

УДК 547-38.05:[615.275.3.015.21]:244.032.1

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ СОЛИ АДЕМЕТИОНИНА С ХОНДРОИТИНСУЛЬФОКИСЛОТой

Морозов А.В.*Пятигорский медико-фармацевтический институт, Пятигорск, e-mail: andrewmorozov@mail.ru*

Проведено изучение стабильности соли адеметионина. В первой серии субстанцию соли адеметионина герметично закрывали во флаконах и хранили при температуре $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Вторую серию в герметично закрытых флаконах хранили в термостате при температуре $40 \pm 1^\circ\text{C}$. В каждой серии проводили количественное определение адеметионина с периодичностью в 60 дней – в первой серии и 30 дней – во второй. Количественное определение адеметионина проводили спектрофотометрическим методом. Содержание адеметионина рассчитывали по рабочему стандартному образцу, в качестве которого использовали субстанцию адеметионина. Изучение деструкции адеметионина во время хранения при 20 и 40°C показало, что адеметионин сохраняет показатели качества в первом случае в течение 12 месяцев, во втором – 6 месяцев. В качестве второго метода контроля стабильности был использован метод ТСХ. Хроматографировали в системе этанол:вода:уксусная кислота (65:34:1). После высушивания хроматограммы проявляли в УФ-свете. В образцах хранившихся 1 год при температуре 20°C и при температуре 40°C 6 месяцев, дополнительных пятен не появляется. Установлен оптимальный срок хранения соли – 1 год.

Ключевые слова: адеметионин, хондроитинсульфокислота, соль

STUDYING OF STABILITY OF SALT ADEMETHIONINE FROM THE CHONDROITINSULFONIC ACID

Morozov A.V.*Pyatigorsk physician – pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, e-mail: andrewmorozov@mail.ru*

Studying of stability of salt of ademethionine was carried out. In the first series a salt substance of ademethionine hermetically closed in bottles and stored at a temperature of $20 \pm 2^\circ\text{C}$. The second series in hermetically closed bottles stored in the thermostat at a temperature of $40 \pm 1^\circ\text{C}$. In each series quantitative definition of ademethionine with frequency in 60 days – in the first series and 30 days – to the second was carried out. Quantitative definition of ademethionine was carried out with UV- spectrophotometry method. The content of ademethionine counted with a help of WS of ademethionine. Destruction studying of ademethionine in a storage time at 20 and 40°C showed that ademethionine keeps quality indicators in the first case within 12 months, in the second – 6 months. As the second control method of stability the TLC method was used. The samples were chromatographed in system of ethanol: water: acetic acid (65:34:1). After drying chromatograms were showed in UV-light. In samples stored 1 year at a temperature of 20°C and at a temperature of 40°C of 6 months additional spots wasn't appear. The optimum period of storage of salt – is established, it is 1 year.

Keywords: ademethionine, chondroitinsulfonic acid, salt

Адеметионин в настоящее время является одним из наиболее эффективных гепатопротекторных лекарственных средств. Он проявляет также антидепрессивное, детоксицирующее, регенирирующее, нейропротективное действие [1]. Кроме того, эмпирическое применение адеметионина при остеоартритах сопровождается уменьшением болевого синдрома и стимуляцией синтеза протеингликанов и частичной регенерацией хрящевой ткани [2].

Однако недостатком адеметионина является его низкая стабильность и недостаточная хондропротекторная активность. В зарубежной литературе описано совместное назначение адеметионина и хондроитина [3, 4, 5]. Нами изучена соль адеметионина с хондроитином, которая позволит в значительной степени повысить хондропротекторную активность нового препарата. В первой серии субстанцию соли адеметионина с хондроитином герметично закрывали во флаконах и хранили при температуре $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Вторую серию в герметично закрытых флаконах хранили в термостате при

температуре $40 \pm 1^\circ\text{C}$. В каждой серии проводили количественное определение адеметионина с периодичностью в 60 дней – в первой серии и 30 дней – во второй.

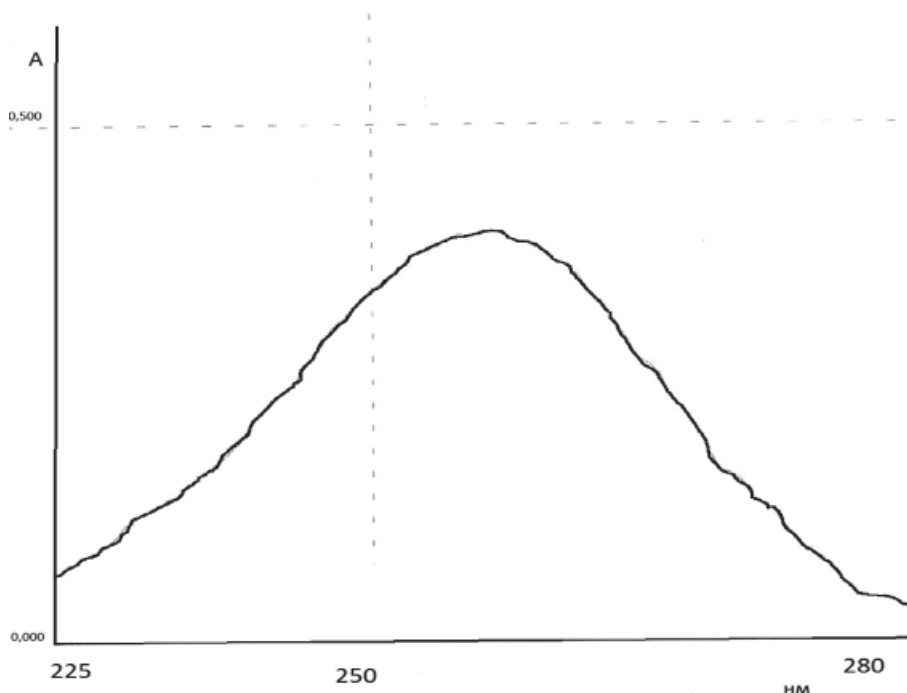
Количественное определение адеметионина проводили спектрофотометрическим методом. Спектр поглощения адеметионина в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной приведен на рисунке.

В спектре поглощения адеметионина имеется одна широкая полоса поглощения с максимумом при 256 нм. Хондроитин сульфат в этой области не имеет светопоглощения и не мешает определению адеметионина. Содержание адеметионина рассчитывали по рабочему стандартному образцу, в качестве которого использовали субстанцию, соответствующую ФСП 42 – 0521 – 7254 – 05.

Точную навеску соли массой около 0,1 г растворяли в мерной колбе вместимостью 100 мл в 0,1 М кислоте хлористоводородной и доводили до метки той же кислотой. Аликвоту 25 мл переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл

и доводили до метки 0,1 М кислотой хлористоводородной. Оптическую плотность полученного раствора регистрировали при

длине волны 256 нм. Параллельно измеряли оптическую плотность РСО с концентрацией 0,001 %.



Спектр поглощения раствора адеметионина в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной

Расчет содержания адеметионина (%) проводили по формуле

$$X = \frac{A_x \cdot C_{ст} \cdot 40 \cdot 100}{A_{ст} \cdot a},$$

где A_x , $A_{ст}$ – значение оптической плотности исследуемого и стандартного растворов соответственно; $C_{ст}$ – концентрация раствора РСО, %; a – масса навески исследуемого образца, г.

Результаты анализа адеметионина, полученные в период хранения, приведены в таблице.

Приведенные результаты показывают, что при нормальной температуре соль адеметионина с хондроитином сохраняет стабильность на протяжении всего срока хранения. Срок наблюдения – 1,5 года. При температуре 40°C через 240 суток наблюдается тенденция к снижению содержания адеметионина.

Изменение содержания адеметионина в соли с хондроитином в процессе хранения

$T, ^\circ\text{C}$ \ t , дни	30	60	120	180	270	300	330	360
20°C	19,90	19,85	19,95	19,90	19,85	19,0	19,90	19,80
40°C	19,95	19,85	19,90	19,85	19,0	18,90	18,0	18,0

В качестве второго метода контроля стабильности был использован метод ТСХ. Для выявления возможных продуктов деградации адеметионин был подвержен термическому разложению. Образец субстанции метионина помещали в термостат и выдерживали в течение часа при 100°C. Далее проводили хроматографирование всех образцов адеметионина: подвергнутого термическому разложению, образцов, заложенных на хранение, и фармакопейного препарата.

Из всех образцов готовили водные растворы с концентрацией около 0,1%. Хроматографировали в системе этанол:вода:уксусная кислота (65:34:1). После высушивания хроматограммы проявляли в УФ-свете. На хроматограммах проявляется четкое пятно адеметионина $R_f = 0,3$. В образце, подвергнутом термическому разложению, проявляется дополнительное пятно $R_f = 0,65$. В образцах, хранившихся 1 год при температуре 20°C и при температуре 40°C 6 месяцев, дополнительных пятен не

проявляется. Однако при температуре 40°C после хранения 8–9 месяцев появляется дополнительное пятно с $R_f = 0,62$.

Эти результаты показывают, что адеметионин в составе соли с хондроитином стабилен не менее 1 года.

Выводы

1. Проведено изучение деструкции адеметионина во время хранения при 20°C и при 40°C и показано, что адеметионин сохраняет показатели качества в процессе хранения в первом случае в течение 12 месяцев во втором случае – в течение 6 месяцев.

2. Методом ТСХ показано, что после хранения в течение 12 месяцев при 20°C и 6 месяцев при 40°C могут появляться продукты деструкции адеметионина.

3. На основании исследования стабильности можно установить срок хранения соли адеметионина с хондроитином – 1 год.

Список литературы

1. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств. – 19-й вып. / гл. ред. Г.Л. Вышковский. – М.: РЛС-МЕДИА, 2010. – С. 80.
2. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств. – 19-й вып. / гл. ред. Г.Л. Вышковский. – М.: РЛС-МЕДИА, 2010. – С. 963.
3. Aminosugar, glycosaminoglycan, and S-adenosylmethionine composition for the treatment and repair of connective tissue [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.google.ru/patents/US6271213>.

4. Composition and use of ademetionine against ageing of the skin [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.google.com/patents/US4956173>.

5. Sulphonic acid salts of S-adenosylmethionine [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.google.com/patents/US4057686>.

References

1. Registr lekarstvennyh sredstv Rossii RLS Jenciklopedija lekarstv. 19-j vyp. / Gl. red. G.L. Vyshkovskij. M.: RLS-MEDIA, 2010. pp. 80.

2. Registr lekarstvennyh sredstv Rossii RLS Jenciklopedija lekarstv. - 19-j vyp./Gl. red. G.L. Vyshkovskij. M.: RLS-MEDIA, 2010. pp. 963.

3. Aminosugar, glycosaminoglycan, and S-adenosylmethionine composition for the treatment and repair of connective tissue [Jelektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: <http://www.google.ru/patents/US6271213>

4. Composition and use of ademetionine against ageing of the skin [Jelektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: <http://www.google.com/patents/US4956173>

5. Sulphonic acid salts of S-adenosylmethionine [Jelektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: <http://www.google.com/patents/US4057686>.

Рецензенты:

Панкрушева Т.А., д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической технологии Курского медицинского университета, г. Курск;

Попова О.И., д.фарм.н., профессор кафедры фармакогнозии Пятигорского медико-фармацевтического института, филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ, г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 14.10.2013.