

СТАНДАРТИЗАЦИЯ НОВОЙ ДЕТСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИИ – ГРАНУЛ С ЛОРАТАДИНОМ

Е.Т. Жилякова
О.О. Новиков
М.Ю.Новикова
Н.Н. Сабельникова
П.А.Мясникова
О.С. Богачева

*Белгородский государственный
университет*

e-mail: Pisarev@bsu.edu.ru

В статье изложены результаты проведенного исследования оценки качества разработанной детской лекарственной формы для лечения аллергии – гранул с лоратадином по содержанию лекарственного вещества. Идентификацию лоратадина в гранулах подтверждали при помощи масс-спектрометрического метода анализа. Количественное содержание лоратадина в гранулах определяли методом прямой УФ-спектрофотометрии. Установлено, что концентрация действующего вещества в гранулах находится в пределах $0,218 \pm 0,02\%$.

Ключевые слова: аллергия, гранулы, лоратадин, масс-спектрометрия, УФ-спектрофотометрия.

Проблема аллергии сегодня – одна из важнейших для медицины. По данным ВОЗ, аллергические проявления встречаются у 20% населения мира [1].

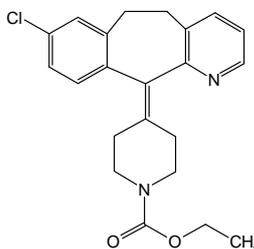
По мнению исследователей (Чукина М.В., 2006; Погорельская С.А., 2007; Казначеева Л.Ф., 2009), несмотря на то, что аллергические болезни известны человеку более двух с половиной тысяч лет, в современном мире проблемы, связанные с вопросами диагностики, терапии и профилактики аллергопатологий, остаются весьма актуальными [2].

Цель настоящего исследования заключается в разработке состава и стандартизации детской лекарственной формы антигистаминного действия.

Для реализации поставленной цели необходимо осуществить следующие задачи:

1. Разработать состав и технологию получения детской лекарственной формы (ДЛФ) антигистаминного действия.
2. Провести стандартизацию и установить нормы качества полученной лекарственной формы

В качестве действующего вещества нами был выбран лоратадин – блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов (длительного действия), который подавляет высвобождение гистамина и лейкотриена C_4 из тучных клеток. Лоратадин предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает противоаллергическим противозудным, противоэкссудативным действием, уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей, снимает спазмы гладкой мускулатуры. Противоаллергический эффект развивается через 30 мин, достигает максимума через 8-12 ч и длится 24 ч. Лоратадин не влияет на ЦНС и не вызывает привыкания (т.к. не проникает через ГЭБ). Молекулярная масса – 382,88 г/моль.



Для разработки норм качества лекарственной формы необходимо знать физико-химические константы субстанции, согласно которых будут разрабатываться методы стандартизации готового продукта.

По физическим свойствам субстанция лоратадина представляла собой белый кристаллический порошок практически нерастворимый в воде, легко растворимый в спирте этиловом и 0,1 н растворе кислоты хлористоводородной.

Ультрафиолетовый спектр субстанции лоратадина регистрировали на спектрофотометре СФ-56. Для этого точную навеску субстанции массой 0,1 г помещали в мерную колбу на 100 мл, растворяли в небольшом объеме спирта этилового 96%-ного и доводили растворителем до метки (раствор А). Из полученного раствора А микропипеткой отбирали аликвоту объемом 0,3 мл, помещали в мерную колбу на 25 мл и доводили тем же растворителем до метки (раствор Б). Полученный раствор фотометрировали в диапазоне 220-300 нм. В качестве раствора сравнения эталона сравнения использовали спирт этиловый 96%-ный. Полученный УФ-спектр субстанции лоратадина представлен на рис. 1.

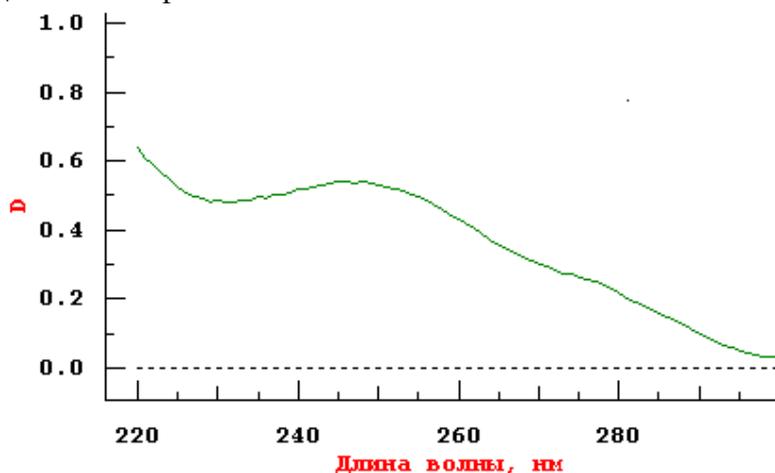


Рис. 1. УФ-спектр субстанции лоратадина

Используя масс-спектрометр «Autoflex II» «MALDI TOF/TOF» фирмы Bruker Daltonics, мы получили масс-спектр лоратадина. Пробу наносили на мишень «MTP 384 target plate matt steel T F», высушивали и сверху наносили каплю матрицы. В качестве матрицы использовали α -цианокоричную кислоту, регистрацию спектров вели с помощью программы «Flex Control», обработку данных осуществляли в программе «Flex Analis». В результате получен спектр, на котором наблюдается наиболее интенсивный пик иона с зарядом $m/z = 383,306$, соответствующий пику лоратадина, и менее интенсивный пик иона $m/z = 405,254$, отвечающий пику его натриевой формы (рис. 2).

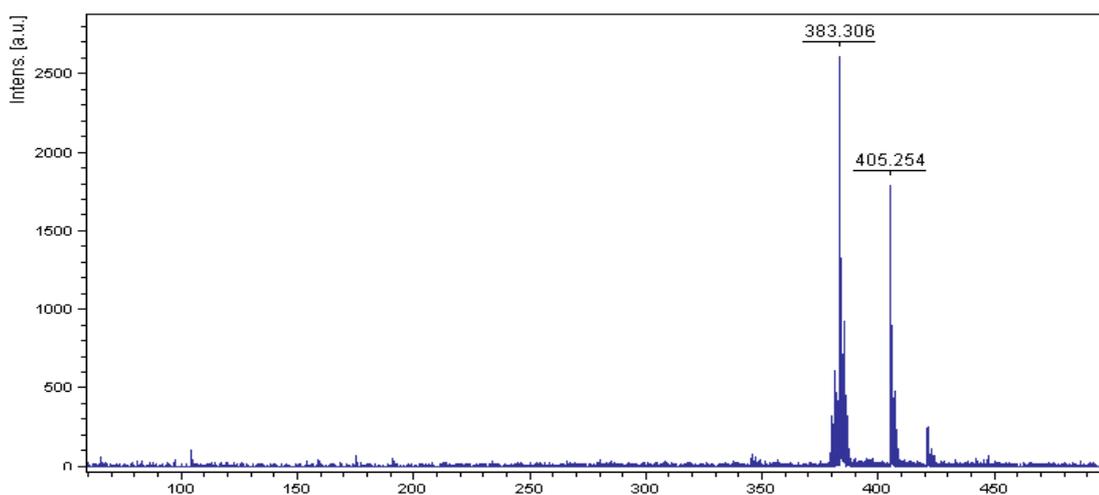


Рис. 2 Масс-спектр лоратадина

Для создания лекарственной формы практически во всех случаях необходимо применение того или иного вспомогательного вещества.

В качестве вспомогательных веществ при изготовлении гранул нами были выбраны фруктоза, сахароза, натрий – карбоксиметилцеллюлоза (Na – КМЦ) и натуральный колорант.

В качестве натурального колоранта выбраны антоцианы рябины как наиболее перспективная и безопасная группа природных пигментов. Антоцианы – это растительные пигменты – флавилий-катионы, близкие по структуре к флавоноидам,

придающие красную, коричневую, оранжевую, фиолетовую или синюю окраску тканям растений, цветам, плодам. Антоцианы разрешены в качестве пищевых добавок (Е 163). Технология получения колоранта будет изложена в следующих публикациях.

При разработке состава модельных смесей было сформировано три состава с различным содержанием вспомогательных веществ и концентрацией лоратадина 0,25. Состав модельных смесей в данной работе не раскрывается, так как является оригинальной разработкой авторов.

По внешнему виду гранулы с лоратадином представляли собой крупинки одинакового размера, равномерно окрашенные в розовый цвет, приятного вкуса и запаха.

Таким образом, после изучения технологических характеристик трех составов модельных смесей нами был выбран состав №1, который показал наилучшие результаты по технологическим параметрам в исследовании по сравнению с другими, и, следовательно его мы подвергали дальнейшему определению идентификации и количественного содержания основного действующего вещества.

Качественный анализ на наличие лоратадина в гранулах подтверждали при помощи масс-спектрометрического метода анализа на масс-спектрометре «Autoflex II» «MALDI TOF/TOF» фирмы Bruker Daltonics (рис. 3).

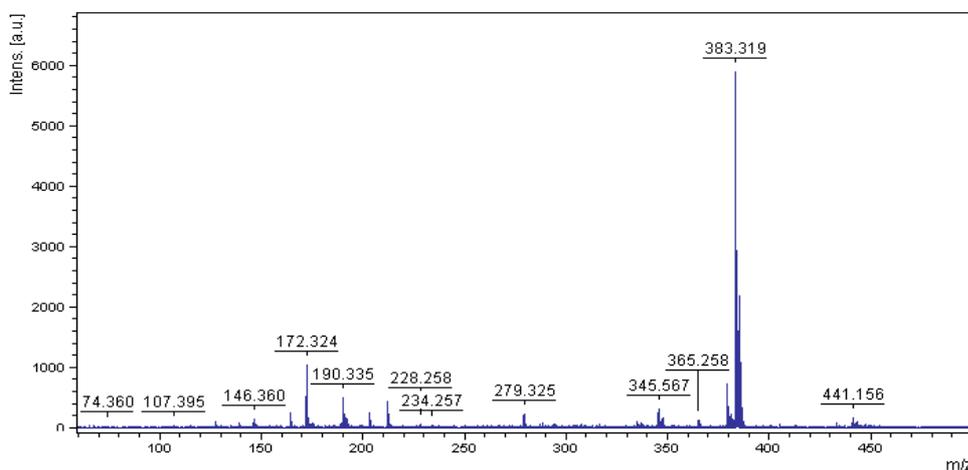


Рис. 3. Масс-спектр лоратадина в лекарственной форме

В результате получен спектр, на котором наблюдается наиболее интенсивный пик иона с зарядом $m/z = 383,319$, соответствующий пику лоратадина.

Количественное содержание лоратадина определяли УФ-спектрофотометрическим методом.

Методика проведения анализа заключалась в следующем.

Навеску гранул массой 1 г помещали в плоскодонную колбу и заливали 100 мл растворителя (96% этиловый спирт). Затем фильтровали полученный раствор в другую колбу на 100 мл и доводили тем же растворителем до метки. Далее отбирали аликвоту в количестве 5 мл в колбу на 25 мл и доводили также 96% этиловым спиртом до метки.

Используя спектрофотометр (СФ-56), определяли оптическую плотность в диапазоне длин волн 220–350 нм (рис. 4). В качестве эталона сравнения использовали 96% этиловый спирт.

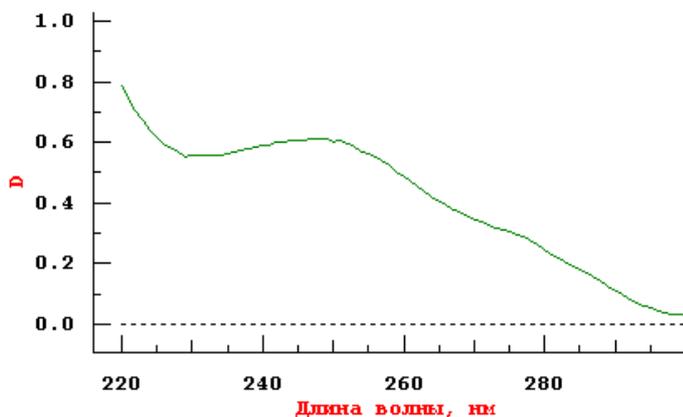


Рис. 4. УФ-спектр лоратадина в лекарственной форме

Далее рассчитывали концентрацию лоратадина в лекарственной форме по формуле 1:

$$x = \frac{A_x \times C_{ct} \times W}{A_{ct} \times m \times V} \times 100\% \quad (1),$$

где X – концентрация определяемого вещества, %; A_x – оптическая плотность определяемого вещества; C_{ct} – концентрация стандартного раствора, %; W – разведение; A_{ct} – оптическая плотность стандартного раствора; m – масса навески, г; V – объем аликвоты, мл.

Результаты количественного определения лоратадина в гранулах представлены в таблице.

Таблица

Результаты количественного определения концентрации лоратадина в гранулах

X (%)	$\bar{X} - X_i$	$(\bar{X} - X_i)^2$	Метрологические характеристики
0,205	0,013	0,000169	$\bar{X} = 0,218$ $\sum (\bar{X} - X)^2 = 0,000341$ $S_x = \sqrt{\frac{\sum (\bar{X} - X_i)^2}{n(n-1)}} = 0,00753$ $\Delta X = S_x \cdot t_x = 0,019$ $\varepsilon = 0,02\%$
0,216	0,002	0,000004	
0,222	-0,004	0,000016	
0,216	0,002	0,000004	
0,230	-0,012	0,000144	
0,216	0,002	0,000004	
$\bar{X} = 0,218$		$\sum (\bar{X} - X)^2 = 0,000341$	

Данные таблицы показывают, что содержание лоратадина в гранулах находится в пределах $0,218 \pm 0,02\%$.

Таким образом, в ходе исследований проведена оценка качества полученной лекарственной формы по содержанию лекарственного вещества. Идентификацию лоратадина в гранулах подтверждали при помощи масс-спектрометрического метода анализа на масс-спектрометре «Autoflex II» «MALDI TOF/TOF» фирмы Bruker Daltonics. В результате получен спектр, на котором наблюдается наиболее интенсивный пик йона с зарядом $m/z = 383,319$, соответствующий пику лоратадина. Количественное содержание лоратадина в гранулах определяли методом прямой УФ-спектрофотометрии. Используя спектрофотометр (СФ 56) определяли оптическую плотность в диапазоне длин волн 220–350 нм и установили, что концентрация действующего вещества в гранулах находится в пределах $0,218 \pm 0,02\%$.

Литература

1. Астафьева, Н.Г. Аллергология / Н.Г. Астафьева. – М.: Изд-во ПолиМедиаПресс, 2008. – С. 13-19.
2. Балаболкин, И.И. Поллинозы у детей / И.И. Балаболкин. – М.: Кронпресс, 2001. –272 с.

STANDARDIZATION OF NEW PEDIATRIC DOSAGE FORMS FOR THE TREATMENT OF ALLERGY – GRANULES WITH LORATADINE

E.T.Zhilyakova
O.O.Novikov
M.Yu.Novikova
N.N.Sabelnikova
P.A.Myasnikova
O.S.Bogacheva

Belgorod State University
e-mail: Pisarev@bsu.edu.ru

The article presents the results of evaluation of the quality of child developed a formulation for treatment of allergies – pellets on the content of loratadine drug. Identification of loratadine in the granules was confirmed by mass – spectrometric method of analysis. The quantitative content of loratadine in the granules was determined by direct UV – spectrophotometry. Found that the concentration of active ingredient in the granules is within 0.218 0,02%.

Key words: allergy, granules, loratadine, mass spectrometry, UV-spectrophotometry.