

РОЗРОБКА ПРОЕКТУ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ НА ЦИС-(3S,16S)- ЕБУРНАМЕНИН-14-КАРБОНІТРИЛ

Бондар А.І., Коваленко С.М., Євсєєва Л.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Одним з важливих етапів створення лікарського засобу є розробка методів контролю його якості. Це дозволяє оптимізувати процес отримання діючої речовини, визначити наявність небезпечних домішок, що можуть з'являтися в процесі виробництва, виявити небажані взаємодії компонентів лікарської форми, встановити термін зберігання готового препарату, таким чином забезпечити ефективність та безпечність ліків, що є головною вимогою споживача. Як перспективну сполуку для лікування порушень мозкового кровообігу нами було синтезовано похідне ебурнамін-вінкамінових алкалоїдів - нітрил аповінкамінової кислоти. За результатами оцінки загального біологічного потенціалу, яка проводилась за допомогою комп'ютерної програми PASS Professional, версії 2006, цис-(3S,16S)-ебурнамєнин-14-карбонітрил з високою вірогідністю проявляє нейропротекторну, антиішемічну та ноотропну активність. Крім того, виходячи з структури досліджуваної сполуки, можна прогнозувати її вплив на активність системи внутрішньоклітинної регуляції апоптозу. З метою отримання речовини високої якості та подальшого дослідження біологічної активності, нами було розроблено проект методів контролю якості згідно вимог Державної Фармакопеї України до субстанцій для фармацевтичного застосування.

Контроль якості нітрилу аповінкамінової кислоти запропоновано проводити за показниками: опис, розчинність, ідентифікація, прозорість розчину, кольоровість розчину, супровідні домішки, важкі метали, втрата в масі при висушуванні, сульфатна зола, залишкові кількості органічних розчинників, мікробіологічна чистота та кількісне визначення.

За своїм зовнішнім виглядом цис-(3S,16S)-аповінкамін-14-карбонітрил – порошок світло-жовтого кольору зі слабким специфічним запахом. Сполука не розчинна в воді, легко розчинна в метанолі та етанолі. Ідентифікацію цис-(3S,16S)-аповінкамін-14-карбонітрилу запропоновано проводити методами ІЧ та УФ-спектрофотометрії. Визначення втрати в масі при висушуванні, сульфатної золи та важких металів проводили за стандартними методиками, наведеними в ДФУ. Визначення залишкових кількостей органічних розчинників запропоновано проводити методом газової хроматографії. На даному етапі розробки ми не визначали вміст залишкових кількостей органічних розчинників, обмежившись визначенням втрати в масі при висушуванні, так як визначена втрата в масі при висушуванні не перевищила встановлену, згідно ДФУ, межу вмісту розчинників, що були використані в процесі синтезу.

Для кількісного визначення використовували метод потенціометричного титрування в неводному середовищі. Об'єм титранту в точці еквівалентності визначали розрахунковим методом. Визначення супровідних домішок проводили методом високоефективної рідинної хроматографії на колонці Microsorb 100-5 C18, розміром 250 x 4,6 мм, з розміром часток 5 мкм., при довжині хвилі 270 нм. Як рухоми фазу було обрано буферний розчин рН 2,8 : ацетонітрил : метанол в градієнтному режимі елюювання. В синтезованому зразку нітрилу аповінкамінової кислоти було ідентифіковано домішку аміду аповінкамінової кислоти. Розрахунок вмісту супровідних домішок проводили методом внутрішньої нормалізації. Розроблені аналітичні методики були провалідовані, що гарантує коректність результатів випробувань.

За результатами проведеного контролю синтезований зразок нітрилу аповінкамінової кислоти відповідає вимогам розробленої нормативної документації щодо якості.