



УДК 615.243.014.42:544.032:543.544.943.3

Стабильность противоязвенного средства, содержащего метилметионина сульфат, ранитидина гидрохлорид и метронидазол, определяемая методом тонкослойной хроматографии

Талдыкина А.А., Вергейчик Е.Н., Саушкина А.С.

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск

Поступила в редакцию 19.03.2009 г.

Аннотация

Методом хроматографии в тонком слое сорбента изучены условия разделения ингредиентов комбинированного лекарственного средства противоязвенного действия, содержащего ранитидина гидрохлорид, метронидазол и метилметионина сульфат (витамин U), и продуктов их деструкции с целью определения сроков годности. Установлено, что модельная смесь, содержащая метилметионина сульфат, ранитидина гидрохлорид и метронидазол, стабильна в течение 1,5 лет при хранении в темном сухом месте в хорошо закупоренных склянках темного стекла при температуре $(20\pm 2)^\circ\text{C}$.

Ключевые слова: стабильность, многокомпонентное противоязвенное средство, тонкослойная хроматография

The method chromatography in a thin layer of a sorbent investigates conditions of division of components of the combined medical product anti-ulcer the action containing ranitidine hydrochloride, metronidazole and methylmethionine sulfate (vitamin U), and their products destruction with the purpose of definition of working lives. It is established, that the modelling mix containing methylmethionine sulfate, ranitidine hydrochloride and metronidazole, it is stable within 1,5 years at storage in a dark dry place in well corked bottles of a dark glass at temperature $(20\pm 2)^\circ\text{C}$.

Key words: stability, multicomponent medicinal form anti-ulcer actions, thin layer chromatography

Введение

В последние годы наметилась тенденция создания комбинированных лекарственных средств противоязвенного действия, влияющих на различные звенья патологического процесса [1,2]. Их особенностью является объединение в одном составе лекарственных веществ с различными физико-химическими свойствами, что оказывает существенное влияние на стабильность лекарственного средства в целом.

Целью данного исследования явилось изучение стабильности комбинированного лекарственного средства противоязвенного действия, содержащего метилметионина сульфат (витамин U), ранитидина гидрохлорид и метронидазол методом хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ).

Материалы

Объектом исследования служили субстанции метилметионина сульфата, ранитидина гидрохлорида, метронидазола, соответствующие требованиям нормативной документации, и модельная смесь состава: метилметионина сульфата 0,07, ранитидина гидрохлорида 0,03, метронидазола 0,05.

Для исследования использовали хроматографические пластинки «Сорбфил» марки ПТСХ-П-А-УФ (ТУ 26-11-17-89).

Эксперимент

Для контроля появления продуктов разложения при хранении многокомпонентного противоязвенного лекарственного средства предварительно на модельных смесях были изучены условия хроматографирования, позволяющие четко разделять действующие вещества с тем, чтобы исключить наложение продуктов деструкции сопутствующих ингредиентов.

Для исследования готовили 0,02 % растворы стандартных образцов внутреннего стандарта (СОВС) метилметионина сульфата, метронидазола и ранитидина гидрохлорида в 50% спирте этиловом и раствор смеси всех трех лекарственных веществ в том же растворителе с концентрацией 0,02% каждого ингредиента. Полученные растворы наносили на линию старта хроматографической пластинки размером 8x12 см в 4 пятна соответственно по 20 мкл раствора смеси и растворов СОВС. После нанесения растворов пластинку высушивали в сушильном шкафу при 1050С в течение 5 минут и помещали в хроматографическую камеру, предварительно насыщенную соответствующей системой растворителей.

Изучение свойств действующих веществ позволило выбрать следующие системы растворителей в качестве подвижной фазы [3,4]:

Бутанол – уксусная кислота – вода (6:2:2);

Этилацетат – изопропанол – аммиак (25:15:5);

Хлороформ – этанол – диэтиламин (80:10:10).

После хроматографирования пластинку высушивали в вытяжном шкафу до удаления растворителей. Пятна на хроматограмме детектировали в иодной камере. Для каждого пятна рассчитывали значения R_f (табл. 1).

Таблица 1. Результаты хроматографирования действующих лекарственных веществ в модельных смесях (n = 6)

Система растворителей	Рассчитанные значения R_f лекарственных веществ		
	Витамин U	Ранитидина гидрохлорид	Метронидазол
1	0,64±0,01	0	0,15±0,01
2	-	0,73±0,01	0,12±0,01
3	0,08±0,01	0,10±0,01	0,57±0,01

Приведенные результаты свидетельствуют о наилучшем разделении от сопутствующих ингредиентов метилметионина сульфата (витамина U) в системе 1, ранитидина гидрохлорида – в системе 2, метронидазола – в системе 3. Это позволяет использовать указанные системы для изучения стабильности действующих веществ при совместном присутствии в смеси.

Для выявления продуктов деструкции метилметионина сульфата (витамина U), метронидазола и ранитидина гидрохлорида готовили 0,1% растворы указанных субстанций в 0,1 моль/л растворе хлористоводородной кислоты и нагревали на кипящей водяной бане в течение 2 часов. Полученные растворы разбавляли тем же раствором кислоты хлористоводородной до концентрации 0,02% действующего вещества. Наносили на пластинки для хроматографирования по 20 мкл растворов соответствующих СОВС и растворов СОВС, подвергнутых деструкции указанным выше способом. Хроматографирование и детектирование пятен исходных субстанций и продуктов деструкции проводили аналогично вышеуказанной схеме в системе 1 для метилметионина сульфата, системе 2 – для ранитидина гидрохлорида и системе 3 – для метронидазола.

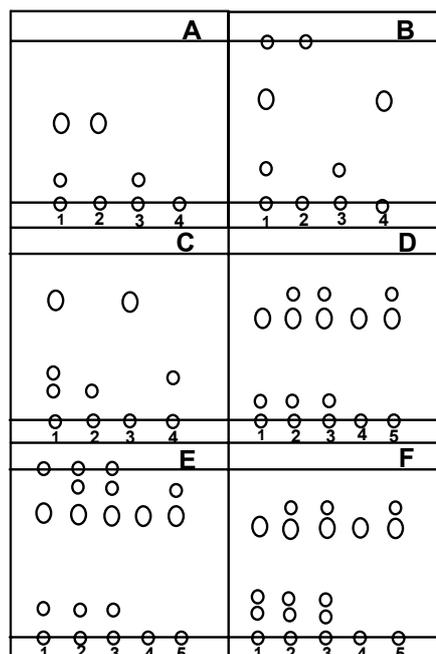


Рис. 1. Хроматограммы: А, D – в системе 1; В, Е – в системе 2; С, F – в системе 3; А, В, С: 1 - модельная смесь; 2 – метилметионина сульфат; 3 – метронидазол; 4 – ранитидина гидрохлорид; D 1 – модельная смесь (исходная); 2 – модельная смесь после хранения при 20⁰С в течение 2 лет; 3 – модельная смесь после хранения при 40⁰С в течение 6 месяцев; 4 – СОВС метилметионина гидрохлорида; 5 - СОВС метилметионина гидрохлорида после деструкции кипячением; Е 1 – модельная смесь (исходная); 2 – модельная смесь после хранения при 20⁰С в течение 2 лет; 3 – модельная смесь после хранения при 40⁰С в течение 6 месяцев; 4 – СОВС метронидазола; 5 - СОВС метронидазола после деструкции кипячением; F 1 – модельная смесь (исходная); 2 – модельная смесь после хранения при 20⁰С в течение 2 лет; 3 – модельная смесь после хранения при 40⁰С в течение 6 месяцев; 4 – СОВС ранитидина гидрохлорида; 5 - СОВС ранитидина гидрохлорида после деструкции кипячением.

Как следует из полученных результатов (рис. 1), в процессе деструкции метилметионина сульфата при нагревании появляется дополнительное пятно бледно-желтого цвета со значением Rf около 0,73; метронидазола - в виде пятна с Rf 0,70, для ранитидина гидрохлорида – пятна с Rf 0,86.

Для выявления продуктов деструкции в процессе хранения исследуемые образцы модельной смеси, содержащие метилметионина сульфат (витамин U),

ранитидина гидрохлорид и метронидазол, хранили в хорошо укупоренных склянках темного стекла в темном месте при температуре 20⁰С в течение двух лет и 40⁰С - в течение времени, соответствующего 6; 18 и 24 месяцам хранения. Через каждые 30 суток отбирали пробы образцов и методом тонкослойной хроматографии контролировали в них появление продуктов деструкции.

Навески отобранных образцов массой по 0,1 г взбалтывали соответственно для выделения метилметионина сульфата (витамина U) с 10 мл воды при нагревании до 50⁰С на водяной бане; метронидазола - 10 мл смеси ацетона и этанола (1:1); ранитидина гидрохлорида - 10 мл 0,1 моль/л раствора хлористоводородной кислоты. Полученные растворы фильтровали через бумажный складчатый фильтр и наносили на хроматографические пластинки размером 10x12 см в количестве 20 мкл. Параллельно наносили по 20 мкл 0,2% раствора соответствующего СОВС и раствора СОВС, подвергнутого деструкции при нагревании как указано выше. Пластинки подсушивали на воздухе до полного испарения растворителя и помещали в камеры для хроматографирования, насыщенные парами соответствующей системы. После разделения пластинки высушивали на воздухе в вытяжном шкафу до полного удаления растворителей и детектировали пятна в иодной камере.

Обсуждение результатов

Изучение хроматограмм (рис.) показало, что образцы модельной смеси, хранившиеся при температуре 20⁰С, не содержали продуктов деструкции в течение всего срока наблюдения. Образцы модельной смеси, хранившиеся при температуре 40⁰С, показали для некоторых лекарственных веществ наличие дополнительных пятен к концу срока хранения, соответствующего 18 месяцам хранения в естественных условиях (рис. 1). Так, для метилметионина сульфата (витамин U) появлялось дополнительное пятно бледно-желтого цвета со значением Rf около 0,73. В то же время метронидазол и ранитидина гидрохлорид оказались более устойчивыми к воздействию неблагоприятных факторов. При этом посторонние примеси обнаруживались после срока хранения, соответствующего 24 месяцам хранения при 20⁰С, для метронидазола в виде пятен с Rf 0,70 и для ранитидина гидрохлорида – с Rf 0,86 в образцах, хранившихся при 40⁰С в течение 6 месяцев.

Сравнение полученных результатов показало, что пятна посторонних примесей, выявленных для образцов модельной смеси противоязвенного лекарственного средства и СОВС метилметионина сульфата, ранитидина гидрохлорида и метронидазола после нагревания на водяной бане, имеют практически идентичные значения. Это свидетельствует об образовании одинаковых продуктов деструкции при нагревании и в процессе хранения при воздействии неблагоприятных факторов (температурного режима хранения).

Заключение

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования показывают стабильность модельной смеси, содержащей метилметионина сульфат (витамин U), ранитидина гидрохлорид и метронидазол, в течение 1,5 лет при хранении в темном месте в хорошо укупоренных склянках темного стекла при температуре не более 20⁰С.

Список литературы

1. Купянская, В.Н. Обоснование состава и разработка методов стандартизации лекарственной формы на основе облепихового масла: дис. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.02 / В.Н. Купянская – Пятигорск, 2004. -136 с.
2. Талдыкина, А.А. Разработка методики анализа пятикомпонентной лекарственной формы противоязвенного действия. / А.А.Талдыкина, Е.Н.Вергейчик. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 305 - 308.
3. Шаршунова, М. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии / М.Шаршунова, В.Шварц, Ч.Михалец. В 2-х т. – М.: Мир, 1980. – 736 с.
4. Кирхнер, Ю. Тонкослойная хроматография / Ю.Кирхнер. В 2-х т. – М.:Мир, 1981. – 1283 с.

Талдыкина Анна Анатольевна – преподаватель кафедры фармацевтической химии, Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

Вергейчик Евгений Николаевич – зав. кафедрой фармацевтической химии, Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск

Саушкина Анна Степановна – доцент кафедры фармацевтической химии, Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск

Taldykina Anna A. – teacher of the chair of pharmaceutical chemistry, Far Eastern state medical university, Khabarovsk

Vergejchik Evgeniy N. – chief of the chair of pharmaceutical chemistry, Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk

Saushkina Anna S. - associate professor of the chair of pharmaceutical chemistry, Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk