

Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Чуєшовим

УДК 615.454.122:616.14

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ГЕЛЮ “ТРОКСЕРУТИН 2%”

Г.М.Ткаченко, І.М.Перцев

Національна фармацевтична академія України

Обгрунтований склад та методики контролю якості гелю “Троксерутин 2%”, який за якісними показниками відповідає зарубіжному аналогу — гелю “Троксевазин”.

Сьогодні відмічається стійка тенденція до росту захворювань, пов'язаних з порушенням мікроциркуляції і трофіки тканин; розвиваються такі захворювання, як гостра або хронічна недостатність вен нижніх кінцівок, варикозне розширення вен, гострі тромбози гемороїдальних вузлів, тромбоз флебіти тощо [3]. Сучасні етапи лікування наведених патологій пов'язані з використанням лікарських препаратів для зовнішнього застосування, що чинять місцеву дію. Це дозволяє досягати необхідного терапевтичного ефекту низькими концентраціями лікарських речовин безпосередньо в області скопичення варикозних вузлів [6].

Світовий фармацевтичний ринок характеризується великою кількістю лікарських засобів, спрямованих на лікування наведених патологій в пероральних і трансдермальних лікарських формах. Використання троксерутину (гідроксиетилрутозиду) досить добре зарекомендувало себе при мікроциркуляторно-трофічних порушеннях [6].

Метою нашої роботи було обгрунтування складу та методів контролю якості препарату-генерика на основі субстанції троксерутину, який відповідав би зарубіжним аналогам. Дослідження проводились у порівнянні з зарубіжним прототипом — препаратом “Троксевазин” (TrovaPharm, Болгарія, реєстраційний номер 5-8-242 №2654).

Основною діючою речовиною у складі гелю “Троксерутин” є субстанція троксерутину (НТД-ДАВ, 1997; постачальник — фірма “Shanghai Pharmaceutical”, Китай). Троксерутин є похідним флавонону (рутину) і має у своєму складі суміш 3, 4 і 7 (β-оксиетил) рутозидів. Флавоноїди, зокрема і троксерутин, мають властивості універсальних інгібіторів ферментів, ефективно зв'язують вільні радикали, виявляючи антиоксидантну активність, більшу ніж активність маніту [9]. Рутин має мембрано-стабілізуючу активність. Механізм біологічної дії лікарської речовини спрямований на

зниження патологічно підвищеної судинно-тканинної проникності, послаблення деструкції сполучної тканини, поліпшення мікроциркуляції крові і трофіки тканин [8]. Троксерутин має також виражену аналгетичну дію. Знеболюючий ефект троксерутину пов'язаний з пригніченням дії ферменту простагландинсинтетази [10]. Використання троксерутину у хворих з флебітами, тромбозами, варикозним розширенням вен приводить до значного зменшення набряку та інших симптомів хронічної венозної недостатності вен нижніх кінцівок: болю, слабкості, судом [2].

Поряд з діючою субстанцією допоміжні речовини зумовлюють безпосередній вплив на досягнення необхідного терапевтичного ефекту [4, 5, 7, 10]. Тому нами вивчався також склад досліджуваного об'єкту в цілому та доцільність кожного компонента окремо.

Як гелеутворюючий компонент у гелі “Троксерутин” використовувався карбопол (карбопол).

Для отримання розчину з оптимальною в'язкістю (0,8 Па/с при 20°C) нами використовувалася карбопол 0,17%. Для порівняння така ж в'язкість розчину може бути отримана іншими гелеутворювачами: натрію альгінатом у концентрації 2,05%, натрію-КМЦ — 9,1% [7]. Це дає можливість зробити висновок, що використання карбополу більш низьких концентрацій дозволить отримати стійкі гелі, в яких він є ефективним гелеутворюючим компонентом.

Для одержання дослідних зразків нами були використані різноманітні марки карбополів. Найбільш стабільну структуру гелів отримували при використанні карбополу марки 934, зареєстрованої для медичного застосування в Україні (постачальник — фірма “BF Goodrich”, США). Концентрація карбополу в розробляємих зразках була прийнятою за 0,6%.

Для досягнення певного значення рН (від 3,0 до 10,0) до гелю карбополу додають нейтралізуючі агенти. Ними можуть бути аміни, гідроксиди лужних і лужноземельних металів. З цією метою ми використовували триетаноламін, який додавався в кількості, яка забезпечувала одержання показника рН 6,5 (норматив рН = 5,5-7). Для ста-

Таблиця

Консервуюча здатність ніпагіну в гелі “Троксерутин 2%”

Експозиція	Вимоги ЕР-99 (критерій В)		Кількість мікроорганізмів, КОЕ/мл			
	кількість бактерій, КУО/мл	кількість грибів, КУО/мл	S.aureus ATCC 6538	P.aeruginosa ATCC 9027	C.albicans NCTC 885-653	A.Niger ВКП 153
Норма	$1 \cdot 10^5 - 1 \cdot 10^6$	$1 \cdot 10^5 - 1 \cdot 10^6$	$7,95 \cdot 10^5$	$3,59 \cdot 10^6$	$1,23 \cdot 10^5$	$1,23 \cdot 10^5$
2 доби	-	-	$1,61 \cdot 10^4$	НР	$5,09 \cdot 10^4$	$1,77 \cdot 10^4$
7 діб	-	-	НР	НР	НР	$5,5 \cdot 10$
14 діб	$1 \cdot 10^2 - 1 \cdot 10^3$	$1 \cdot 10^4 - 1 \cdot 10^5$	НР	НР	НР	НР
28 діб	НР	НР	НР	НР	НР	НР

Примітка: НР — нема росту мікроорганізмів.

білізації системи використовувалась динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (трилон Б).

Досліджуємиий гель має високий вміст водної фази, що обумовлює ряд переваг перед традиційними лікарськими засобами на жировій основі, а саме: подовжений зволожуючий ефект, підвищену проникаючу здатність біологічно активних речовин крізь поверхневі шари шкіри, відсутність “жирового” блиску та ін. [8]. До недоліків гелю “Троксерутин” можна віднести те, що він є добрим середовищем для розвитку мікроорганізмів, які можуть обумовити гнійничкові ураження шкіри або псування готової продукції. Тому в об’єкт дослідження був уведений консервант ніпагін. Для перевірки його консервуючої здатності нами були проведені дослідження, результати яких представлені в таблиці.

Найбільш ефективним консервант виявився по відношенню до *P.aeruginosa*, життєздатні клітини якої були виявлені тільки протягом 2 діб.

Згідно з результатами досліджень можна зробити висновок, що за ефективністю консервант у розробляемому гелі “Троксерутин” відповідає вимогам Європейської фармакопеї (1999): “Через 14 діб кількість бактерій повинна зменшуватись на 3 порядки, кількість грибів та мікроорганізмів на першу і на 28 добу не повинна збільшуватись”. Таким чином, склад гелю “Троксерутин 2%” стійкий до росту бактерій і грибів у процесі зберігання.

На підставі проведених досліджень установлений наступий склад гелю “Троксерутин 2%”: троксерутину (на 100% речовини) — 2,0 г; допоміжних речовин (карбополу, ніпагіну, триетаноламіну, динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти, води очищеної) — до 100,0 г. Лікарський препарат мав гелеподібну консистенцію світло-жовтого кольору, однорідну структуру та відповідав вимогам ДФ XI [1].

Напрацьовані нами дослідні зразки гелю використовувались під час доклінічних досліджень, які проводились на базі лабораторії загальної фармакології ДНЦЛЗ. Встановлено, що гель “Троксерутин 2%” при нашкірному застосуванні має виражену протизапальну та анальгезуючу дію, ідентич-

ну активності зарубіжного прототипу — гелю “Троксевазин” (Болгарія). На фоні лікування спостерігається також скорочення строків регресії посттравматичної гематоми.

Вивчення гострої токсичності препарату показало, що розроблений гель при нашкірному використанні в максимально можливій для разового застосування дозі не викликає виражених явищ інтоксикації і загибелі дослідних тварин.

Таким чином, встановлено, що за характером і ступенем вияву основних фармакологічних ефектів та токсичності розроблений гель “Троксерутин 2%” відповідає зарубіжному аналогу — гелю “Троксевазин” (Болгарія).

Нами також були розроблені методики контролю якості готового лікарського препарату, відпрацьовані характерні якісні реакції та методи кількісного визначення гелю “Троксерутин 2%”.

Якість препарату перевірялась шляхом проведення характерних реакцій на флавоноїди, що мають фенольні гідроксили в орто-положенні, а саме:

— 2 г препарату розчиняли у 20 мл води; 5 мл отриманого розчину змішували з 2 мл 2 М розчину NaOH. При цьому спостерігалось збільшення інтенсивності жовтого кольору (флавоноїди);

— 1 г препарату у пробірці перемішували з 5 мл води (до повного розчинення), додавали 1 мл кислоти хлористоводневої та 0,05 г порошку магнію металевого або магнієвої стружки (ДСТУ 804-72). Розчин забарвлювався у червоний колір (флавоноїди);

— 1 г препарату помішали у пробірку та розчиняли у 5 мл води. До 2 мл отриманого розчину додавали 1 г цинку гранульованого (ДСТУ 3640-79) та 2 мл кислоти хлористоводневої. Розчин забарвлювався у червоний колір (флавоноїди).

Гель троксерутину має гідрофільну основу. При змішуванні препарату (2,0 г) з водою (20 мл) гель повністю розчиняється у воді (перевірка на гідрофільність). Показник рН гелю визначали потенціометрично [1], рН 10% розчину гелю коливався в межах 5,5-7,0. Однорідність препарату відповідала вимогам [1]. Мікробіологічну чистоту препарату визначали за методикою [1], враховую-

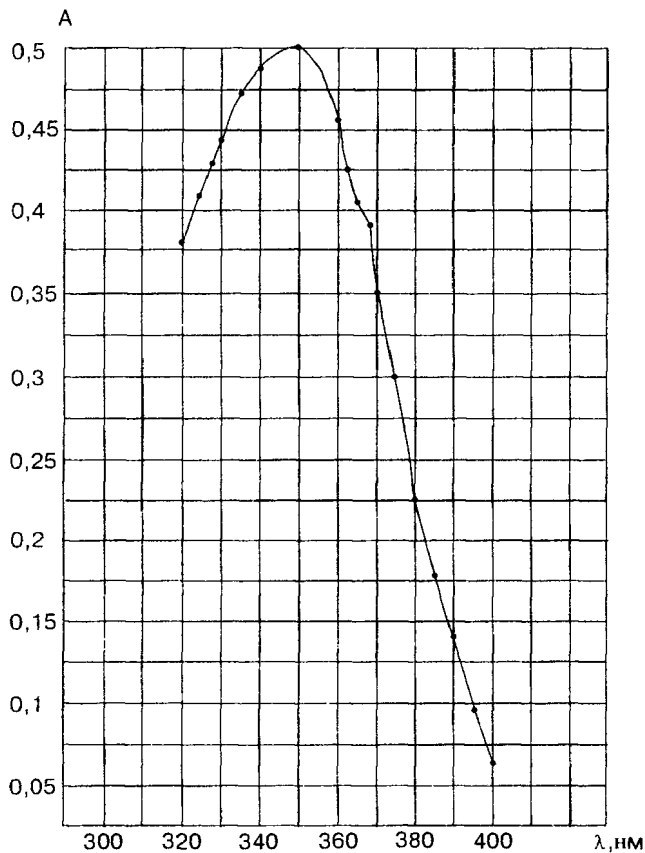


Рис. УФ-спектр гелю "Троксерутин 2%".

чи Доповнення №1 України, затверджене 25.12.97 р. Вона відповідала вимогам цих (нормативних) документів.

Для ідентифікації оксигетильованих похідних рутину використовували УФ-спектр розчину препарату з розчином алюмінію хлориду. УФ-спектр поглинання цього розчину в області від 300 до

400 нм мав максимум при довжині хвилі (350±2) нм і плече при довжині хвилі 380-395 нм (рис.).

Кількісне визначення суми гідроксигетильованих похідних рутину в гелі визначали за допомогою вимірювання оптичної щільності розчину гелю при довжині хвилі 349 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм з використанням води як розчину порівняння. Вміст троксерутину (X) у 1 г препарату розраховували за формулою:

$$X = \frac{D_1 \cdot 100 \cdot 100}{250 \cdot m \cdot 5 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot 2}{25 \cdot m},$$

де: D_1 — оптична густина випробуваного розчину;

m — маса наважки препарату, г;

250 — питомий показник поглинання 1% розчину троксерутину стандарту у воді при довжині хвилі 349 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Вміст троксерутину в гелі коливався в межах 2,0±5% (0,019-0,021 г).

Проведені дослідження, аналіз і узагальнення отриманих результатів лягли в основу проекту фармакопейної статті та технологічного промислового регламенту.

ВИСНОВКИ

1. Проведені експериментальні дослідження дозволили обґрунтувати склад гелю "Троксерутин 2%", вивчити доцільність кожного компонента окремо. Перевірена ефективність консерванта.

2. Обґрунтовані методики контролю якості гелю "Троксерутин 2%". На підставі проведених досліджень розроблена та затверджена фармакопейна стаття ФС 42У-9-218-00.

3. Проведені доклінічні дослідження дозволили встановити, що за характером і ступенем прояву основних фармакологічних ефектів та токсичності розроблений гель "Троксерутин 2%" відповідає зарубіжному аналогу — гелю "Троксевазин" (фірма "ТроуаPharm", Болгарія).

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея, вып. 2, XI изд. — М: Медицина, 1987. — С. 145.
2. Константинова Г.Д., Богданов А.Е. // Тер. архив. — 1990. — Т. 62, №10. — С. 125-128.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 1. — 560 с.
4. Перцев И.М., Зупанец И.А. // Клінічна фармація. — 1999. — №2. — С. 128-132.
5. Полимеры в фармации / Под ред. А.И.Тенцовой, М.Т.Алюшина. — М: Медицина, 1985. — 256 с.
6. Справочник Видаль. — М: АстраФармСервис, 1998. — 1600 с.
7. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / Под ред. И.М.Перцева, И.А.Зупанца. — Х.: НФАУ, 1999. — Т. 2. — С. 231.
8. Чайка Л.А. Фармакологическое исследование этил-3,5,6-три-О-бензил-Д-глюкофуранозиды: Дис. к.м.н. — Х., 1980. — 144 с.
9. Bast A, Jansen F.P., Haenen G.R.M. // Int. J. Microcirc.: Clin. and Exp. — 1992. — Vol. 11. — Suppl. 1. — P. 171.
10. Ramaswamy S. // Indian. J. Exp. Biol. — 1985. — Vol. 23, №4. — P. 219-220.

УДК 615.454.122.616.14

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ГЕЛЯ "ТРОКСЕРУТИН 2%"

Г.М.Ткаченко, И.М.Перцев

Обоснован состав и методики контроля качества геля "Троксерутин 2%", который по качественным показателям отвечает зарубежному аналогу — гелю "Троксевазин".

UDC 615.454.122.616.14

SUBSTANTIATION OF COMPOSITION AND METHODS OF THE QUALITY CONTROL OF THE OINTMENT "TROXERUTINE 2%"

G.M.Tkachenko, I.M.Pertsev

Composition and methods of the quality control of the ointment "Troxe Rutine 2%" have been substituted. This preparation according to the qualitative indices corresponds to the foreign analogue — ointment "Troxevasine".