



УДК 615.014.22:615.454.2:615.072

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ПРИ ХРАНЕНИИ КОМБИНИРОВАННЫХ СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОСТАТИТОВ

**Т.Г. ЯРНЫХ
Е.В. ТОЛОЧКО
В.Н. ЧУШЕНКО**

*Национальный фармацевтический
университет, г. Харьков*

e-mail: tolochko-ev@rambler.ru

В статье представлены основные показатели качества для ректальных суппозиториев под условным названием тревивит-прост. Приведены результаты исследований по изучению стабильности препарата при хранении. Исследование проводили в двух температурных режимах: при комнатной температуре и в холодном или прохладном месте. Препарат оценивали в соответствии с требованиями проекта методик контроля качества и Государственной Фармакопеи Украины.

Ключевые слова: технология лекарственных средств, суппозитории, стандартизация.

Проблема лечения хронического абактериального простатита состоит как в трудности своевременного диагностирования заболевания, так и в сложности выбора рациональной схемы лечения [8, 9].

В Украине, как и за рубежом, все большую популярность приобретают комбинированные препараты, в состав которых входят вещества синтетического и природного происхождения [7, 10]. Такое сочетание действующих веществ не только обеспечивает комплексное действие препарата, но и является экономически выгодным, поскольку общая стоимость курса лечения снижается.

Для лечения простатита в разных его формах, в том числе и хронических состояний, нами был разработан комплексный препарат тревивит-прост в форме ректальных суппозиториев. За счет сочетания веществ растительного и синтетического происхождения суппозитории обладают противовоспалительным, репаративным, диуретическим, анальгетическим действием, а также способствуют улучшению потенции и оказывают положительный эффект на всю мочеполовую систему в целом [4, 5, 6].

Одним из главных показателей качества лекарственного препарата является стабильность его физико-химических, фармакологических и потребительских свойств. Срок годности препарата зависит от множества факторов, при этом ухудшение любого из них в течение срока хранения свидетельствует о негативных процессах, происходящих в составе препарата.

Согласно требованиям Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) ректальные суппозитории контролируют по таким основным показателям качества, как внешний вид, идентификация, средняя масса, однородность массы, температура плавления, время полной деформации, микробиологическая чистота, количественное содержание действующих веществ [3].

На основании ранее проведенных исследований нами был разработан проект методик контроля качества (МКК) на препарат, с учетом всех вышеперечисленных требований.

Показатели качества и требования проекта МКК представлены в табл. 1.

Известно, что в состав экстракта коры осины сухого входят простые фенолы, фенологликозиды, производные бензойной кислоты, кумарины, гидроксикоричные кислоты, флавоноиды, катехины. На основании количественного содержания указанных классов соединений и их влияния на общий фармакологический эффект препарата идентификацию экстракта проводят по наличию гидроксикоричных кислот [1, 2].

Идентификацию гидроксикоричных кислот экстракта коры осины сухого в суппозиториях проводили методом тонкослойной хроматографии (ГФУ 1.2, 2.2.27) в системе растворителей: н-бутиловый спирт – уксусная кислота – вода (4:1:2).

Таблица 1

Показатели качества суппозиториев трецивит-прост

Показатель качества	Требования проекта МКК
Внешний вид	Суппозитории торпедовидной формы, темно-желтого цвета со слабым специфическим запахом
Идентификация: Цинка сульфат гептагидрат: - цинк - сульфаты Экстракт коры осины сухой: - гидроксикоричные кислоты	С раствором калия ферроцианида <i>P</i> образуется белый осадок С кислотой хлорогеноводородной разведенной <i>P</i> и раствором бария хлорида <i>P</i> образуется белый осадок <i>ТСХ</i> Должны быть зоны на уровне зон растворов сравнения. Допускается наличие других зон
Однородность массы, г	3,00±0,15
pH	От 5,50 до 6,50
Время полной деформации, мин	Не более 30
Температура плавления, °С	Не более 37,0
Количественное содержание в одном суппозитории: - цинка сульфат гептагидрат, г - сумма гидроксикоричных кислот (в пересчете на кислоту хлорогеновую), г	От 0,090 до 0,110 От 0,034 до 0,046
Микробиологическая чистота	Общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов не более 10 ³ бактерий и не более 10 ² грибов в 1 г. Отсутствие бактерий рода <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г.

Испытуемый раствор готовили следующим образом: 2 суппозитория помещали в стакан, добавляли 10 мл воды *P*, подогретой до температуры (37,0±0,5)°С, перемешивали до распада и фильтровали в колбу вместимостью 25 мл.

Схема хроматограммы представлена на рис. 1.

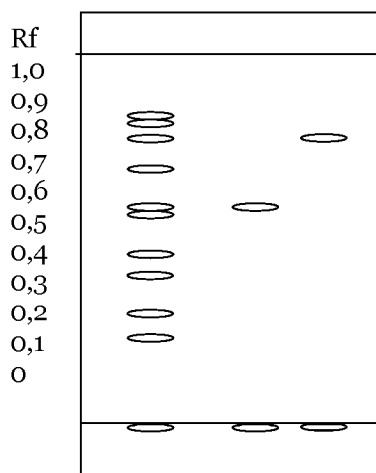


Рис. 1. Схема тонкослойной хроматографии, полученной при идентификации гидроксикоричных кислот экстракта коры осины в исследуемых суппозиториях:
1 – испытуемый раствор, 2 – хлорогеновая кислота, 3 – кофейная кислота

На хроматограмме препарата четко проявляются несколько флуоресцирующих зон голубого цвета, одна из которых расположена на уровне зоны хроматограммы сравнения с Rf около 0,62 (хлорогеновая кислота), а вторая – на уровне зоны с Rf около 0,81 (кофейная кислота).

Для проведения количественного определения действующих веществ в суппозиториях испытуемый раствор готовили следующим образом: точную навеску суппозиторной массы помещали в колбу со шлифом объемом 100 мл, добавляли 50 мл воды Р, подогретой до температуры $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$, и выдерживали при постоянной температуре в течение 15 мин. Полученное извлечение количественно переносили в мерную колбу объемом 100 мл. Экстракцию проводили еще двумя порциями по 25 мл воды Р, подогретой до температуры $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$, и выдерживали при постоянной температуре в течение 5 мин. Полученные извлечения добавляли к первой порции и доводили объем раствора до метки (раствор А).

Отбирали аликвот раствора А и в нем определяли количественное содержание цинка сульфата методом комплексонометрического титрования, ГФУ 1.0, 2.5.11. Содержание цинка сульфата гептагидрата в одном суппозитории должно находиться в пределах от 0,090 до 0,110 г.

Для количественного определения содержания суммы гидроксикоричных кислот в аликвоте раствора А нами был выбран метод абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области, ГФУ 1.2, 2.2.25. Спектр поглощения испытуемого раствора имеет максимум при длине 314 нм, что наиболее близко к спектру хлорогеновой кислоты, поэтому именно эта гидроксикоричная кислота была нами выбрана как доминирующая в сумме, на нее же делали перерасчет. Спектр поглощения исследуемого раствора представлен на рис. 2.

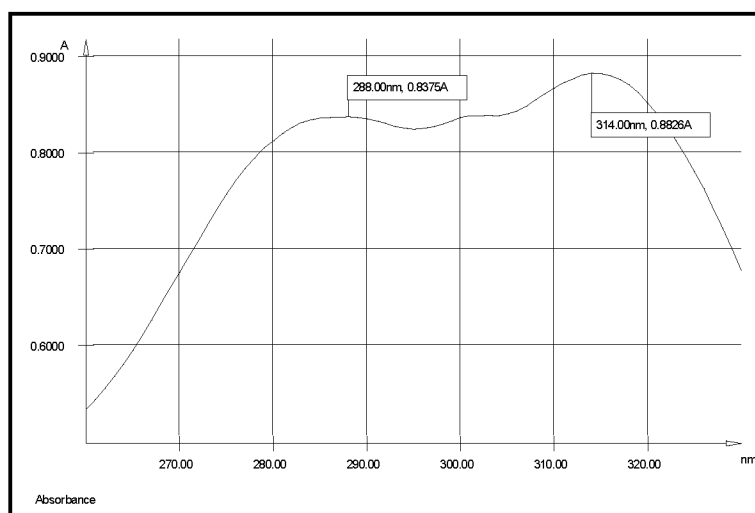


Рис. 2. УФ-спектр раствора А

Содержание суммы гидроксикоричных кислот в одном суппозитории, в пересчете на хлорогеновую кислоту (удельный показатель поглощения хлорогеновой кислоты – 531), должно находиться в пределах от 0,034 до 0,046 г.

С целью изучения стабильности суппозитория тревивит-прост в процессе хранения и для установления срока годности нами были приготовлены и заложены на хранение серии препарата.

Приготовленные суппозитории хранили при двух температурных режимах:

при температуре $(15,0-25,0)^\circ\text{C}$ – комнатная температура;

при температуре $(8,0-15,0)^\circ\text{C}$ – холодное или прохладное место.

Исследования на соответствие препарата требованиям проекта МКК проводили каждые 6 месяцев на протяжении 27 месяцев. Результаты анализа суппозитория, заложенных на хранение, представлены в табл. 2.

Согласно полученным данным суппозитории тревивит-прост, заложенные на хранение в холодном или прохладном месте, соответствуют требованиям МКК по всем показателям качества в течении 27 месяцев, тогда как при хранении в условиях комнатной температуры стабильность препарата сохраняется в течение 12 месяцев (после



Литература

1. Бородіна, Н.В. Кількісне визначення фенольних сполук *Populus tremula* L. / Н.В. Бородіна, В.М. Ковальов // Фармаком. – 2004. – № 1. – С. 75-78.
2. Біологічно активні речовини роду *Populus* L. (огляд) / Н.В. Бородіна, В.М. Ковальов, С.В. Ковальов, А.М. Рудник // Фармаком. – 2006. – № 1/2. – С.110-119.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
4. Пат. 64802 Україна. А61К9/02, А61К36/76, А61К31/355, А61К33/30, А61Р13/08. Фармацевтична композиція у формі ректальних супозиторіїв для лікування простатиту / Ярних Т.Г., Толочко К.В., Чушенко В.М., Малоштан Л.М., Гладченко О.М., Манжура О.І.; заявл. 09.03.2011; опубл. 25.11.2011, Бюл. № 22.
5. Толочко, К.В. Вивчення специфічної активності комбінованих супозиторіїв для лікування простатиту / К.В. Толочко, Т.Г. Ярних // Український вісник психоневрології. – 2011. – Т. 19, № 2 (67). – С. 201-202.
6. Ярних, Т.Г. Доклінічне дослідження простатопротекторної активності комбінованих супозиторіїв під умовною назвою «Трезивіт-прост» на моделі скипидарного простатиту / Т.Г. Ярних, К.В.Толочко, О.М. Гладченко, О.І. Манжура // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 48-50.
7. Deng, C. Clinical study of zinc for treatment of chronic prostatitis / C. Deng, B. Zheng, S. She // Zhonghua Nan Ke Xue. – 2004. – Vol. 10, №. 5. – P. 368-370.
8. Ramakrishnan, K. Prostatitis: acute and chronic / K. Ramakrishnan, R.C. Salinas // Prim. Care Clin. Office Pract. – 2010. – Vol. 37, Is. 3. – P. 547-563.
9. Sharp, V.J. Prostatitis: Diagnosis and treatment / V.J. Sharp, E.B. Takacs, C.R. Powell // Amer. Family Physician. – 2010. – Vol. 82, Is. 4. – P. 397-406.
10. Shoskes, D.A. Phytotherapy in chronic prostatitis / D.A. Shoskes // Urology. – 2002. – Vol. 60, Is. 6. – P. 36-39.

RESEARCH OF STABILITY OF COMBINED SUPPOSITORIES FOR PROSTATITIS TREATMENT DURING STORAGE

T.G. YARNYCH
K.V. TOLOCHKO
V.M. CHUSHENKO

*National University of
Pharmacy, Kharkiv*

e-mail: tolochko-ev@rambler.ru

Main quality factors for rectal suppositories under conditional name trezivit-prost are represented in the article. Research results of medicine's stability study during the term of storage are given. Study was conducted under 2 temperature regimes: in conditions of room temperature and in conditions of cold or cool place. Medicine's quality was controlled in accordance to methods of quality control project and requirements of State Pharmacopoeia of the Ukraine.

Key words: technology of medicines, suppositories, standardization.