

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Ё.С. Кариева

ВВЕДЕНИЕ

ИЗУЧЕНИЕ МАЗИ МЕЛОКСИКАМА

Ташкентский фармацевтический институт

Мелоксикам – нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) последнего поколения, относится к селективным ингибиторам ЦОГ-2. В настоящее время находит широкое клиническое применение благодаря лучшему профилю безопасности, в отличие от традиционных НПВС. В предыдущих работах были проведены исследования по разработке технологии и изучению реологических параметров мазевой лекарственной формы мелоксикама.

Данное сообщение посвящено дальнейшему изучению разработанной мази с целью ее внедрения в клиническую практику. Проведено определение количественного содержания действующего вещества в разработанной мази методом высокоэффективной жидкостной хроматографии; статистическая обработка полученных результатов подтверждает специфичность и чувствительность использованной методики.

Биодоступность анализируемой мази изучена методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану (по Л. Крувчинскому). При этом высвобождение действующего вещества за 9 часов составило 56,4%.

Стабильность разработанной мазевой лекарственной формы мелоксикама определяли методами естественного хранения и «ускоренного старения» при температуре 30⁰С. Результаты определения регламентируемых качественных и количественных характеристик подтвердили их неизменность в течение 1,5 лет.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, мовалис, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, биодоступность, стабильность.

Мелоксикам – селективный ингибитор ЦОГ-2, что подтверждено исследованиями *in vitro* и *in vivo*. Данные более чем 230 клинических исследований во всем мире у больных ревматоидным артритом, остеоартрозом свидетельствуют, что по эффективности данное лекарственное средство (ЛС) не уступает другим, ставшим уже традиционными, нестероидным противовоспалительным ЛС, при этом наблюдался меньший процент возникновения побочных реакций [1-4].

В настоящее время разработаны и внедрены в производство таблетированная, суппозиториальная и инъекционная лекарственные формы мелоксикама. Нами были проведены исследования по подбору состава, разработке технологии и изучению структурно-механических характеристик мази мелоксикама [5].

Целью очередных исследований явилось дальнейшее изучение разработанной мази с целью ее внедрения в клиническую практику.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Действующим веществом разработанной мазевой лекарственной формы явился мелоксикам, а в качестве вспомогательных веществ использовали диметилсульфоксид и эмульсионную основу вода/вазелин.

Определение количественного содержания мелоксикама в разработанной мази: исследования проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. При этом использовали следующую методику: 0,75 г (точная навеска) мази мелоксикама помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл метанола, 2 мл 0,2 моль/л раствора натрия гидроксида и растворяли в ультразвуковой ванне в течение 10 мин, доводили объём раствора водой до метки, перемешивали и фильтровали через фильтр «Синяя лента», отбрасывая первые 10-15 мл фильтрата.

4 мл полученного фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, довели объём раствора смесью метанол/вода (1:1) до метки, перемешивали и фильтровали через фильтр типа «Миллипор» с величиной пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 10-15 мл фильтрата (0,015 мг/мл).

Попеременно хроматографировали по 10 мкл испытуемого раствора и раствора рабочего стандартного образца (PCO) мелоксикама на высокоэффективном жидкостном хроматографе с УФ-детектором

на колонке Thermo Hypersil-Keystone размером 150 x 4,6 мм, заполненной сорбентом Hypersil ODS C-18 с размером частиц 5,0 мкм, получая по 5 хроматограмм для каждого из растворов, в следующих условиях:

- подвижная фаза – смесь метанол / 0,1% раствор ацетата аммония с рН 9,1 в соотношении 42:58, соответственно, дегазированная любым удобным способом;
- скорость потока – 1 мл/мин;
- детектирование – 362 нм;
- температура колонки – комнатная.

Содержание мелоксикама (X, мг) в 1 г мази вычисляли по формуле:

$$X = \frac{S_1 * a_{ст} * 1 * 100 * 50 * P * 1000}{S_0 * a_{исп} * 100 * 50 * 4 * 100} = \frac{S_1 * a_{ст} * P * 10}{S_0 * a_{исп} * 4} \quad (1),$$

где S_0 – среднее значение площадей пиков PCO мелоксикама, вычисленное из хроматограмм стандартного раствора;

S_1 – среднее значение площадей пиков, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;

$a_{ст}$ – навеска PCO мелоксикама, в мг;

$a_{исп}$ – навеска мази мелоксикама, в мг;

P – фактическое содержание мелоксикама в стандартном образце, в %.

Содержание мелоксикама в 1 г мази должно быть от 22,5 до 27,5 мг.

Результаты считаются достоверными, если выполняются следующие требования:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику на хроматограммах раствора PCO мелоксикама, должна быть не менее 2000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади основного пика, на хроматограммах раствора PCO мелоксикама должно быть не более 2%.

Приготовление раствора PCO мелоксикама. Около 0,075 г (точная навеска) PCO мелоксикама (Бр. Ф. 2000) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл метанола, 2 мл 0,2 моль/л раствора натрия гидроксида и растворяли в ультразвуковой ванне в течение 10 мин. Доводили раствор водой до метки и перемешивали.

1 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 50

мл, довели объём раствора смесью метанол/вода (1:1) до метки и перемешивали (0,015 мг/мл).

Биофармацевтическая оценка разработанной мази мелоксикама по кинетике высвобождения действующего вещества была проведена методом равновесного диализа по Л. Кривчинскому [6].

В качестве полупроницаемой мембраны использовали целлофан толщиной 50 мкм. Диализной средой в объёме 50 мл служил фосфатный буферный раствор с рН 7,5. Исследования проводили в условиях термостатирования $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Навеску мазей (0,5г) с помощью шпателя наносили равномерным слоем на поверхность выбранной мембраны, которую далее закрепляли неподвижно на конце диализной трубки. В химический стакан, содержащий соответствующую среду, укрепляли диализную трубку, погружая её на 2 мм в среду. Через каждые 1, 3, 5, 7 и 9 часов производили отбор проб, после каждого отбора объём диализной среды восполняли. Количество мелоксикама, пере-

шедшее в диализат, определяли вышеприведенным методом.

Изучение стабильности разработанной мази проводили в естественных условиях, а также методом «ускоренного старения» при температуре 30⁰С. При этом образцы анализируемой мази хранили в тубах алюминиевых для медицинских мазей по ТУ У 28.7-25463020-006-2003 с бусонами и в банках БМС по ТSh 64-17490735-01:2001 с крышками натягиваемыми по ОСТ 64-2-87-81.

Критериями качества лекарственных форм (ЛФ) служили следующие пока-

затели: органолептические свойства, однородность, значение рН водных растворов, устойчивость при термостатировании (40±2⁰С) в течение 6-ти часов, стабильность при центрифугировании 1500 об/мин в течение 5-ти мин и количественное содержание действующих веществ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты количественного определения мелоксикама в анализируемой мази и их метрологическая характеристика приведены в таблице.

Таблица – Результаты количественного определения мелоксикама в мази

Навеска, г	Найденное количество мелоксикама		Метрологические характеристики
	г	%	
1	2	3	4
0,7496	0,02409	96,36	$X_{cp}=97,80$ $f=4$ $T(95\%,4)=2,78$ $S^2=2,77$ $S=1,66$ $S_x=0,74$ $e_{cp}=2,11 \%$
0,7516	0,02443	97,72	
0,7490	0,02447	97,88	
0,7481	0,02513	100,52	
0,7513	0,02414	96,54	

Как видно из приведенных данных, средняя ошибка эксперимента составляет 2,11%, что подтверждают специфичность, точность и чувствительность использованной методики, а также соответствие разра-

ботанной мази предъявляемым требованиям к данному показателю. Кинетика высвобождения мелоксикама из мази наглядно отражена на рисунке 1.

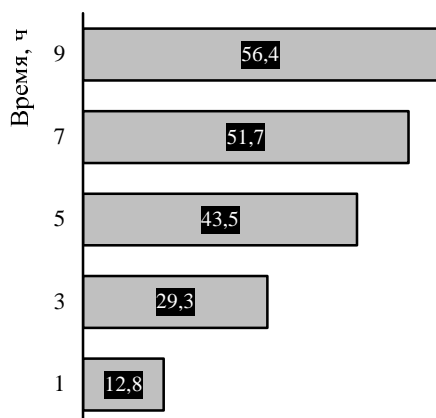


Рисунок 1 - Степень высвобождения действующего вещества из мази мелоксикама

Согласно полученным результатам, степень высвобождения мелоксикама из анализируемой мази за период времени от 1 до 9-ти часов составила, соответственно, от 12,8 до 56,4%. Результаты исследований

по изучению стабильности разработанной мази свидетельствуют о том, что при использовании обоих методов хранения и вышеуказанных контейнеров анализируемая ЛФ сохраняла постоянство качествен-

ных и количественных показателей в течение 1,5 лет (срок наблюдения).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Модифицирована методика количественного определения мелоксикама для изучаемой мази ЛФ. Доказана специфичность, точность и чувствительность использованной методики.

2. Биофармацевтические исследования мази проведены методом равновесного диализа по Л. Крувчинскому: при этом за 9 часов проведения эксперимента в диализат перешло 56,4% мелоксикама.

3. Изучение стабильности анализируемой мази мелоксикама свидетельствует о постоянстве качественных и количественных характеристик в течение 1,5 лет (срок наблюдения).

SUMMARY

E.S. Karieva

STUDY OF MELOXICAM OINTMENT

Meloxicam (movalis) is a nonsteroidal anti-inflammatory drug of the last generation that belongs to selective inhibitors of COX-2. At present it has a wide clinical employment owing to its better safety unlike traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The investigations on development of technology and study of rheological characteristics of meloxicam ointment had been carried out in the previous publications.

The present report is dedicated to ongoing study of the developed ointment to be inculcated in practice of medicine. Assay for active substance in the elaborated ointment was performed by HPLC. Statistical processing of the achieved results confirmed specificity and sensitivity of applied technique.

Bioavailability of the tested ointment has been studied by equilibrium dialysis through a semi-permeable membrane (after Krowczynski). In this case, release of the active substance came to 56,4% 9 hours later.

Stability of the elaborated meloxicam ointment was determined by natural storage and accelerated testing at 30°C. The results of qualitative and quantitative determination

confirmed them to remain unchanged for 1,5 years.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, movalis, HPLC, equilibrium dialysis, stability.

ЛИТЕРАТУРА

1. Efficacy and tolerability of Meloxicam: nonsteroidal anti-inflammatory drugs – selective inhibitor of a cyclooxygenase-2 / Del Tacca M [et al.]. – C. Clin. drug invest. – 2002. – № 22 (12). – P. 799-818.
2. Насонов, Е.Л. Специфические ингибиторы ЦОГ-2: решенные и нерешенные проблемы. Клини. фармакология и терапия / Е.Л. Насонов. – 2000. – № 1. – С. 57-64.
3. Насонов, Е.Л. Перспективы применения неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (на примере кетопрофена) и селективных ингибиторов ЦОГ-2 в клинической практике / Е.Л. Насонов, Н.В. Чичасова, Е.И. Шмидт // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 22. – С. 1014-1017.
4. Насонова, В.А. Новые данные о клинической эффективности и переносимости мелоксикама (мовалиса) // Терапевтический архив / В.А. Насонова. – 1999. – № 11. – С. 45-48.
5. Кариева, Ё.С. Изучение реологических свойств мази мелоксикама / Ё.С. Кариева, Х.М. Юнусова // Фармацевтический вестник Узбекистана. – 2009. – № 3. – С. 17-19.
6. Krowczynski, L.S. // Farm. Pol. – 1984. – Vol. 40, №1. – P.21-26.

Адрес для корреспонденции:

100015, Республика Узбекистан,
г. Ташкент, Мирабадский р-н,
ул. Айбека, 45,
Ташкентский фармацевтический институт,
кафедра технологии лекарственных форм,
yokut karieva <yosk@mail.ru>

Кариева Е.С.

Поступила 12.10.2009 г.
