

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРОКОВ ГОДНОСТИ НОВОГО БАВ, ПРОЯВЛЯЮЩЕГО ГИПОТЕНЗИВНУЮ АКТИВНОСТЬ

Н.В. Дозморова, Е.А. Непогодина,
Л.А. Чекрышкина

Кафедра фармацевтической химии ФДПО и ФЗО
Пермская государственная фармацевтическая академия
ул. Полевая, 2, Пермь, Россия, 614081

В рамках доклинического исследования нового биологически активного вещества (БАВ) — N-2-(2'-метилфенокси)-этилморфолина гидрохлорида, проявившее высокую гипотензивную активность, установлены сроки годности методом «ускоренного испытания стабильности» и рассчитан температурный режим для хранения.

Ключевые слова: срок годности, метод «ускоренного испытания стабильности», температурный режим.

На качество лекарственных веществ с течением времени могут влиять различные факторы окружающей среды: температура, освещение, влажность и др. Для изучения их стабильности в настоящее время используются различные методы: стресс-испытания, ускоренные испытания стабильности и долгосрочные исследования [4]. На основе полученных данных устанавливают сроки годности и условия хранения субстанций лекарственных веществ [1].

В ранее опубликованных работах [5] показана высокая гипотензивная активность нового БАВ (N-2-(2'-метилфенокси)-этилморфолина гидрохлорид), его перспективность как потенциального лекарственного средства, в связи с чем на этапе доклинического изучения проведены исследования по разработке норм качества. В рамках этой работы необходимо также определить сроки годности нового БАВ. При проведении этого исследования контролировались следующие показатели качества: описание, подлинность, температура плавления, посторонние примеси, количественное определение.

Описание: белый или почти белый мелкокристаллический порошок.

Подлинность: С пикриновой кислотой. К 0,01 г вещества прибавляют 1—3 капли насыщенного раствора пикриновой кислоты; образуются игольчатые кристаллы (микрорекристаллоскопический вариант, предел обнаружения 0,0125 мг).

С концентрированной серной кислотой. К 0,01 г вещества прибавляют 1 каплю кислоты серной концентрированной; появляется розовое окрашивание при стоянии переходящее в красное (предел обнаружения 0,036 мг).

Температура плавления: 196—201 °С.

Посторонние примеси: 0,01 г вещества растворяют в 1 мл 96% спирта этилового. 0,002 мл полученного раствора (100 мкг) наносят на линию старта пластинки Силуфол УФ-254. Пластинку с нанесенной пробой сушат на воздухе в течение 5 мин., затем помещают в камеру со смесью растворителей этилацетат — метанол — 25% раствор аммиака (17 : 6 : 5) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт растворителя дойдет до линии финиша пластинки, ее вынима-

ют из камеры, сушат на воздухе в течение 15 мин. и просматривают в УФ-свете при 254 нм, затем дополнительно обрабатывают парами йода.

Количественное определение: около 0,15 г (точная навеска) исследуемого вещества, предварительно высушенного до постоянной массы, растворяют в 1 мл муравьиной кислоты, прибавляют 10 мл уксусного ангидрида, 0,15 мл 0,1% раствора кристаллического фиолетового и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления ярко-желтого окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт. Содержание исследуемого БАВ в препарате должно быть не менее 99%.

С учетом выявленных нормативов изучалась стабильность субстанции N-2-(2'-метилфенокси)-этилморфолина гидрохлорида изотермическим методом «ускоренного старения».

Эксперимент проводили в соответствии с требованиями действующей инструкции И 42-2-82 [3] при температуре 60 °С. Термостатированию подвергали три образца субстанции нового БАВ, помещенных во флаконы из светозащитного стекла с навинчивающейся крышкой и прокладкой из пищевой резины (аналог предполагаемой заводской упаковки). Контроль качества испытуемых образцов проводили через промежутки времени, эквивалентные 6 мес. хранения при обычных условиях (11,5 сут.) по показателям, приведенным в таблице. Идентификацию, определение посторонних примесей и установление количественного содержания вещества в субстанции осуществляли по приведенным выше методикам.

Таблица

Установление сроков годности N-2-(2'-метилфенокси)-этилморфолина гидрохлорида

Серия	Описание	Подлинность		Температура плавления, °С <i>n</i> = 3	Посторонние примеси		Содержание, % <i>n</i> = 3
		с H ₂ SO ₄ конц.	с пикриновой кислотой		Rf БАВ <i>n</i> = 3	Rf прим. <i>n</i> = 3	
1	2	3	4	5	6	7	8
170909	+	+	+	196—197	0,74	0,15	99,56
031009	+	+	+	199—201	0,74	0,14	99,59
071009	+	+	+	198—200	0,76	0,15	99,89
0,5 года							
170909	+	+	+	196—197	0,74	0,14	99,66
031009	+	+	+	199—201	0,76	0,15	99,68
071009	+	+	+	198—200	0,75	0,14	99,91
1 год							
170909	+	+	+	196—197	0,75	0,15	99,71
031009	+	+	+	199—201	0,80	0,16	99,70
071009	+	+	+	198—200	0,77	0,15	99,92
1,5 года							
170909	+	+	+	196—197	0,75	0,15	99,80
031009	+	+	+	199—201	0,75	0,15	99,72
071009	+	+	+	198—200	0,76	0,15	99,93
2 года							
170909	+	+	+	196—197	0,75	0,15	99,83
031009	+	+	+	199—201	0,75	0,15	99,78
071009	+	+	+	198—200	0,76	0,15	99,94
2,5 года							
170909	+	+	+	196—197	0,75	0,16	99,89
031009	+	+	+	199—201	0,75	0,15	99,71
071009	+	+	+	198—200	0,76	0,15	99,96

Окончание

1	2	3	4	5	6	7	8
3 года							
170909	+	+	+	196—197	0,75	0,16	99,93
031009	+	+	+	199—201	0,75	0,15	99,89
071009	+	+	+	198—200	0,76	0,15	99,98
3,5 года							
170909	+	+	+	196—197	0,75	0,16	99,95
031009	+	+	+	199—201	0,75	0,16	99,94
071009	+	+	+	198—200	0,75	0,16	99,99
4 года							
170909	+	+	+	196—197	0,75	0,16	99,97
031009	+	+	+	199—201	0,75	0,16	99,96
071009	+	+	+	198—200	0,75	0,16	100,00
4,5 года							
170909	+	+	+	196—197	0,75	0,17	99,98
031009	+	+	+	199—201	0,74	0,16	99,99
071009	+	+	+	198—200	0,76	0,16	100,03
5 лет							
170909	+	+	+	196—197	0,75	0,17	100,01
031009	+	+	+	199—201	0,74	0,16	100,02
071009	+	+	+	198—200	0,76	0,16	100,13

Температура хранения, позволяющая обеспечить установленный срок годности, составляет:

$$t_{\text{ХР}} = t_{\text{Э}} + \frac{10}{\lg A} \cdot \lg \frac{C_{\text{Э}}}{C} = 60 + \frac{10}{\lg 2} \cdot \lg \frac{115}{2030} = 19 \text{ }^{\circ}\text{C}.$$

Максимально допустимая температура хранения равна:

$$t_{\text{МАКС.ДОП.}} = 20^{\circ} + \frac{10}{\lg A} \cdot \lg \frac{C}{3 \cdot 365} = 20 + \frac{10}{\lg 2} \cdot \lg \frac{2030}{3 \cdot 365} = 29 \text{ }^{\circ}\text{C}.$$

Таким образом, в результате проведенных методом «ускоренного испытания стабильности» экспериментов определен предварительный срок годности исследуемого вещества N-2-(2'-метилфенокси)-этилморфолина гидрохлорида — 5 лет при температуре от 19 °С до 29 °С.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Государственная фармакопея Российской Федерации: 12-е изд. / МЗ РФ. — Ч. 1. — М.: «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. — С. 488—492.
- [2] Отраслевой стандарт «Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности». ОСТ 42-2-72. Министерство здравоохранения СССР, Министерство медицинской промышленности, 1972 г.
- [3] Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре. И-42-2-82. Министерство здравоохранения СССР. Министерство медицинской промышленности. 1983 г.
- [4] Мешковский А.П. Испытания стабильности и установление сроков годности лекарственных препаратов // Фарматека. — 2000. — № 2. — С. 25—34.
- [5] Непогодина Е.А., Чекрышкина Л.А. Спектральные характеристики БАВ, производного арилоксиэтанамина // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина». — 2000. — № 7. — С. 472—475.

**DETERMINATION APPLICATION TIME NEW BAS,
SHOWING ANTIHYPERTENSIVE ACTIVITY**

**N.V. Dozmorova, E.A. Nepogodina,
L.A. Chekryshkina**

Chair of pharmaceutical chemistry faculty of pharmaceutical chemistry
additional education and extra-mural education
Perm state pharmaceutical academy
Polevaya str., 2, Perm, Russia, 614081

Tests by method «speed test to stabilities» were installed with the aim of study of expiration date of new biologically active substance (BAS) — N-2 (2'-methylphenoxy)-ethylmorpholine hydrochloride, which are shown high antihypertensive activity. Calculating of optimal temperatures of keeping were obtained.

Key words: expiration date, method «speed test to stabilities», optimal temperatures.