

УДК 615.454.2.07:[543.422.3]

СОЗДАНИЕ СУППОЗИТОРИЕВ С РИБОКСИНОМ: ТЕХНОЛОГИЯ, БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Степанова Э.Ф., Саенко А.Ю., Компанцев Д.В., Петров А.Ю., Куль И.Я.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, Пятигорск, Россия (357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11), e-mail: anitakool@yandex.ru

Разработана технология суппозиториев с рибоксином, выбрана оптимальная основа и вспомогательное вещество. Методом диализа через полупроницаемую мембрану установлено, что максимальное высвобождение рибоксина наблюдается из суппозиториев, приготовленных на основе витепсол и комплексной жировой основе. Оптимальным вспомогательным веществом выбрано 3 % твина-80. Диализной средой являлся 1,5 % раствор натрия гидрокарбоната. Разработана методика идентификации рибоксина и продукта его деструкции методом хроматографии в тонком слое сорбента. Оптимальной выбрана система растворителей хлороформ–ацетон (1:1). Разработана методика количественного анализа рибоксина в суппозиториях спектрофотометрическим методом при длине волны 247 нм. Относительная погрешность анализа рибоксина в суппозиториях не превышает $\pm 1,69$ %. Проведена валидационная оценка спектрофотометрического анализа рибоксина в суппозиториях по показателям: линейность, прецизионность, правильность. Установлено, что по всем показателям методика соответствует предъявляемым требованиям. Проведена стандартизация суппозиториев по показателям: описание, подлинность, время полной деформации, температура плавления, однородность массы, посторонние примеси, количественное содержание рибоксина. Установлен срок хранения суппозиториев – 2 года.

Ключевые слова: суппозитории, рибоксин.

THE CREATION OF SUPPOSITORIES WITH RIBOXINUM: TECHNOLOGY, BIOPHARMACEUTICAL DESCRIPTION, STANDARDIZATION

Stepanova E.F., Saenko A.Y., Kompantsev D.V., Petrov A.Y., Kool I.Y.

Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute - branch of SBEE HPE VolgSMU of Minzdrav of Russia(357532, Pyatigorsk, Kalinina Avenue, 11) e-mail: anitakool@yandex.ru

There was developed the technology of suppositories with Riboxinum, there were also chosen the optimal base and auxiliary substance. By the method of dialysis through a semipermeable membrane it was established that the maximum release of Riboxinum was observed from suppositories, prepared on the basis of Witepsol and complex fat base. 3% of the TWEEN – 80 was selected as the optimal auxiliary substance. The dialytic medium was 1,5% solution of sodium bicarbonate. There was developed the methodology of identification of Riboxinum and the product of its destruction by the method of chromatography in a thin layer of the sorbent. Solvent system chloroform-acetone (1:1) was selected as optimal. There was developed the method of quantitative analysis of Riboxinum in suppositories by the spectrophotometric method at the wavelength of 247 nm. Relative error of analysis of Riboxinum in suppositories has not exceed $\pm 1,69\%$. We conducted the validation assessment of spectrophotometric analysis of Riboxinum in suppositories according to the following indices: linearity, precision, accuracy. It was established that according to all indices the technique met the requirements. We carried out the standardization of suppositories according to the following indices: description, identity, time of full deformation, melting point, homogeneity of mass, impurities, quantitative content of Riboxinum. There was set up an expiry date for suppositories - 2 years.

Keywords: suppositories, Riboxinum.

Введение

Одним из актуальных лекарственных препаратов, применяемых для лечения ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и др., является рибоксин [1, 2]. Он выпускается промышленностью в виде таблеток, покрытых оболочкой по 0,2 г и 2 % раствора для инъекций. При пероральном приеме препарата возможны побочные действия:

раздражающее – на желудочно-кишечный тракт, тошнота, аллергические реакции и др. Устранить побочные реакции лекарственных веществ способны ректальные лекарственные формы [3].

Целью исследования явилась разработка состава, технологии и стандартизация рациональной лекарственной формы – суппозитория с рибоксином по 0,2 г.

Материалы и методы исследования

В работе использовали методы: спектрофотометрии, хроматографии в тонком слое сорбента, диализа через полупроницаемую мембрану, термического разложения.

Выбор оптимальной основы, биодоступность рибоксина и процесс высвобождения его из суппозитория исследовали методом диализа через полупроницаемую мембрану.

Для подтверждения подлинности и изучения продуктов деструкции рибоксина использовали метод тонкослойной хроматографии на пластинках «Сорбфил» в оптимальной системе растворителей хлороформ-ацетон (1:1). Проявляли пятна в УФ-свете [4, 5].

Для количественного определения использовали спектрофотометрический метод. Изучение спектров поглощения рибоксина проводили на спектрофотометре СФ-101.

Качество приготовленных суппозитория оценивали согласно требованиям Государственной фармакопеи XII издания. Для этой цели использовали показатели: описание, подлинность, средняя масса суппозитория и отклонения от нее, время полной деформации, температура плавления, посторонние примеси, количественное содержание.

Проведена валидационная оценка разработанных суппозитория. Для этого использовали показатели: линейность, прецизионность, правильность.

Результаты исследования и их обсуждение

При выборе основы суппозитория использовали липофильные: комплексную жировую основу (КЖО), масло какао, твердый жир типа А, гидрофильные: полиэтиленоксидную (ПЭО) и дифильную – витепсол.

Кинетику высвобождения рибоксина изучали методом равновесного диализа по Кривчинскому через полупроницаемую мембрану при температуре +37 °С. Диализной средой был 1,5 % раствор натрия гидрокарбоната, значение рН которого максимально приближено к рН прямой кишки. Количественное определение рибоксина проводили спектрофотометрическим методом. Результаты приведены на рис. 1.

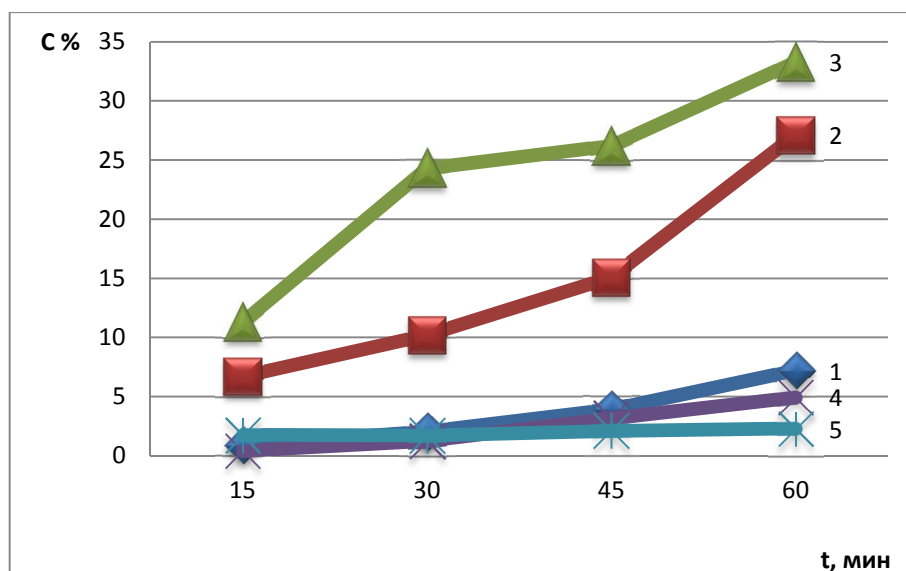


Рисунок 1. График высвобождения рибоксина из суппозитория с основными:

1 – ПЭО; 2 – витепсол; 3 – КЖО; 4 – масло какао; 5 – твердый жир тип А

Установлено, что более полное высвобождение наблюдается из суппозитория, приготовленных на основе витепсол и комплексной жировой основе.

При выборе вспомогательных веществ использованы: аэросил, эмульгатор № 1, поливиниловый спирт (ПВС), твин-80. Вспомогательным веществом выбран твин-80, в присутствии которого высвобождается наибольшее количество рибоксина. Установлено, что включение в состав основы 3 % твина-80 оказывает пролонгирующее действие на высвобождение рибоксина.

Метод тонкослойной хроматографии был использован нами для подтверждения подлинности, изучения стабильности рибоксина и обнаружения возможных продуктов деструкции [5]. Для работы были использованы ряд систем, описанных в литературе, и пластинки «Сорбфил» (табл. 1).

Таблица 1. Результаты выбора системы растворителей

Состав системы	R _f	Время анализа, мин
Хлороформ–н-бутанол (98:2)	0,71	22
Хлороформ–ацетон (1:1)	0,77	15
Хлороформ–этанол (99:1)	0,91	27
Бензол–этанол(95:5)	0,86	22
Бензол–этанол(90:10)	0,82	17

В результате проведенного эксперимента для анализа была выбрана система растворителей хлороформ–ацетон (1:1).

Для изучения возможных продуктов деструкции было проведено термическое разложение рибоксина. Лекарственное вещество помещали в бюкс и нагревали в сушильном шкафу при температуре 105 °С. Контроль рибоксина проводили через каждые сутки методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Установлено, что через 3 суток у рибоксина обнаружен продукт его деструкции с $R_f = 0,1$ (рис. 2).

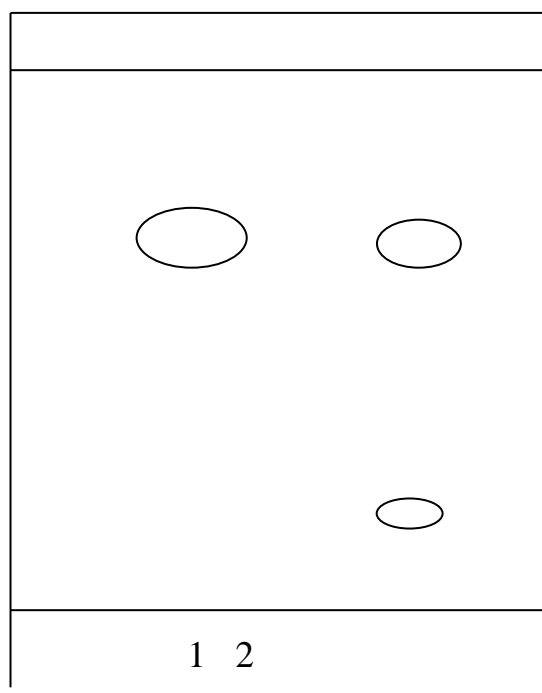


Рисунок 2. Хроматограммарибоксина через 3 суток термического разложения

1 – рибоксина СО;

2 – рибоксин после термического разложения в течение 3 суток.

Таким образом, установлено, что при обнаружении на хроматограммерибоксина дополнительного пятна этот образец можно считать не соответствующим требованиям ФС.

Количественное определение рибоксина проводили спектрофотометрическим методом в максимуме поглощения при длине волны 247 нм.

Таблица 2. Результаты определения относительной погрешности определения рибоксина в суппозиториях

A_x	$A_{ст}$	$m_{ст}$	$P_{1суп}$	Навеска, г	Найдено, г	Метрологические характеристики
0,418	0,425	0,2000	2,0014	1,9981	0,197	$\bar{X} = 0,198$
0,413				1,9801	0,196	$S = 0,0032$
						$\sigma = 0,0013$

0,431				2,0023	0,203	
0,430				1,9998	0,202	
0,417				1,9968	0,197	
0,415				2,0012	0,196	

Результаты, приведенные в таблице 2, показали, что относительная погрешность анализа рибоксина в суппозиториях не превышает $\pm 1,69\%$.

Проведена валидационная оценка спектрофотометрического анализа рибоксина в суппозиториях по показателям: линейность, прецизионность, правильность. Для подтверждения линейности методики построен градуировочный график рибоксина (рис. 3).

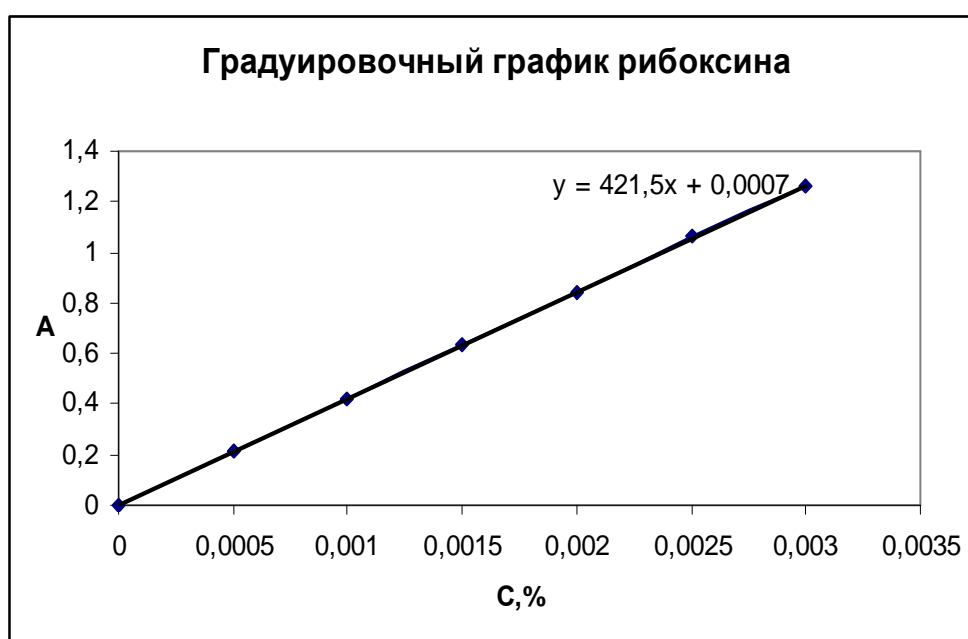


Рисунок 3. Градуировочный график рибоксина

Рассчитаны уравнение градуировочного графика и коэффициент корреляции, равный 0,999, что подтверждает линейность разработанной методики.

Проведено определение прецизионности и правильности методики (табл. 3).

Таблица 3. Результаты определения прецизионности и правильности методик

Показатель	Результаты
прецизионность:	
относительное стандартное отклонение (RSD)	1,61
правильность:	
открываемость R, %	100,1

Полученные результаты свидетельствуют о валидности методик и возможности их использования для анализа изучаемых суппозиторияев.

Проведена стандартизация суппозитория по показателям: описание, подлинность, средняя масса суппозитория и отклонения от нее, время полной деформации, температура плавления, посторонние примеси, количественное содержание (табл. 4).

Таблица 4. Результаты стандартизации суппозитория с рибоксином

Показатели качества	Нормы качества	Результаты
описание	суппозитории должны быть белого цвета, торпедообразной формы	суппозитории белого цвета, торпедообразной формы
подлинность	на хроматограмме должно наблюдаться одно пятно	на хроматограмме наблюдается одно пятно
время полной деформации	не более 15 минут	9-10 минут
температура плавления	не более 37°C	35,5-36,5°C
средняя масса суппозитория, г	1,9-2,1 г	1,93-2,03
отклонение от средней массы, %	±10	от +3,1-до -2,7
посторонние примеси	на хроматограмме не должно быть дополнительных пятен	на хроматограмме нет дополнительных пятен
количественное содержание рибоксина, г	0,18-0,22	0,185-0,208

Установлено, что приготовленные суппозитории по всем показателям качества соответствуют требованиям, предъявляемым к данной лекарственной форме (табл. 4).

Для того чтобы оценить качество изготовленных суппозитория, мы хранили их в холодильнике (4±1) °С, подвергая контролю через 6, 12, 18, 24 месяца с помощью химических и физико-химических методов исследования. С этой целью готовили суппозитории, упаковывали их в контурные упаковки из полимерных материалов.

Оценку качества проводили по указанным выше показателям.

Результаты визуального контроля показали, что внешний вид суппозитория не менялся в течение всего срока наблюдения, а суппозиторная масса оставалась однородной.

Установлено, что количество действующего вещества в процессе хранения суппозитория практически не изменялось.

При испытании на подлинность на хроматограмме наблюдалось одно пятно, соответствующие по величине значению R_f пятна СО рибоксина.

При проведении хроматографического анализа на пластинках отсутствовали дополнительные пятна, что свидетельствовало об отсутствии продуктов деструкции.

Температура плавления не превышала 36,5 °С, также не наблюдалось ее снижения. Время полной деформации суппозитория не превышало 15 мин и составляло в процессе хранения 9–10 мин.

Средняя масса суппозитория оставалась стабильной.

На основании проведенных исследований можно сделать заключение: разработанные суппозитории стабильны в течение 24 мес., что позволяет установить срок их хранения – 2 года.

Выводы. Разработана технология суппозиториев с рибоксином, выбрана оптимальная основа и вспомогательное вещество. Разработана методика идентификации рибоксина и продукта его деструкции методом хроматографии в тонком слое сорбента. Разработана методика количественного анализа рибоксина в суппозиториях спектрофотометрическим методом. Проведена стандартизация суппозиториев и установлен срок их хранения – 2 года.

Список литературы

1. Григорьева М. Б. Влияние рибоксина на АТФ активность и содержание адениловых нуклеотидов в сердечной мышце при экспериментальном инфаркте миокарда // Фармакол. и токсикол. – 2008. – № 4. – С. 41-43.
2. Зверева Е. С. Опыт применения отечественного препарата рибоксина в терапевтической практике // Новая аптека. – 2008. – № 7. – С. 24-27.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб и доп. – М.: Новая волна, 2010. – С. 702-703.
4. Саенко А.Ю., Куль И.Я. Разработка технологии и методик анализа суппозиториев с рибоксином // Актуальные проблемы управления здоровьем населения: сб. науч. тр. – Ниж. Новгород, 2012. – Вып. V. – С. 174-176.
5. Шаршунова М., Шварц В., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии: в 2 т. – М., 1980. – Т. 1. – С. 207.

Рецензенты:

Андреева И.Н., д.фарм.н., профессор кафедры «Туризм» института сервиса и технологий (филиал) ФГБОУ ВПО «Донской государственный технический университет» в г. Пятигорске, г. Пятигорск.

Молчанов Г.И., д.фарм.н., профессор кафедры экономики и управления Пятигорского филиала ГОУ ВПО Российского государственного торгово-экономического университета, г. Пятигорск.