

Purpose. The development of methods of determination of metronidazole, salicylic acid and troxerutin in the cream.

Materials and methods. Experimental series of the developed cream were objects of the study. Identification and quantitation of metronidazole, troxerutin and salicylic acid were performed by HPLC.

Results. Based on the research results, there was developed the technique for measuring metronidazole, troxerutin and salicylic acid in the cream by HPLC. In a gradient elution (the mobile phase: 0.5 M perchlorate buffer pH 2.0 - water - acetonitrile, 25:215:10; mobile phase: 0.5 M perchlorate buffer pH 2.0 - water - acetonitrile, 25:75:150) the analysis took less than 20 minutes. Taking into account maximum absorption and concentration of components in the product for the detection of three components simultaneously, there was selected wavelength of 237 nm. The analysis of the experimental series of the drug was performed using the developed methodology.

Conclusion. It was determined that the series of the product meets the requirements of the ICC draft and quantities of metronidazole, salicylic acid, troxerutin are 20.8 mg/g, 9.8 mg/g and 19.2 mg/g, respectively. The developed procedure was used as the basis for the ICC draft for "Metroxal" cream.

Key words: metronidazole, salicylic acid, troxerutin, high-performance liquid chromatography, cream.

Відомості про авторів:

Колеснікова Владислава Євгенівна - здобувач кафедри аптечної технології ліків НФаУ. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, НФаУ, кафедра аптечної технології ліків, тел.: (0572) 67-91-82.

Гусаров Віктор Ігорович - с.н.с. державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ.

Губарь Світлана Миколаївна - с.н.с. державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ.

Коваленко Сергій Миколайович - д. хім. наук, професор, зав. каф. управління якістю НФаУ, зав. державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ.

Половко Наталя Петрівна – д.фарм.н., проф. кафедри аптечної технології ліків НФаУ. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, НФаУ, кафедра аптечної технології ліків.

УДК 614.2:616-082

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2014

**Р.С.Коритнюк, В.І.Володимирець, Л.Л.Давтян,
Аль - Шадат Нур Альхуда Ахмад**

ТЕХНОЛОГІЯ ПРИГОТУВАННЯ ІОННО- АЦЕТАТНОГО РОЗЧИНУ І ПОСТАДІЙНИЙ КОНТРОЛЬ В УМОВАХ АПТЕК

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика

Вступ. В інтенсивній терапії використовується великий асортимент інфузійних розчинів, склад яких при лікуванні повинен бути максимально наближений до патології кожного хворого. Деякі з таких розчинів використовуються в невеликій кількості і виготовляти їх в промислових умовах економічно недоцільно. "Законом про ліки" дозволено виготовляти лікарські засоби екстемпорально в аптеках за рецептами лікарів.

Об'єктом дослідження був іонно- ацетатний інфузійний розчин, що містить натрій, калій, кальцій, магній, хлорид і ацетат - іони. Використовувалися такі методи дослідження: бібліосемантичний, фармако-технологічний, аналітичний, статистичний .

Результати. В результаті розроблена технологічна схема виготовлення іонно-ацетатного розчину дала можливість отримати якісний інфузійний розчин в умовах аптек. Були визначені критичні точки і методи технологічного контролю. Результати проведеного експерименту слугували основою для розробки технологічної інструкції для виготовлення інфузійного іонно- ацетатного розчину в умовах аптек.

Ключові слова: аптечна технологія, інфузійний іонно-ацетатний розчин, стадії виготовлення, критичні точки, контроль якості.

ВСТУП

В інтенсивній терапії використовується великий асортимент інфузійних розчинів, склад яких має бути максимально наближений для лікування патології кожного хворого[1, 2]. Багато з таких розчинів потрібно в невеликій кількості, що економічно недоцільно для фармацевтичної промисловості. У зв'язку з цим, в лікарняних та міжлікарняних аптеках виготовляють лікарські засоби за індивідуальними прописами лікарів, що дозволено "Законом про ліки"[3]. В зв'язку з чим є актуальним розробка аптечної технології виготовлення інфузійних розчинів, які не виробляються промисловістю. Зокрема, іонно-ацетатний інфузійний розчин не випускається вітчизняною промисловістю і не закуповується за кордоном, але потреба в ньому є як олужнюючого розчину.

Мета дослідження. Розробка аптечної технології іонно-ацетатного інфузійного розчину.

Об'єкт дослідження. Іонний інфузійний розчин, що містить натрій , калій , кальцій , магній , хлорид та ацетат – іони.

Na + 137,0 ммоль = 3,151 г / іон

K + 4,0 ммоль = 0,156 г / іон

Ca + + 1,65 ммоль = 0,066 г / іон

Mg + + 1,25 ммоль = 0,030 г / іон

Cl - 110,0 ммоль = 3,900 г / іон

Ацетати - 36,8 ммоль = 2,173 г / іон

Теоретична осмолярність = 291 мосм / л

Методи дослідження: бібліосемантичний, фармако-технологічний, аналітичний, статистичний .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При розробці технології виготовлення іонно- ацетатного інфузійного розчину ми керувалися наказом Міністерства охорони здоров'я України 17.10.2012 № 812 «Правила виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках », а також використовували алгоритм виробництва стерильних розчинів в аптеці № 99 г. Києва КП «Фармація»[4].

Технологічний процес виробництва складався з наступних стадій.

1. Підготовка виробництва (санітарна підготовка приміщень і обладнання, персоналу).

2. Одержання води для ін'єкцій.

3. Підготовка таро-пакувальних та допоміжних матеріалів .

4. Підготовка сировини.

5. Приготування розчину.
6. Первинний контроль якості.
7. Фільтрація , фасування та закупорювання розчину пробками.
8. Контроль на механічні включення.
9. Укупорка пляшок алюмінієвими ковпачками.
10. Стерилізація пляшок.
11. Контроль готової продукції
12. Бракераж.
13. Маркування, упаковка , відвантаження.

1. Підготовка виробництва (санітарна підготовка приміщень , обладнання та персоналу)

Вимоги до приміщень та устаткування. Виготовлення (виробництво) стерильних лікарських засобів здійснювалося в чистих зонах (приміщеннях) в асептичних умовах з припливно - витяжною вентиляцією, яка забезпечує не менше, 10 - кратний обмін повітря за годину. У мийній кімнаті виділені і промарковані окремі раковини для миття пляшок, призначених для приготування ін'єкційних розчинів і очних крапель. З метою досягнення стерильності всі предмети, обладнання та меблі попередньо були продезінфіковані згідно інструктивно - методичним документам.

Вимоги до персоналу і одягу. Асистенти, увійшовши в шлюз, взувають спеціальне взуття, миють і дезінфікують руки, надягають стерильний халат, марлеву маску в чотири шари, яку міняють кожні 4 години, шапочку, бахіли. Технологічний одяг стерилізується в біксах і зберігається в закритому стані, але не більше 3 діб. Взуття перед початком і в кінці роботи дезінфікується.

Допоміжний матеріал (вата, марля, пергаментний папір, фільтри та ін.) використовують тільки стерильний, який зберігається в біксах або банках з притертою пробкою в закритому стані не більше 3 діб. Після розкриття боксів або банок матеріали використовують протягом 24 годин.

2. Отримання води очищеної та води для ін'єкцій.

Підготовка води для виготовлення інфузійного розчину здійснювалася відповідно до вимог ДФУ «Вода для ін'єкцій» «in bulk» [5]. Одержання води проводилось в дистилляційній кімнаті асептичного блоку. Одержання води контролював хімік - аналітик.

3. Підготовка таро - пакувальних та допоміжних матеріалів .

Підготовка скляних пляшок. Нові пляшки обмивали ззовні і всередині водопровідною водою для звільнення від механічних забруднень, замочували у водному розчині миючого засобу з температурою 55 ± 5 °C протягом 25 ± 5 хв. Як миючі засоби використовували теплу водну завесь гірчиці (1:20) і розчин натрію гідрокарбонату 0,5 % з мильною стружкою (мило господарське без ароматів). Потім пляшки мили у цьому самому розчині за допомогою мийної машини і обполіскували 5 разів проточною водопровідною і 3 рази очищеною водою, заповнюючи пляшки повністю.

Контроль якості обробки скляних пляшок визначали ступенем чистоти і повнотою змивання мийних засобів. Ступінь чистоти контролювали візуально за відсутності сторонніх включень і рівномірності стікання води зі стінок пляшок після їх ополіскування. Повноту змивання мийних засобів визначали за величиною рН потенціометричним методом. Після останнього

ополіскування пляшок або пробок рН промивної води повинен відповідати рН вихідної води. Після миття пляшки стерилізували при температурі 180°C протягом 60 хв. Після зниження температури в стерилізаторі до 65 ± 5 °C пляшки виймали, відразу закривали стерильними пробками і зберігали не більше 24 год.

Підготовку гумових пробок проводили шляхом їх миття та стерилізації. Гумові пробки мили в пральній машині в гарячому 50-60°C 0,5 % розчині миючих засобів "Лотос", "Астра" протягом 3 хв. (співвідношення маси пробок і маси розчину миючого засобу - 1:5); промивали 5 разів гарячою водопровідною водою і 1 раз - водою очищеною. Потім пробки кип'ятили в 1 % розчині натрію гідрокарбонату протягом 30 хв., промивали 1 раз гарячою водопровідною водою і 2 рази - водою очищеною. Потім заливали водою очищеною і стерилізували при температурі 120 ± 2 °C протягом 60 хв. Воду зливали і пробки ще раз промивали очищеною водою. Ступінь чистоти вимитих пробок визначали відсутністю механічних включень, видимих неозброєним оком, у промивних водах. Для цього відбирали злив у кількості 200 мл в конічну колбу з притертою пробкою місткістю 250 мл, струшували протягом 5с і після закінчення виділення бульбашок повітря вносили в зону перегляду і переглядали протягом 30с. Після обробки пробки стерилізували в біксах у паровому стерилізаторі при температурі 120 ± 2 °C протягом 45 хв. Стерильні пробки зберігали у закритих біксах не більше 3 діб. Повноту змивання синтетичних миючих засобів визначали за величиною рН потенціометричним методом. Після останнього обполіскування пробок рН промивної води повинен відповідати рН вихідної води. Після розкриття біксів пробки необхідно використовували протягом 24 годин.

Підготовка алюмінієвих ковпачків. Алюмінієві ковпачки витримували 15 хв. у 1-2% розчині миючих засобів, підігрітому до 70-80 °C. Потім розчин зливали, а ковпачки промивали проточною водопровідною водою. Чисті ковпачки сушили у біксах у повітряних стерилізаторах при температурі 50-60 °C і зберігали у закритих біксах.

Підготовка допоміжних матеріалів. Допоміжний матеріал (вата, марля, пергаментний папір, фільтри і ін.) стерилізували в біксах у паровому стерилізаторі при температурі 120 ± 2 °C протягом 20 хв. Зберігали у тих же біксах в закритому стані не більше 3 діб. Після розкриття біксів матеріали можуть використовуватися протягом 24 годин.

4. Підготовка сировини.

Для приготування розчину використовували воду для ін'єкцій "in bulk" і активні фармацевтичні інгредієнти (натрію хлорид, калію ацетат, магнію ацетат, кальцію ацетат) відповідного ступеня чистоти, які надходять в супроводі сертифіката якості виробника і протоколу якості, наданого уповноваженою лабораторією.

5. Приготування розчину.

Розчини готували масо- об'ємним способом. У мірник - змішувач завантажували в технологічній послідовності: розраховану кількість води для ін'єкцій, потім натрію хлорид і після його розчинення всі інші інгредієнти. Ретельно перемішували і доводили водою для ін'єкцій до необхідного об'єму.

6. Первинний контроль якості.

Після повного розчинення інгредієнтів розчин контролювали за показниками: опис, ідентичність, кількісне визначення.

7. Фільтрація, фасування та закупорювання розчину.

Для фільтрації використовували скляні воронки в поєднанні з фільтрувальним папером. Перші порції фільтрату піддавали повторному фільтруванню. Фільтрацію розчину проводили з одночасним розливом його в приготовані стерильні скляні пляшки і закупорювали пробками.

8. Контроль на механічні вклучення і об'єм вмісту пляшок.

Первинний контроль на відсутність механічних вклучень (видимих частинок) проводили згідно з вимогами ДФУ 1.0-166 (2.9.20), використовуючи пристрої для контролю інфузійних та ін'єкційних розчинів «УК -2», «Зебра». Кожен флакон з розчином плавно перевертали, уникаючи утворення бульбашок, і переглядали 5с перед білим екраном. Повторювали процедуру перед чорним екраном. При виявленні механічних вклучень розчин піддавали повторному фільтруванню.

Контроль об'єму вмісту пляшок проводили за допомогою циліндра (ГОСТ 1770-74) при температурі 20-2 °С шляхом перевірки загального об'єму розчину в кількості трьох - п'яти одиниць фасовки.

9. Укупорка пляшок алюмінієвими ковпачками.

Пляшки з розчином, які закупорені гумовими пробками, обкатували металевими ковпачками за допомогою приладу для обтиску, маркували шляхом напису, використовуючи жетони , потім передавали на стерилізацію.

10. Стерилізація пляшок

Розчин в пляшках стерилізували в паровому стерилізаторі паром під тиском 1-1,1 кгс/см² при температурі 119-121°С. Стерилізація розчину здійснювали не пізніше трьох годин від початку приготування. Результати стерилізації фіксували у журнали реєстрації стерилізації лікарських засобів, допоміжних матеріалів і посуду за формою, наведення в наказі № 812 .

11. Контроль готової продукції.

Після стерилізації проводили вторинний контроль на відсутність механічних вклучень, герметичності та контроль якості за фізико-хімічними показниками, передбаченими в методах контролю якості. Перевірка герметичності пляшок проводили прокруткою вручну алюмінієвих ковпачків. Для контролю за всіма фізико - хімічними показниками від кожної серії розчину відбирали по 1 пляшці. Визначали зовнішній вигляд, ідентичність, кількісні показники інгредієнтів.

12. Бракераж.

Розчин вважали забракованими при невідповідності його фізико - хімічними показникам, вмісту видимих механічних вклучень, порушенні закупорки, недостатності об'єму заповнення пляшок.

13. Маркування

Пляшки з розчинами оформляли відповідними етикетками згідно наказу №812. На етикетці інфузійного розчину додатково зазначали значення осмоляльності (осмолярності) та іонній склад розчину.

Виготовлення іонно - ацетатного інфузійного розчину фіксували у журнали реєстрації окремих стадій виробництва (виготовлення) ін'єкційних, внутрішньовенних, інфузійних та очних лікарських засобів.

ВИСНОВОК

Розроблена технологічна схема виготовлення іонно- ацетатного розчину дала можливість отримати якісний інфузійний розчин в умовах лікарняних і

міжлікарняних аптек. Були визначені критичні точки і методи технологічного контролю з використанням методик ДФУ.

Результати проведеного експерименту слугували основою для розробки технологічної інструкції для виготовлення інфузійного іонно- ацетатного розчину в умовах лікарняних і міжлікарняних аптек.

Література

1. Лавренко А.С, Томенко В.В. Інфузійна терапія на догоспітальному етапі. -2007. -Т.12, № 5. - С. 81-84 .
2. Гуменюк Н.І. Інфузійна терапія. -2004. - № 5.- С.31 -45.
3. Коритнюк Р. С. До питання виготовлення лікарських засобів для парентерального застосування в аптеках КП «Фармація» м.Києва / Коритнюк Р. С., Руденко В. В., Власенко І.О. // Фармацевтичний журнал. – 2006. – №1. – С.42-47.
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.10.2012 № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках»
5. Державна фармакопея України [1-е видання] /Державне підприємство «Науково-експертний центр». -Х-в, Рірег, 2001.- 556с., Доповн. 1.-2004.-520 с., Доповн. 2.-2008.-620 с., Доповнення 3.-2009.-280 с., Доповн. 4.-2011.-540 с.

***Р.С.Коритнюк, В.И.Владимирец, Л.Л.Давтян,
Аль - Шадат Нур Альхуда Ахмад***

Технология приготовления ионно-ацетатного раствора и постадийный контроль в условиях аптек

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

Введение. В интенсивной терапии используется большой ассортимент инфузионных растворов, состав которых при лечении должен быть максимально приближен к патологии каждого больного. Некоторые составы таких растворов используются в небольшом количестве и производят их в промышленных условиях экономически нецелесообразно. "Законом о лекарствах" разрешено изготавливать лекарственные средства экстермпорально в аптеках по рецептам врачей.

Объектом исследования был ионно-ацетатный инфузионный раствор, содержащий натрий, калий, кальций, магний, хлорид и ацетат - ионы. Использовались такие методы исследования: библиосемантический, фармако-технологический, аналитический, статистический.

Результаты. В результате разработанная технологическая схема изготовления ионно- ацетатного раствора позволила получить качественный инфузионный раствор в условиях аптек. Были определены критические точки и методы технологического контроля. Результаты проведенного эксперимента послужили основой для разработки технологической инструкции для изготовления инфузионного ионно-ацетатного раствора в условиях аптек.

Ключевые слова: аптечная технология, инфузионный ионно-ацетатный раствор, стадии изготовления, критические точки, контроль качества.

*R.S.Korytniuk, V.I.Volodymyrets, L.L.Davtian, AI –ShadatNur
Ahmad Alhuda*

Technology of making ion-acetate solution and stepwisecontrol under the conditions of pharmacies

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Introduction. Intensive care units use a large range of infusion solutions which should be composed considering each patient's pathology. Some of these solutions are used in small quantities, therefore the industrial manufacturing is not economically feasible. The "Law on drugs" authorizes production of prescribed medicines extemporally in pharmacies.

Materials and methods. Anion-acetate infusion solution containing sodium, potassium, calcium, magnesium, chloride and acetate ions was the object of the study. There were used pharmacy- technological, analytical, statistical research methods.

Results. There was developed a technological scheme for making ion-acetate solution which yielded infusion solution of high quality in pharmacy. Critical points and technological control techniques were defined. The results of the study served the basis for the development of technological instruction for making ion-acetate infusion solution in pharmacy.

Key words: pharmacy technology, infusion ion-acetate solution, manufacturing stages, critical points, quality control.

Відомості про авторів:

Коритнюк Раїса Сергіївна – д.фарм.н., професор кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9.

УДК 615.03;615.1/3

© І.О. КРИКЛИВА, О.А. РУБАН, 2014

І.О. Криклива, О.А. Рубан

МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ МАЗЕВОЇ ОСНОВИ ДЛЯ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ З КСЕ- РОФОРМОМ ТА ДИМЕКСИДОМ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Лікування ран різної етіології є актуальною проблемою сучасної медицини. Незважаючи на постійне удосконалення методик оперативних втручань, частота інфекційних ускладнень в хірургії складає в середньому 3-15%.

Мета. Мікробіологічне обґрунтування маzewої основи мазі для лікування ран на І фазі раневого процесу.

Матеріали та методи. Об'єктами досліджень стали субстанції ксероформу і димексиду та маzewі основи: гідрофобна, емульсійна типу о/в, емульсійна типу в/о та три гідрофільні основи. Дослідження антимікробної активності проводили методом дифузії в агаровий гель.

Результати. У результаті дослідження встановлено, що найбільшу антимікробну активність виявляє зразок мазі на поліетиленоксидній основі, а введення димексиду до складу зразків мазей підвищує їх антимікробні властивості: *S. aureus*-30,4±0,55мм; *E.coli*- 25,4±0,55мм; *B.subtilis* - 29,6±0,89мм; *Ps.aeruginosa* - 18,4±0,89мм; *C.albicans*- 22,2±0,84мм. За допомогою мікробіологічних досліджень встановлено оптимальну концентрацію ксероформу та димексиду – 5% у складі мазі для лікування раневого процесу.