

РАЗРАБОТКА НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С ПРЕДНИЗОЛОНОМ - СУППОЗИТОРИИ РЕКТАЛЬНЫЕ

Р.А. Абрамович¹, О.А. Ваганова², Е.А. Суворова², Т.Н. Самсонова³

*¹Кафедра фармацевтической технологии,
факультет повышения квалификации медицинских работников, РУДН,
ул. Миклухо-Маклая, 21/3, 117198, Москва, Россия*

*²ФГУП «Государственный научный центр по антибиотикам»,
ул. Нагатинская, 3а, 117105, Москва, Россия.*

³ООО «Альтфарм», Ул. Ремизова, дом 3, 1113186, Москва, Россия

Статья посвящена разработке методов стандартизации и контроля качества новой ректальной формы преднизолона – ректальные свечи. Разработаны методики выделения из основы, подтверждения подлинности, количественного содержания преднизолона и его родственных соединений методом высокоскоростной жидкостной хроматографии и прямой УФ-спектрофотометрии.

Лекарственные средства группы стероидных противовоспалительных препаратов на сегодняшний день остаются наиболее эффективными для лечения таких заболеваний как ревматизм, ревматоидный артрит, инфекционный неспецифический полиартрит, коллагенозы. Используются они и в терапии бронхиальной астмы, эндокринных, различных кожных и многих других заболеваний.

В настоящее время проблема сочетания в лекарственном препарате высокого терапевтического эффекта с одновременной минимизацией нежелательных побочных эффектов является важной задачей фармации.

Преднизолон - один из наиболее широко применяемых препаратов данной группы, обладающий высокой противовоспалительной активностью. Применение его, однако, в значительной степени нивелируется рядом серьезных побочных эффектов.

Новая лекарственная форма с преднизолоном – ректальные свечи, производства ООО «Альтфарм», позволяет в значительной степени снизить один из побочных эффектов, характерных для твердых дозированных лекарственных форм – ulcerогенное действие, при одновременном увеличении его биодоступности и повышении, таким образом, терапевтического эффекта.

Зарубежные аналоги препарата отсутствуют.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.

Целью данной работы была разработка методик контроля качества и стандартизация препарата «Преднизолон Альтфарм суппозитории ректальные 5 мг, 10 мг и 30 мг».

Предложены три различные дозировки препарата, что позволяет применять его больными различного возраста и с различной степенью тяже-

сти заболеваний. В качестве суппозиторной основы предложено использовать Витепсол Н 15 (НД 42-9584-98) или твердый жир (НД 42-8991-04).

По внешнему виду препарат представляет собой суппозитории белого или белого с кремоватым оттенком цвета, торпедообразной формы.

Разработаны оптимальные условия пробоподготовки, обеспечивающие полное извлечение преднизолона и получение прозрачных фильтратов, пригодных для хроматографических и фотометрических измерений [1] – определен растворитель, выбран температурный режим, время и методика экстрагирования и другие параметры.

В исследованиях на плацебо препарата установлено, что в выбранных условиях суппозиторная основа не влияет на результаты качественного и количественного определения действующего вещества и родственных соединений.

Подтверждение подлинности и определение количественного содержания родственных соединений и действующего вещества предложено проводить одновременно с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [3], что значительно сокращает время проведения испытаний и унифицирует их.

Количественное содержание. Установлены условия хроматографирования: ультрафиолетовый детектор с чувствительностью не менее 0,05 единиц оптической плотности; неподвижная фаза; подвижная; время хроматографирования [4]. В качестве аналитической используется длина волны 246 нм. Проверка пригодности хроматографической системы проводится определением для пика преднизолона: 1) количества теоретических тарелок; 2) относительного стандартного отклонения; 3) асимметрии пика.

В качестве альтернативного метода определения количественного содержания используется метод спектрофотометрии в ультрафиолетовой области спектра, он же применяется для определения однородности дозирования. Экспериментально установлено, что линейная зависимость оптической плотности от концентрации преднизолона находится в пределах от 1 до 20 мкг/мл. Оптические плотности полученных растворов измеряли при аналитической длине волны 246 нм.

Таблица 1

Определение содержания преднизолона в образцах опытных партий препарата «Преднизолон Альтфарм суппозитории ректальные 5 мг, 10 мг и 30 мг» методом добавки с использованием спектрофотометрии в УФ области

Показатели	№ опыта						
	1	2	3	4	5	6	7
Количество преднизолона, определенное в добавке, % от заложенного количества	99,2	100,8	97,1	101,4	99,7	100,1	X = 99,7
Статистические характеристики (при P = 95%)	S = 0,810	S ² = 0,656	S _{xcp} = 0,268	Xi ± ΔX = Xi ± 1,571	X ± ΔX = 99,7 ± 0,594	E = 1,573	E _{cp} = 0,595

На основании фактических данных количественного определения преднизолона, его содержание в препарате регламентировано в пределах: от 0,0045 до 0,0055 г – для дозировки 5 мг; от 0,0090 до 0,0110 г – для дозировки 10мг; от 0,0270 до 0,0330 г – для дозировки 30 мг.

Данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют, что выбранные оптимальные условия позволяют с требуемой точностью и воспроизводимостью определять концентрацию преднизолона в суппозиториях.

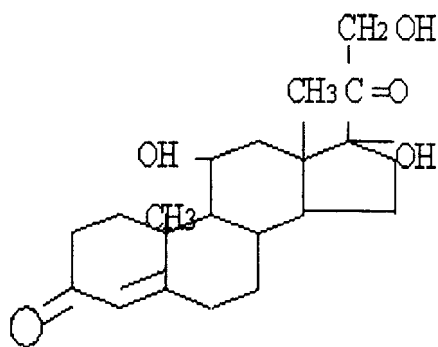
Определение подлинности. Идентификацию действующего вещества (ДВ) предложено проводить по совпадению времен удерживания основного пика на хроматограммах испытуемого раствора и раствора рабочего стандартного образца. Относительные времена удерживания не должны отличаться друг от друга более чем на $\pm 5\%$.

Родственные соединения. Качество готового продукта в значительной степени зависит от содержания родственных и примесных соединений в действующем веществе.

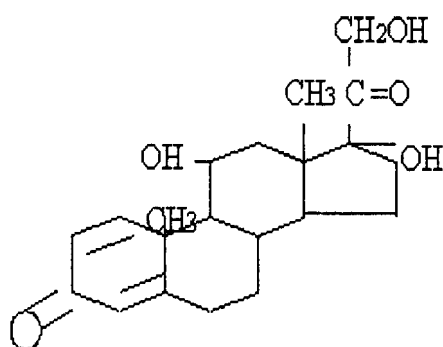
Основным источником примесей в препаратах преднизолона являются различные полупродукты, образующиеся в процессе многостадийного синтеза кортикостероидных препаратов [2]. Отсюда - необходимость в указанном показателе.

Поскольку основным полупродуктом биосинтеза преднизолона является гидрокортизон, контроль его содержания в препарате проводится по сравнению со стандартным образцом.

В выбранных условиях хроматографирования достигается четкое разделение преднизолона и его основной примеси: фактор разделения не менее 6, количество теоретических тарелок не менее 3500 и 3000 соответственно.



Гидрокортизон



Преднизолон

На основании фактических данных содержание индивидуальной посторонней примеси установлено – не более 2%. Сумма любых посторонних соединений регламентирована на уровне «не более 4%». Данные требования находятся на уровне требований, предъявляемых к субстанции в отечественной нормативной документации.

Методики разработаны и апробированы на образцах препарата «Преднизолон Альтфарм суппозитории ректальные 5 мг, 10 мг и 30 мг» опытного изготовления.

Методики анализа и стандартизации включены в проект фармакопейной статьи предприятия, которая находится на рассмотрении Фармакопейного комитета РФ.

ВЫВОДЫ.

1. Изучены физико-химические характеристики, определены показатели качества, сформулированы требования, разработаны научно-обоснованные методики стандартизации нового препарата «Преднизолон Альтфарм суппозитории ректальные 5 мг, 10 мг и 30 мг».
2. Разработаны методики подтверждения подлинности и определения количественного содержания действующего вещества и его родственных соединений методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и прямой УФ спектрофотометрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилин М.В., Умнова Э.Ф., Кудрин С.А. Количественное определение преднизолона в культуральной жидкости методом ВЭЖХ// Фармация.- 1991.- № 2.- С. 67.
2. Караташов В.С., Шоринев С.В., Арзамасцев А.П. Идентификация кортикостероидов методом спектроскопии ЯМР/ Н// Фармация.- 1991.- № 4.- С. 40.
3. Британская фармакопея 2001 г.
4. Европейская фармакопея 2000 г.

A NEW METHOD TO CREATE MEDICINE WITH PREDNIZOLON IN THE FORM OF RECTAL SUPPOSITORIES

R.A. Abramovich ¹, O. A. Vaganova ², T.A. Suvorova ², T. N. Samsonova ³

¹*Department of pharmaceutical technology, Medics' retraining faculty, RPFU, Miklukho-Maklaya str., 21/3, 117198, Moscow, Russia*

²*FSUE «State scientific center on antibiotics», 3a, Nagatinskaya str., 117105, Moscow, Russia*

³*«Altfarm» LTD, 3/1, Remizov str., 113186, Moscow, Russia*

This article is devoted to the new methods of standardization and quality assurance of new rectal forms prednisolone rectal candles. By a method of a very effective liquid chromatography and straight line UF spectrophotometry new techniques of the allocation from the basis, confirmation of true, and the quantitative contents of prednisolone and its related combinations.