїну можна використовувати при постадійному контролі виробництва, так як аналіз триває протягом 20 хв і не вимагає особливої кваліфікації персоналу.

Для ідентифікації хлорид-іону ми використали реакцію з розчином срібла нітрату в середовищі азотної кислоти, у результаті якої утворюється білий осад хлориду срібла, розчинного у розчині аміаку.

ФГПП містить комплекс фенольних сполук: флавоноли (кверцетин, кемпферол, апігенін, лютеолін), флавоноли (робіданол), фенолкарбонові кислоти, оксикумарини. Згідно з ФС 42-34-20-95 кількісний вміст діючих речовин у ФГПП оцінюють за сумою фенольних сполук, яких повинно бути не менше 50%. Цей метод був взятий за основу при стандартизації ФГПП у розробленій нами мазі.

Раніше проведені спектрофотометричні дослідження показали, що ФГПП має максимум поглинання в УФ-світі при довжині хвилі 290 нм [5].

Порівняльне вивчення УФ-спектрів спиртового розчину ФГПП і спиртового розчину мазі по-

казало, що вони ідентичні. Максимум поглинання спостерігається при довжині хвилі (290 ± 2) нм (рис. 2). Спектри поглинання інших речовин, які входять до складу мазі, вираженого максимуму в УФ-області не мають, їх оптична густина незначна і складає не більше 3%, тобто вони не можуть суттєво впливати на УФ-спектр фенольних речовин. Як стандарт використовували розчин калію біхромату.

Вміст суми фенольних сполук в одному грамі препарату у перерахунку на суху речовину знаходиться у межах від 0,0225 г до 0,0275 г, що складає $\pm 10\%$ від теоретичного і відповідає вимогам ДФУ, 1 вип., ст. "М'які лікарські засоби для місцевого застосування".

Розроблені методики якісного та кількісного визначення діючих речовин (ФГПП і лідокаїну гідрохлориду) включені до проекту аналітичної нормативної документації (АНД) на препарат.

До проекту АНД на мазь включено також наступні показники: описання, ідентифікація ФГПП і лідокаїну гідрохлориду, визначення типу основи, рН водної витяжки, однорідність мазі, розмір часток, маса вмісту упаковки, мікробіологічна чистота, упаковка, маркування, транспортування, зберігання.

Для вивчення терміну придатності досліджуваного препарату мазь зберігали у двох видах упаковки: у банках зі скломаси типу БВ-3-28-ОС-1 за ОСТ 64-2-71-80 і у тубах алюмінієвих з бушонами за ТУ 64-7-687-90 при температурах $5-10^\circ\text{C}$ і $18-20^\circ\text{C}$.

Враховуючи те, що у процесі зберігання при розкладанні лідокаїну гідрохлориду можлива поя-

ва 2,6-диметиланіліну, мазь аналізували на наявність цієї домішки. У додатку до Фармакопеї Європи вміст домішки 2,6-диметиланіліну регламентований на рівні не більше 0,01%. Визначення домішки проводять за кольоровою реакцією з диметиламінобензальдегідом у середовищі оцтової кислоти. У результаті цієї реакції утворюється кольорове забарвлення, інтенсивність якого визначали шляхом порівняння забарвленого розчину субстанції та стандартного розчину 2,6-диметиланіліну з диметиламінобензальдегідом у середовищі оцтової кислоти. На підставі експериментальних даних, одержаних у процесі вивчення термінів придатності мазі, наявність 2,6-диметиланіліну в мазі нами регламентована як не більша за 0,01%.

Проведені експериментальні дослідження показали, що мазь стабільна протягом 2-х років у двох видах упаковки при звичайних умовах зберігання. Спостереження за терміном придатності препарату тривають.

ВИСНОВКИ

1. На підставі проведених досліджень визначені основні показники якості мазі "Пролідоксид": рН водної витяжки, однорідність мазі, розмір часток, маса вмісту упаковки, мікробіологічна чистота.

2. Розроблені методики якісного та кількісного аналізу складових компонентів мазі з використанням методів спектрофотометрії та газової хроматографії.

3. Розроблено проект аналітичної нормативної документації на мазь "Пролідоксид". Вивчені та визначені терміни придатності та умови зберігання мазі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ляпунов Н.А., Хованская Н.П., Безуглая Е.П., Долейко Н.В. // *Фармаком.* — 1999. — №2. — С. 36-41.
2. Перцев И.М., Гуторов С.А., Загорий Г.В., Халева Е.Л. // *Провизор.* — 2002. — №8. — С. 44-52.
3. Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Черных В.П. и др. *Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса* / Под ред. А.И.Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.
4. Тихонова С.А., Хохленкова Н.В., Ярных Т.Г., Чушенко В.Н. // *Вісник фармації.* — 2000. — №29 (22). — С. 26-28.
5. ФС 42-34-20-95. *Фенольный гидрофобный препарат прополиса.*
6. Яковлева Л.В., Кальф-Калиф С.С., Ткачова О.В. // *Провизор.* — 1999. — №1. — С. 21.
7. Gonzales G., Orzaez M.T. // *Alimentaria.* — 1997. — Vol. 35, №283. — С. 103-107.
8. *European Pharmacopoeia, 2000.* — P. 8906.
9. Tikhonov O.I., Yarnykh T.G., Tikhonova S.O. // *Sci. Pharm.* — 2001. — Vol. 69 (3). — P. 266-267.
10. Woisky Ricardo, Solatino Antonio // *J. Apicult. Res.* — 1998. — Vol. 37, №2. — P. 99-105.

УДК 615.07: 615.454.1

СТАНДАРТИЗАЦІЯ МАЗІ "ПРОЛІДОКСИД"

Т.Г.Ярних, Н.В.Хохленкова, В.Н.Чушенко

Изучены основные показатели качества мази "Пролідоксид". Разработаны методики качественного и количественного анализа составных компонентов мази. Проведено изучение сроков годности препарата. Разработан проект аналитической нормативной документации на мазь "Пролідоксид".

UDC 615.07:615.454.1

STANDARDIZATION OF "PROLIDOXID" OINTMENT

T.G.Yarnykh, N.V.Khokhlenkova, V.N.Chushenko

The main quality parameters of "Prolidoxid" ointment have been investigated. The techniques for qualitative and quantitative analysis of the ointment's ingredients have been developed. The preparation's term life has been studied. The project of the analytical normative documentation on "Prolidoxid" ointment has been developed.