

According to the obtained data the norm of isoflavonoids in raw material of meadow clover must be not less than 3.5%.

Conclusion:

1. The procedure of identification the isoflavonoids in meadow clover herb has been developed.

2. The optimal conditions for extraction of isoflavonoids from meadow clover herb have been determined.

3. The procedure of quantitative determination of isoflavonoids in meadow clover herb by the method of direct spectrophotometry has been developed. The relative mistake of determination at the trusting possibility is 95 % and doesn't exceed 5.0 %.

4. The content of isoflavonoids in meadow clover herb is from 3.95 to 4.35%.

LIST OF THE USED LITERATURE:

1. **Middleton E.** The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer / E.Middleton, C. Kandaswami, C.T. Theoharis // *Pharmacol. Rev.* – 2000. – Vol. 52. – P. 653–751.
 2. Evaluation of the Estrogenic Effects of Legume Extracts Containing Phytoestrogens / **S.M. Bouea, Th.E. Wiese, S. Nehls [et al]** // *J. Agric. Food Chem.* – 2003. – Vol.51. – P. 2193-2199.
 3. Protective Effects of Isoflavones from a Red Clover-Derived Dietary Supplement on Cardiovascular Disease Risk Factors in Perimenopausal Women, and Evidence of an Interaction with ApoE Genotype in 49-

65 Year-Old Women / **Ch. Atkinson, W. Oosthuizen, S.Scollen [et al]** // *Human Nutrition and Metabolism.* – 2004. - Vol.134. – P.1759–1764.
 4. **Халилова Ш.Р.** Стандартизация травы клевера лугового, произрастающего в Узбекистане / Ш.Р. Халилова, Ф.Ф. Урманова // *Фармацевтический журнал.* – 2013. – №4. – С.33-38.
 5. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т.3. семейства Fabaceae – Ариасеae // Под ред. **А.Л. Буданцева.** – СПб.; М.: Товарищество научных изданий КМК, 2010. – 601с.

УДК: 615.456:615.212:615.014.4

**Л.Г. Алмакаева, Л.Г. Науменок, Н.В. Бегунова, В.Г. Доля, М.С. Алмакаев
 ПОДБОР БУФЕРНОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ
 ОПТИМАЛЬНОГО УРОВНЯ pH В РАСТВОРЕ ДЛЯ ИНФУЗИЙ**

Научно-исследовательская лаборатория парентеральных и оральных жидких лекарственных средств

Алмакаева Л.Г., Науменок Л.Г., Бегунова Н.В., Доля В.Г., Алмакаев М.С. Подбор буферной системы для поддержания оптимального уровня pH в растворе для инфузий // *Український медичний альманах.* – 2014. – Том 17, № 1. – С. 7-9.

Проведено дослідження буферних систем, використання яких забезпечує необхідний рівень pH для стабільного існування діючої речовини в розчині для парентерального застосування. Вибрані оптимальні якісні та кількісні склад буферної суміші. Ключові слова: стабільність, pH, цитратна буферна система

Ключевые слова: стабильность, уровень pH, цитратная буферная система.

Алмакаєва Л.Г., Науменок Л.Г., Бегунова Н.В., Доля В.Г., Алмакаєв М.С. Підбір буферної системи для підтримки оптимального рівня pH в розчині для інфузій // *Український медичний альманах.* – 2014. – Том 17, № 1. – С. 7-9.

Проведено дослідження буферних систем, використання яких забезпечує необхідний рівень pH для стабільного існування діючої речовини в розчині для парентерального застосування. Вибрані оптимальні якісні та кількісні склад буферної суміші.

Ключові слова: стабільність, рівень pH, цитратна буферна система

Almakayeva L.G, Naumenok L.G, Begunova N.V, Dolya V.G, Almakayev M.S. Selection of buffer system to maintain optimal pH level solution for infusions // *Український медичний альманах.* – 2014. – Том 17, № 1. – С. 7-9.

The study of buffer systems, the use of which provides the desired pH for the stable existence of the active substance in a solution for parenteral use have been carried out. The optimum qualitative and quantitative composition of the buffer mixture have been selected.

Key words: stability, pH levels, citrate buffer system

Вступление. Растворы для парентерального применения, наряду с другими характеристиками и показателями качества, должны обладать стабильностью в течение 2-3 лет хранения. Зачастую нестабильность препаратов обусловлена тем, что в процессе изготовления инъекционных растворов, особенно термической стерилизации (при повышении температуры на

10°C скорость химических реакций возрастает в 2-4 раза), и последующем хранении возможно разложение лекарственных веществ, которые подвергаются в растворе процессам окисления и гидролиза. [1,2]

Значение pH является одним из определяющих факторов стабильности парентеральных растворов не только в процессе их приготовления,

при проведении всего цикла технологических операций, но и при хранении готовой лекарственной формы в первичной упаковке. [1-3]

Обеспечение оптимального уровня рН для раствора действующего вещества (ДВ) путем использования буферной системы, выбор буферных агентов и их оптимального соотношения поэтому является актуальным.

Анализ последних достижений и публикаций. Препараты на основе парацетамола в виде растворов для инфузий выпускаются фармацевтическими предприятиями за рубежом. Фирма Bristol-Myers Squibb, Франция производит раствор парацетамола для инфузионного применения под торговым названием Перфалган, который зарегистрирован в Украине [4]. Парацетамол описан ГФУ, Бр.Ф., ф. США и других ведущих фармакопеех [5-7]. Пределы рН для инфузионных растворов парацетамола составляют 4,5-6,5.

С целью достижения соответствия характеристик качества парентерального препарата на основе парацетамола в его состав вводят вспомогательные вещества (ВВ), выполняющие такие задачи, как создание буферной системы с оптимальными значениями рН среды, достижение необходимой осмолярности, предотвращение окислительной деструкции ДВ. [8]

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. Выбор наиболее оптимального качественного состава буферной смеси с точки зрения совместимости буферных агентов с ДВ, уровня их токсичности, а также доступности и экономичности, подбор количественного их состава, гарантированно поддерживающего уровень рН, наиболее приемлемый для ДВ, должен проводиться на основе сравнительного анализа показателей качества растворов, приготовленных с использованием нескольких буферных систем.

На основе результатов данных НИР будут осуществляться последующие этапы фармацевтической разработки, разрабатываться аналитическая и технологическая нормативная документация на производство и контроль качества промежуточных продуктов и готовой продукции. [9]

Цель исследования. Сравнительная оценка показателей качества растворов парацетамола для инфузий с различными уровнями рН среды, полученными при использовании буферных систем, отличающихся составами и соотношениями буферных агентов, и выбор наиболее приемлемых буферных агентов и их наименьших достаточных количеств для поддержания физической и химической стабильности раствора, и явилось целью нашей работы.

Результаты и их обсуждение. Для выбора оптимального количественного состава и технологии приготовления лекарственного препарата для парентерального применения в виде раствора, содержащего парацетамол, нами исследовались физико-химические и технологические свойства основного активного вещества.

Парацетамол является производным ацета-

мина. Субстанцию получают ацетилированием п-аминофенола уксусным ангидридом. Насыщенный водный раствор парацетамола имеет рН среды ~ 6. Однако стабильность водного раствора снижается в кислой и щелочной средах, где парацетамол постепенно разрушается до уксусной кислоты или п-аминофенола. [10]

Нестабильность парацетамола может быть обусловлена и наличием в его молекуле группы -NH, возможностью ее окисления. Потенциальным деструктивным фактором при этом может являться влияние кислорода воздуха. Скорость реакции окисления в большой степени зависит от значения рН раствора, поскольку ионы гидроксидов могут оказывать каталитическое действие на процесс окисления. А именно, под влиянием следов тяжелых металлов, присутствующих в растворе препарата, ион гидроксидов может превращаться в радикал, и затем участвовать в реакции окисления.

Поэтому для предотвращения процессов гидролиза и окисления ДВ в растворе при хранении в бутылках в течение регламентированного срока годности нами проведены исследования по выбору буферной системы с оптимальными значениями рН среды.

Для выбора буферной системы и подтверждения пределов рН нами наработаны образцы препарата «Парацетамол, раствор для инфузий 1% в бутылках по 100 мл». Были использованы цитратная, фосфатная, фосфатно-цитратная, ацетатная буферные системы [5,11] со значениями рН, входящими в интервал от 4,5 до 6,5, и критическими. Варьировался также количественный состав буферных агентов. Наиболее приемлемой оказалась цитратная буферная система, для которой в результате экспериментов было установлено оптимальное соотношение и общая концентрация в растворе лимонной кислоты безводной и натрия цитрата для гарантированного поддержания необходимого уровня рН. Результаты исследований для этой буферной системы представлены в таблице.

В процессе наблюдения за стабильностью образцов, приготовленных с использованием фосфатной и фосфатно-цитратной буферных систем, было зафиксировано появление посторонних частиц в растворе в бутылках при хранении. Остальные показатели качества при этом для образцов с рН 4,5-6,5 соответствовали требованиям МКК. Несоответствие по показателю «механические частицы», вероятно, обусловлено взаимодействием компонентов буферной смеси с материалом первичной упаковки (стекло бутылки и материал пробки). Нами ведутся более детальные исследования по данному аспекту. [1,2,12]

Образцы, приготовленные с использованием ацетатного буфера, соответствовали требованиям МКК (кроме серий с критическими значениями рН). Но следует учесть, что ацетатные буферы используют, как правило, до уровня 6,0, а это уже почти верхняя граница для исследуемой лекарственной формы. [5,11]

Таблиця. Показатели качества препарата в начале/в конце срока хранения*

Концентрация буферных агентов, мг/мл	№ серии	Показатели качества (проект МКК)				
		Прозрачность (должен быть прозрачен)	Цветность (окраска препарата не интенсивнее эт. ВУ ₇)	pH (4,5-6,5)	Количественное содержание: C ₈ H ₉ NO ₂ (парацетамол) 9,5-10,5 мг/мл	Примеси: 4-амино-фенол не более 0,1% от содержания парацетамола
0,4	010111	Прозрачен	< ВУ ₇	4,00/3,72	9,89/9,49	0,110/0,150
	020111	Прозрачен	< ВУ ₇	4,51/4,48	9,93/9,88	0,030/0,050
	030111	Прозрачен	< ВУ ₇	5,50/5,45	10,03/10,01	0,003/0,007
	040111	Прозрачен	< ВУ ₇	6,55/6,57	10,10/10,07	0,005/0,008
	050111	Прозрачен	< ВУ ₇ /> ВУ ₇	7,00/7,30	10,02/9,51	0,110/0,150
0,8	010211	Прозрачен	< ВУ ₇	4,01/3,72	9,87/9,48	0,100/0,130
	020211	Прозрачен	< ВУ ₇	4,50/4,48	9,99/9,97	0,029/0,049
	030211	Прозрачен	< ВУ ₇	5,52/5,47	10,05/10,03	0,002/0,005
	040211	Прозрачен	< ВУ ₇	6,50/6,48	10,06/10,02	0,005/0,010
	050211	Прозрачен	< ВУ ₇ /> ВУ ₇	7,00/7,21	9,99/9,51	0,110/0,130
1,2	010311	Прозрачен	< ВУ ₇	4,00/3,80	9,88/9,49	0,100/0,130
	020311	Прозрачен	< ВУ ₇	4,53/4,51	10,00/9,96	0,026/0,048
	030311	Прозрачен	< ВУ ₇	5,51/5,45	10,07/10,05	0,002/0,004
	040311	Прозрачен	< ВУ ₇	6,48/6,51	10,04/10,02	0,004/0,007
	050311	Прозрачен	< ВУ ₇ /> ВУ ₇	7,00/7,20	9,99/9,51	0,110/0,130

*- для идентичных результатов указано одно значение.

На основании сравнительной оценки показателей качества растворов парацетамола, приготовленных с использованием буферных систем, отличающихся качественным и количественным составом, нами выбрана цитратная буферная система с концентрацией буферных агентов 0,8 мг/мл. Компоненты буфера выдерживают требования, предъявляемые к ВВ, такие как: хорошая растворимость, низкие показатели острой и хронической токсичности, химическая и биологическая совместимость с ДВ, устойчивость при стерилизации.

Выводы и перспективы дальнейших исследований.

1. Изучены физико-химические свойства действующего вещества и спрогнозированы причины и пути его деструкции в лекарственной форме в виде раствора для инфузий.

2. Изучены показатели качества растворов

препарата со значениями pH оптимальными и критическими. Подтвержден оптимальный диапазон значений pH, поддерживающий стабильность раствора в течение срока хранения.

3. На основе комплексного системного подхода изучены буферные системы с подходящим уровнем pH: цитратная, фосфатная, фосфатно-цитратная, ацетатная. Выбрана наиболее приемлемая буферная система, для которой установлено оптимальное соотношение и выбраны наименьшие достаточные количества буферных агентов для гарантированного поддержания необходимого уровня pH.

4. На основе результатов данных НИР будут осуществляться последующие этапы фармацевтической разработки, конечной целью которой является внедрение в промышленное производство эффективного отечественного препарата для парентерального применения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Технология и стандартизация лекарств. Сборник научных трудов / Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. – Харьков: ООО “РИРЕГ”, 1996. - 784 с.
2. Краснюк И.И. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм / Краснюк И.И., Михайлова Г.В., Валичко С.А. - М: Academia, 2004.- 592 с.
3. Конев Ф.А. Препараты для инъекций и проблемы их производства / Конев Ф.А., Вакушин Б.И. // Современные исследования в технологии использования лекарственных препаратов.: Сб. науч. тр. - Ашхабад, 1993. - С. 62-76.
4. Компендиум 2012 – лекарственные препараты /Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2012. – 2320 с.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. – Доп. 1. - Харків: РИРЕГ, 2004.- 520 с.
6. British pharmacopoeia [Электронный ресурс]. The British Pharmacopoeia Secretariat. – London, 2009. – Vol. 1. – 10952 p. – Режим доступа: [http:// www. pharmacopoeia.co.uk](http://www.pharmacopoeia.co.uk).
7. USP 36 - NF 31 The United States Pharmacopoeia – National Formulary. // Rockville: The United States

- Pharmacopoeia Inc. - 2013. – Vol. 3. - 3503 p.
8. Жогло Ф., Возняк В., Попович В. та інші. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довід. посіб. – Львів: Львівський держ. мед. ун-т, 1996. – 95 с.
9. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011.– К.: МОЗ України, 2011. - 33 с.
10. Пат. 2192249 Россия, МПК А61К31/167, А61К47/12, А61К47/20, А61К47/02, А61К47/26, А61Р29/00 Жидкая стабильная композиция на основе парацетамола и способ ее получения / Диетлэн Ф. (Fr); Фредж Д. (Fr). – № 98108032/14. Заявл.: 05.08.1997. Оpubл.: 10.11.2002. – Бюл. № 31. – 13 с.
11. Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии. – М.: Химия, 1971. – 453 с.
12. Алмакаєва Л.Г. Контроль механічних включень в лікарських засобах для парентерального застосування: перегляд КД 42У-001-93 / Алмакаєва Л.Г., Доля В.Г., Георгієвський В.П. // Запорозький медичний журн. – 2007.– № 2 (41). – С. 124-128.