



при анализе вещества. - М.: Изд-во физ.-мат. л-ры, 1969.-430с.

11. Ткач В.І. Гетеропоіаніони як аналітичні реагенти на азотвміщуючі органічні речовини. -Дніпропетровськ: ДДУ, 1995.-196с.

Надійшла 09.01.2008р.

Н.В.Панасюк, Е.А.Цихотская, В.И.Ткач

Ионометрия органического катиона пиридоксина гидрохлорида в лекарственных средствах

Изучено взаимодействие органического катиона пиридоксина гидрохлорида с гетеропоіаніоном $\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$. Малорастворимый ассоциат был использован в качестве электродноактивного вещества в пластифицированной мембране ионселективного электрода, обратного к органическому катиону пиридоксина. Предложена методика ионометрического определения пиридоксина в субстанции и лекарственной форме "Глутамат", которая отличается чувствительностью (10^{-5} моль/л), экспрессностью и точностью.

Ключевые слова: пиридоксина гидрохлорид, ионометрия, ионселективный электрод, сироп "Глутамат"

Determination of organic cation of pyridoxine hydrochloride with ionometry in medications

It's studied the interaction of organic cation of pyridoxine hydrochloride and heteropolyanion $\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$. It was used a marginally soluble associate as the electrode-active matter in the plasticized membrane of a selective ion meter electrode, that inverse to organic cation of pyridoxine. Ionometry - the method of determination of pyridoxine in a substance and medicinal syrup "Glutamag" - has such characteristic as a sensitiveness (10^{-5} mol/l), expressness and accuracy.

Key words: pyridoxine hydrochloride, ionometry, selective ion meter electrode, the syrup "Glutamag"

Відомості про авторів:

Ткач В.І., д.хім.н., професор, завідувач кафедрою аналітичної хімії УДХТУ;

Панасюк Н.В., асистент кафедри аналітичної хімії УДХТУ;

Ціхоцька О.О., аспірант кафедри технології ліків ЗДМУ.

Адреса для листування:

Ціхоцька Олена Олександрівна, 69035, м.Запоріжжя, вул.Маяковського, 26. Тел.: (061)224-69-23.

УДК 615.456:615.31:547.466.63

А.О. Дроздова

ДЕЯКІ ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО РОЗЧИНУ "КАГЛЮТАМАГОЛ"

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

Ключові слова: "Каглютамагол", калію глутамінат, магній, сорбітол, стерильність, тара

Науково обгрунтовано підхід до визначення оптимального режиму стерилізації та виду тари для отримання стабільного парентерального розчину "Каглютамагол".

При переважній більшості патологій серцево-судинної системи, як то аритмії, інфаркт-міокарда, хронічна серцева недостатність тощо, широкого застосування отримали препарати, що містять іони калію і магнію [4]. Проте, транспорт їх усередину клітини при зазначених станах може бути ускладнений [12]. Тому особливої актуальності набувають дослідження, спрямовані на створення нових лікарських форм, які містять зазначені іони у поєднанні з речовинами, що сприяють їх транспорту усередину клітин. [1,10]. Таким універсальним транспортером біметалів є амінокислоти, зокрема, кислота глутамінова [9,12]. А додавання у пропис енергетичного субстрату сорбітолу робить запропонований пропис унікальним для вітчизняної системи охорони здоров'я. Основним завданням при розробці нових парентеральних препаратів є обгрунтування складу лікарської форми, а також дослідження технологічних аспектів його приготування [11]. На сучасному етапі розвитку вітчизняної фармації проведено обгрунтування пропису та визначено технологічні аспекти створення парентеральних лікарських засобів на основі амінокислот "Глутакам" [2], "Глутаргін" [1], "Маглюкор" [3], а також "Розчину для перитонеального діалізу" [5], "Енергополі іонного розчин для інфузій" [7], "Комбінованого енергополііонного колоїдного розчину для інфузій" [6] тощо. Проте не досліджено технологію виготовлення і стабільність паренте-

рального лікарської форми, що поєднує у собі калію глутамінат з іонами магнію і енергетичним компонентом сорбітолом.

Мета дослідження – пошук науково обгрунтованого оптимального режиму стерилізації та виду тари для отримання терапевтично активного та стабільного при зберіганні парентерального розчину під умовною назвою "Каглютамагол".

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Лікарський засіб розроблявся на основі вихідних субстанцій глутамінової кислоти, калію гідроксиду, магнію сульфату і сорбітолу, які відповідали вимогам Європейської фармакопеї та Державної фармакопеї України (ДФУ). В якості стабілізатора нами був використаний натрію сульфат у кількості 0,1%. Для вибору оптимального режиму стерилізації та виду тари визначено критерії якості досліджуваного розчину, серед яких основними були прозорість, зміна забарвлення, рН розчину і показник світлопропускання.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для вивчення впливу режиму стерилізації на стабільність досліджуваної лікарської форми було виготовлено дві серії розчинів "Каглютамагол", які розливалися у флакони по 10 мл. Першу серію піддавали стерилізації при 100°C протягом 30 хв., другу – при 121°C протягом 8 хв. Результати досліджень з вибору режиму стерилізації препарату представлені в таблиці 1.



За органолептичними властивостями розчини обох серій були безбарвні і без запаху. Майже не відбувалася зміна рН середовища, що свідчить про відсутність деструктивних змін основних складових досліджуваної лікарської форми у процесі стерилізації при обох режимах. При режимі стерилізації 100°C тривалістю 30 хв. світлопропускання становило 99,6%, при режимі стерилізації 121°C протягом 8 хвилин – 99,4%. Як видно з даних таблиці 1, основні фізико-хімічні показники розчинів при обох режимах стерилізації статистично не відрізняються між собою (P=95%). Тому для дослідження стабільності лікарських форм у процесі зберігання нами був використаний метод "прискороного старіння". Для цього отримані розчини після стерилізації за обома способами поміщали в термостат при 333 К. Проби для аналізу відбирали після стерилізації, а далі протягом 30 діб через кожні 6 діб. Результати проведених досліджень наведені у таблиці 2.

Як видно з даних таблиці 2, досліджені режими придатні для стерилізації парентерального лікарського засобу. Але необхідно враховувати, що найбільш вживаним і найменш затратним за часом є фармакопейний метод стерилізації при 121°C протягом 8 хв. Тому нами обрана термічна стерилізація препарату в первинному пакуванні, що відповідає вимогам ДФУ 1 вид. при температурі 121°C протягом 8 хв. Нами були проведені дослідження по виз-

наченню показників біологічних методів контролю (пірогенність, стерильність і токсичність) розчинів "Каглютамагол" з використанням обраних режимів стерилізації. Методики визначення зазначених показників наведені у Державній фармакопеї України. Отримані дані по визначенню пірогенності, стерильності і токсичності показали, що розчини у процесі зберігання були апірогенні, стерильні і нетоксичні.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення впливу тари на стабільність та якість парентерального розчину "Каглютамагол". До розчинів для парентерального введення висуваються вимоги, що викладені в загальних статтях ДФУ, аналітично-нормативної документації тощо [8]. Серед таких вимог є відсутність механічних домішок, прозорість та стабільність. Одним із джерел механічних забруднень може бути таро-закупорувальний матеріал, а саме флакони, корки чи ампули, особливо після стерилізації. Тому для створення парентеральної лікарської форми необхідно також враховувати її стабільність у процесі зберігання в ампулах та флаконах, виготовлених з різних марок скла.

Нами були проведені дослідження впливу скла флаконів та ампул різних марок вітчизняного й імпортного виробництва на якість отриманого ін'єкційного розчину. При цьому досліджувалися наступні марки скла: УСП-1

Таблиця 1

Вплив режиму стерилізації на фізико-хімічні показники парентерального розчину "Каглютамагол"

Показники якості	Режим стерилізації			
	Температура 100°C - 30 хв.		Температура 121°C - 8 хв.	
	до стерилізації	після стерилізації	до стерилізації	після стерилізації
Прозорість	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
Кольоровість (не інтенсивніше еталону Y ₄)	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
рН розчину	7,2	7,2	7,2	7,1
Світлопропускання	99,7	99,6	99,7	99,4
Стерильність	-	стерильний	-	стерильний

Кількість вимірів n=5, P=95%.

Таблиця 2

Фізико-хімічні показники розчину "Каглютамагол" при обраних режимах стерилізації

Параметри	Серія р-ну	Вихідні дані		Час термостатування, діб				
		до стерилізації	після стерилізації	6	12	18	24	30
Колір	1	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б
	2	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б
Прозорість	1	проз.	проз.	проз	проз	проз	проз	проз
	2	проз.	проз.	проз	проз	проз	проз	проз
рН	1	7,2	7,2	7,2	7,3	7,1	7,3	7,0
	2	7,2	7,1	7,1	7,1	7,0	7,1	6,9
Світлопропускання	1	99,7	99,6	99,5	99,1	97,9	97,1	96,3
	2	99,7	99,4	99,0	98,5	97,1	96,5	95,6
Стерильність	1	-	стерильне	стер.	стер.	стер.	стер.	стер.
	2	-	стерильне	стер.	стер.	стер.	стер.	стер.

серія 1 - стерилізація при 100°C, тривалість 30 хв.; серія 2 - 121°C, тривалість 8 хв.

(Полтавський завод медичного скла), НС-1, НС-3 (Росія) – для флаконів; УСП-1, НС-1, НС-3 і І гідролітичного класу (Schott Glass) – для ампул. При дії на скло лужних розчинів та інших факторів відбувається розчинення його поверхневого шару з розривом зв'язків Si-O-Si і утворенням сполук типу Si-O-Na. При цьому розчиняється поверхневий шар скла на різну глибину, на поверхні скла утворюється погано розчинні магнею і кальцію силікати у вигляді плівки, при зберіганні в ампулах чи флаконах вона відшаровується, утворюються механічні частки в розчині [11].

Спочатку нами було проведено вивчення фізико-хімічних параметрів розчину "Каглютамагол" у флаконах, виготовлених з різних марок скла. Для цього були виготовлені три серії розчинів. Першу серію було розлито у флакони зі скла НС-1, другу серію розлито у флакони зі скла марки НС-3, третю – у флакони з дроту марки УСП-1. Номінальний об'єм розчину у всіх флаконах становив 10 мл, режим стерилізації 121°C протягом 8 хв. Після приготування розчини були поміщені у термостат, де зберігалися при температурі 333 К протягом 30 діб. Проби для проведення аналізу відбиралися через кожні 6 діб. Результати проведених досліджень представлені у таблиці 3.

Як видно з даних таблиці 3, розчини "Каглютамагол" у флаконах марок скла НС-1, УСП-1 залишаються прозорими. У флаконах зі скла марки НС-3 колір розчину змінюється відразу після стерилізації і у процесі "прискореного старіння" від блідно-жовтого до жовтого, а також з'являється специфічний запах, що свідчить про процеси розкладу калію глутаміна. У флаконах з марки скла УСП-1 з'являється ледь помітний блідно-жовтий колір наприкінці зберігання при підвищеній температурі. Реакція середовища розчину найбільш змінна у лікарській формі другої серії (скло марки НС-3). Така виражена тенденція до збільшення рН розчину викликає, на нашу думку, утворення нерозчинних силікатів, що є причиною помутніння лікарської форми. Нами відмічене також зменшення показників світлопропускання усіх досліджуваних розчинів. На рис. 1 представлена графічна залежність логарифму світлопропускання від терміну зберігання при "прискореному старінні".

рифму світлопропускання від терміну зберігання при "прискореному старінні".

Зовнішній вигляд прямих, представлених на рис. 1 свідчить, що розкладання ін'єкційного розчину при зберіганні у флаконах, виготовлених з різних марок скла, протікає за рівнянням першого порядку. Для дослідження закономірностей даного процесу розраховані кінетичні параметри парентерального розчину у визначених умовах експерименту. Результати досліджень представлені в таблиці 4.

Як видно з даних таблиці 4, за розрахованими кінетичними показниками підтверджене припущення про те, що розчин, який зберігався у флаконах, виготовлених з марки скла НС-1, є найбільш стабільним. В даному розчині відмічена найменша константа швидкості реакції ($1,5041 \cdot 10^{-8}$ сек⁻¹) і, відповідно, найбільший період напіврозпаду ($4,607 \cdot 10^7$ сек.). Найменш стабільним розчином став розчин, виготовлений у флаконах з марки скла НС-3. Його константа швидкості реакції майже у два рази вища, а період напіврозпаду у 1,85 рази менший, ніж у розчині із флаконів зі скла марки НС-1.

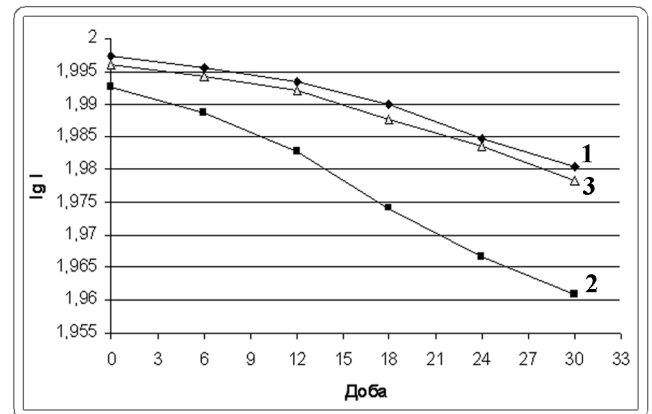


Рис. 1 Кінетика зміни світлопропускання у розчині "Каглютамагол" при 333 К залежно від марки скла флаконів: 1 - НС-1; 2 - НС-3; 3 - УСП-1

Таблиця 3

Фізико-хімічні параметри розчину "Каглютамагол" при зберіганні у флаконах різних марок скла

Параметри	Серія р-ну	Вихідні дані		Час термостатування, діб				
		до стерилізації	після стерилізації	6	12	18	24	30
Колір	1	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б
	2	б/б	бл.ж.	бл.ж	бл.ж.	ж.	ж.	ж.
	3	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б	бл.ж.	бл.ж.
Прозорість	1	проз.	проз.	проз	проз	проз	проз	проз
	2	проз.	проз.	проз	проз	проз	калам.	калам.
	3	проз.	проз.	проз	проз	проз	проз	проз
рН	1	7,2	7,2	7,2	7,3	7,1	7,3	7,0
	2	7,2	8,2	8,4	8,5	8,8	8,9	8,9
	3	7,2	7,2	7,2	7,3	7,1	7,3	7,0
Світлопропускання	1	99,7	99,4	99,0	98,5	97,7	96,5	95,6
	2	99,7	98,3	97,4	96,1	94,2	92,6	91,4
	3	99,7	99,1	98,7	98,2	97,2	96,3	95,1

б/б - безбарвний; бл.ж. - блідно-жовтий; ж. - жовтий; калам. - каламутний.



Таблиця 4

Кінетичні параметри розчину "Каглютамагол" в залежності від марки скла флаконів

Параметри	Серія розчину	Марка скла	Режим зберігання - 333 К
Константа швидкості реакції K_{333} (сек ⁻¹)	1	НС-1	$1,5041 \cdot 10^{-8}$
	2	НС-3	$2,8083 \cdot 10^{-8}$
	3	УСП-1	$1,5898 \cdot 10^{-8}$
Період напіврозпаду $T_{1/2}$ (сек)	1	НС-1	$4,607 \cdot 10^7$
	2	НС-3	$2,468 \cdot 10^7$
	3	УСП-1	$4,359 \cdot 10^7$

В подальшому нами було досліджено фізико-хімічні параметри розчину "Каглютамагол" у ампулах, виготовлених з різних марок скла. Для цього були виготовлені чотири серії розчинів за прописом, наведеним у третьому розділі. Першу серію було розлито у ампули зі скла марки УСП-1, другу серію розлито у ампули зі скла марки НС-1, третю у ампули з дроту марки НС-3, а четверту – у ампули, виготовлені зі скла І гідролітичного класу. Номінальний об'єм розчину у всіх ампулах становив 10 мл, режим стерилізації 121°C протягом 8 хв. Після приготування розчинів їх стабільність досліджувалася методом "прискореного старіння", для чого вони були поміщені у термостат, де зберігалися при температурі 333 К протягом 30 діб. Проби для проведення аналізу відбиралися через кожні 6 діб. Результати проведених досліджень представлені у таблиці 5.

Як видно з таблиці 5, розчини "Каглютамагол" у ампулах з марок скла НС-1, УСП-1 та І гідролітичного класу залишаються прозорими. В ампулах зі скла марки НС-3 колір розчину змінюється після стерилізації і у процесі "прискореного старіння" від блідно-жовтого до жовтого. Зміна кольору у розчину супроводжується появою специфічного запаху, що свідчить про процеси розкладу ка-

лію глутамінату. В ампулах з марки скла УСП-1 та І гідролітичного класу з'являється ледь помітний блідно-жовтий колір наприкінці зберігання при підвищеній температурі. Реакція середовища розчину найбільш змінна у лікарській формі третьої серії (скло марки НС-3). Збільшення показників рН розчину в ампулах серії 3 є причиною утворення нерозчинних силікатів та помутніння лікарської форми. Відбувається також зменшення показників світлопропускання усіх досліджуваних розчинів. На рис. 2 представлена графічна залежність логарифму світлопропускання розчинів в ампулах від терміну зберігання при "прискореному старінні".

Зовнішній вигляд прямих, представлених на рис. 2 свідчить, що розкладання парентерального розчину при зберіганні в ампулах, виготовлених з різних марок скла, протікає за рівнянням першого порядку. Для дослідження закономірностей даного процесу розраховані кінетичні параметри парентерального розчину у визначених умовах експерименту. Результати досліджень представлені в таблиці 6.

Як видно з даних таблиці 6, за розрахованими кінетичними показниками підтверджене припущення про те, що

Таблиця 5

Фізико-хімічні параметри розчину "Каглютамагол" при зберіганні у ампулах різних марок скла

Параметри	Серія р-ну	Вихідні дані		Час термостатування, діб				
		до стерилізації	після стерилізації	6	12	18	24	30
Колір	1	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б	бл.ж.	бл.ж.
	2	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б
	3	б/б	бл.ж.	бл.ж.	бл.ж.	бл.ж.	ж.	ж.
	4	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б	бл.ж.	бл.ж.
Прозорість	1	проз.	проз.	проз.	проз.	проз.	проз.	проз.
	2	проз.	проз.	проз.	проз.	проз.	проз.	калам.
	3	проз.	проз.	проз.	проз.	проз.	проз.	проз.
	4	проз.	проз.	проз.	проз.	проз.	проз.	проз.
рН	1	6,95	6,9	6,9	6,85	6,9	6,85	6,85
	2	6,95	6,95	6,9	6,95	6,9	6,8	6,9
	3	6,95	7,0	7,0	7,05	5,30	7,05	7,15
	4	6,95	6,95	6,9	6,8	6,9	6,9	6,8
Світлопропускання	1	99,7	99,4	99,3	99,1	98,8	98,6	98
	2	99,7	99,5	100,1	100	99,5	99,4	98,5
	3	99,7	99,2	98,1	97,3	96,7	95,9	95,2
	4	99,7	99,4	98,8	98,5	98	97,7	97,4

б/б - безбарвний; бл.ж. - блідно-жовтий; ж. - жовтий; калам. - каламутність.

Кінетичні параметри розчину "Каглютамагол" в залежності від марки скла ампул

Параметри	Серія розчину	Марка скла	Режим зберігання – 333 К
Константа швидкості реакції K_{333} (сек ⁻¹)	1	УСП-1	$5,4735 \cdot 10^{-9}$
	2	НС-1	$3,8977 \cdot 10^{-9}$
	3	НС-3	$1,5882 \cdot 10^{-8}$
	4	I гідролітичний клас	$7,8432 \cdot 10^{-9}$
Період напіврозпаду $T_{1/2}$ (сек)	1	УСП-1	$1,266 \cdot 10^8$
	2	НС-1	$1,778 \cdot 10^8$
	3	НС-3	$0,436 \cdot 10^8$
	4	I гідролітичний клас	$0,884 \cdot 10^8$

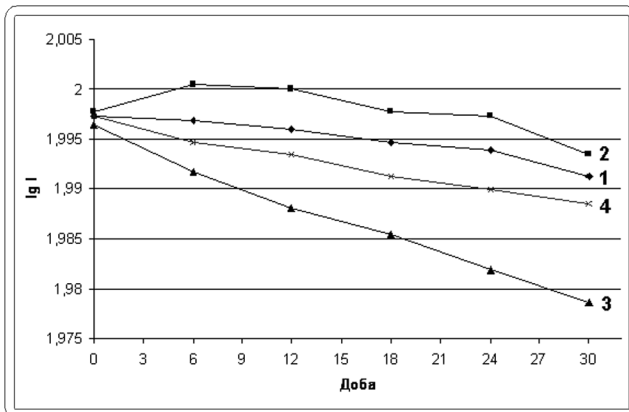


Рис. 2 Кінетика зміни світлопропускання у розчині "Каглютамагол" при 333 К залежно від марки скла ампул:

1- УСП-1; 2 - НС-1; 3 - НС-3; 4 - I гідролітичний клас

розчин, який зберігався в ампулах, виготовлених з марки скла НС-1, є самим стабільним. В даному розчині спостерігається найменша константа швидкості реакції ($3,8977 \cdot 10^{-9}$ сек⁻¹) і, відповідно, найбільший період напіврозпаду ($1,778 \cdot 10^8$ сек.). Найменш стабільним розчином став розчин, виготовлений у флаконах з марки скла НС-3. Його константа швидкості реакції більш ніж у чотири рази вища, а період напіврозпаду у 3,9 рази менший, ніж у розчині із ампул зі скла марки НС-1.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено вплив режимів стерилізації на стабільність розчину "Каглютамагол". Встановлено, що оптимальним режимом стерилізації розчину є температура 121°C протягом 8 хв., при якому він має найкращі

фізико-хімічні показники і є стерильним, нетоксичним і апірогенним.

2. Результати вивчення впливу флаконів та ампул, виготовлених з різних марок скла, на стабільність розчину "Каглютамагол" показали, що найбільш придатними для промислового та аптечного виготовлення досліджуваного розчину є тара зі скла марки НС-1.

ЛІТЕРАТУРА

- Алмакаєва Л.Г., Георгиевский В.П. // Запорож. мед. журн. - 2007. - №1 (40). - С.95-103.
- Алмакаєва Л.Г., Бегунова Н.В., Алмакаєв М.С. // Вісн. фці. - 2005. - №3. - С. 68-72.
- Алмакаєва Л.Г., Шевченко І.В., Науменок Л.Г. // Вісн.фці-2005.-№3.-С. 65-67.
- Амосова Е. Н. Клиническая кардиология.- К.: Здоровья, 1998.-Т. 1.- 400 с.
- Н. І. Гудзь, Р.С. Коритнюк, В.М. Мусянович і ін. // Фармацевтичний журнал. - 2001. - №2. - С. 80-84.
- Гудзь Н. І., Коритнюк Р.С., Мусянович В.М. // Фармацевтичний журнал. - 2001. - №4. - С.101-104.
- Гульпа В.С., Коритнюк Р.С., Гудзь Н.І. // Матеріали 5 нац. з'їзду фармацевтів України: Тези доповідей. - Харків, 1999. - С.146.
- Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 1-е вид. - Харків: PIPER, 2001. - 556 с.
- Западнюк В.И., Купраш Л.П., Зайка М.У. и др. Аминокислоты в медицине. - К.: Здоровья, 1982. - 200 с.
- Коханов І.В., Горчакова Н.О., Чекман І.С. // Ліки. - Київ, 2004. - №5/6. - С. 24-27.
- Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П.Георгиевского и Ф.А.Конева. - Харьков: ООО РИРЕГ, 1996. - 784 с.
- Чекман И.С. Биохимическая фармакодинамика. - К.: Здоровья, 1991. - 200 с.

Надійшла 05.02.2008р.

А.О. Дроздова

Некоторые технологические аспекты парентерального раствора "Каглютамагол"

Научно обоснован подход к определению оптимального режима стерилизации и вида тары для получения стабильного парентерального раствора "Каглютамагол".

Ключевые слова: Каглютамагол, калия глютамат, магний, сорбитол, стерильность, тара

A.O. Drozdova

Some technological aspects parenteral of the solution "Kaglutamagol"

The approach to definition an optimum mode of sterilization and a kind of container for reception stable parenteral a solution "Kaglutamagol" is scientifically proved.

Key words: Kaglutamagol, potassium, magnesium, sorbitol, sterility, container

Відомості про авторів:

Дроздова Анна Олександрівна, аспірант кафедри технології ліків та клінічної фармації НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Адреса для листування:

Дроздова Анна Олександрівна, м. Київ, вул. Дорогожицька д. 9, НМАПО ім. П.Л. Шупика. Тел.: (044) 205-49-56