

Пonomarenko T. O.

Thermogravimetric Analysis of New Drug Based on Combined Enalaprilum and Indapamide

National University of Pharmacy

Introduction. Creating a fixed combination of indapamide with enalapril maleate for the treatment of hypertension is important, as the combination of these components provides a high compliance, maintaining target blood pressure during the day and significant economic benefits of therapy.

Aim. Studying the effects of heat treatment temperature within the manufacture of tablets.

Material and methods. The study was performed using thermogravimetric analysis of active ingredients, excipients and granules obtained from the mixtures.

Results. The thermal effects, indicating the destruction of relationships, had a similar character in the individual and the finished granules, and the appearance of the recorded curves enabled to predict the probable absence of unwanted chemical interactions between the components of the preparation.

Conclusions. It was established that the active ingredients were heat-stable and confirmed the lack of interaction between the components of the mixture in the temperature range of tablet manufacture of drugs.

Key words: indapamide, enalapril, thermogram.

Відомості про авторів:

Пономаренко Тетяна Олександрівна – к. фарм. н., асистент кафедри заводської технології ліків. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 67-88-52.

УДК: 615.074:615.281.9

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2015

В.В. Прокопець, О.А. Здорик, В.А. Георгіяни

РОЗРОБКА ТА ЗАСТОСУВАННЯ ТЕСТ-СИСТЕМ ДЛЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ СУЛЬФАНІЛАМІДНИХ ПРЕПАРАТІВ В СКЛАДІ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Розробка та впровадження в практику недорогих та простих тест-систем для проведення внутрішньоаптечного контролю екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) є важливою складовою підвищення рівня забезпечення населення якісними лікарськими препаратами.

Мета. Розробка хімічних тест-систем із CuSO_4 і CoCl_2 та перевірка можливості застосування тест-систем із солями важких металів для проведення експрес-аналізу ЕЛЗ, що містять натрієві солі сульфаніламідних препаратів.

Методи. Тест-системи були приготовані шляхом занурення матриці (фільтрувального паперу) в розчини реагентів (FeCl_3 , CuSO_4 , CoCl_2), з подальшим висушуванням. Об'єктами дослідження були обрані водні розчини сульфацилу натрію, норсульфазолу натрію та етазолу натрію.

Результати. Встановлено, що використання тест-систем на основі фільтрувального паперу із солями важких металів дає можливість ідентифікувати сульфаніламідні препарати: сульфацил натрію в діапазоні 35-65 мг/мл тест-системами із FeCl_3 та CuSO_4 ; норсульфазол натрію та етазол-натрій, в діапазонах 35-65 мг/мл та 70-130 мг/мл відповідно, тест-системами із FeCl_3 , CuSO_4 та CoCl_2 .

Ключові слова: екстемпоральні лікарські засоби, хімічні тест-системи, сульфацил натрій, норсульфазол натрій, етазол натрій.

Вступ. Належний процес виготовлення та реалізації екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) неможливий без проведення процедури контролю якості [1, 2]. Важливою складовою внутрішньоаптечного контролю якості ЕЛЗ є експрес-аналіз [3, 4]. Для проведення експрес-аналізу оптимальним є використання тест-систем – аналітичних засобів, які відповідають вимогам, щодо експрес-аналізу: їх застосування дозволяє зменшити кількість реагентів та досліджуваних речовин, пришвидшити процес аналізу, оптимізувати його та зробити доступним в будь яких умовах [3, 4].

В попередніх публікаціях [3, 6] розглядалась можливість використання створення тест-системи на основі фільтрувального паперу (ФП) модифікованого реагентом заліза (III) хлоридом. Використання фільтрувального паперу, та фізичної іммобілізації реагенту робить приготування даної тест-системи простим та доступним для виконання в умовах аптечних закладів. Для продовження дослідження з розробки тест-систем, були відібрані інші солі важких металів – міді (II) сульфат та кобальту (II) хлорид, які за своєю структурою та властивостями схожі із заліза (III) хлоридом, що значно спрощує процес розробки тест-систем на їх основі.

Об'єктами застосування тест-систем були обрані натрієві солі сульфаніламідних препаратів. Роль сульфаніламідних препаратів в медичній практиці важко переоцінити, застосовуючись в багатьох сферах (офтальмологія, отоларингологія, тощо) вони навіть зараз у «вік антибіотиків», не втратили свого значення і популярності. Аргументами вибору саме натрієвих солей виступили два фактори: чіткі та різні за забарвленням аналітичні ефекти, що їх дають продукти взаємодії сульфаніламідів із солями важких металів, а також можливість проведення ідентифікації без застосування додаткових реактивів – утворення забарвлених комплексів без додавання розчинів лугів.

Мета. Розробка хімічних тест-систем на основі фільтрувального паперу модифікованого солями міді (II) сульфатом та кобальту (II) хлоридом та перевірка можливості застосування тест-систем із солями важких металів для проведення експрес-аналізу ЕЛЗ, що містять натрієві солі сульфаніламідних препаратів.

Матеріали та методи. Матриця: фільтрувальний папір листовий марки «Ф». Реагенти та субстанції: $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (ч.) № партії 187-226 Україна; $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (ч.) № партії 42 Україна; $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (ч.) № партії 9 Росія; сульфацил-натрій, норсульфазол натрію, етазол натрію. Для приготування водних розчинів використовували воду очищену Р. Вихідні та модельні розчини сульфаніламідних препаратів готували розчиненням точних наважок субстанцій у воді очищеній Р до заданої концентрації. Розчини міді (II) сульфату та заліза (III) хлориду готували у відповідності до вимог ДФУ [2] – розчин міді (II) сульфату Р (125 г/л води очищеної Р) та заліза (III) хлорид розчин Р1 (105 г/л води очищеної Р) відповідно. Розчин кобальту (II) хлориду у відповідності до вимог [7] – 50 г/л води очищеної Р.

Приготування тест-систем. Усі тест-системи були виготовлені шляхом фізичної іммобілізації. Тест-системи модифіковані заліза (III) хлоридом – ФП FeCl_3 Р1 була приготована за методикою, що наведена [3]. Тест-системи модифіковані CuSO_4 та CoCl_2 були приготовані за наступною схемою:

1) приготовані за методикою реагенти були перенесені в чашку Петрі;

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМСПРАВИ

2) попередньо вирізані прямокутники ФП розміром 5 на 8 см занурили в розчин реагентів в чашках Петрі на 2 хвилини;

3) після замочування папірці висушили в темному місці;

4) отримані прямокутники розрізали на тест-смужки розміром 0,5 на 5 см і упаковали для зберігання в щільно закупорену тару темного скла.

Виготовлені таким чином тест-системи отримали відповідні назви:

1) ФП CuSO_4 – тест-система на основі фільтрувального паперу, модифікованого розчином міді (II) сульфату Р, забарвлення – світло-блакитне;

2) ФП CoCl_2 – тест-система на основі фільтрувального паперу, модифікованого 5% розчином кобальту (II) хлориду, забарвлення – рожеве.

Виконання експрес-аналізу. Досліджувані розчини в об'ємі 1 краплі наносились на тест-системи за допомогою скляної палички. Аналітичний ефект тест-систем співставляли із забарвленням холостого (вода очищена Р) та паралельних дослідів-порівняння. Колір та інтенсивність забарвлення фіксували протягом 5-30 секунд після виконання дослідів.

Для паралельних дослідів-порівняння були відібрані методики мікроаналізу [8], а також видозмінені, шляхом еквівалентного зменшення кількості реагентів в суміші, методики експрес-аналізу, що проводились крапельно на предметному склі. Для холостого дослідів замість розчинів сульфаніламідів використовували воду очищену Р, яку наносили на поверхню тест-системи – спостерігається часткове вимивання реагенту із матриці без чіткого аналітичного ефекту.

Результати та їх обговорення. Дослідження проводились для 3-х тест-систем із солями важких металів. Концентрації розчинів сульфаніламідів були обрані у відповідності до тих, які знайшли широке застосування серед ЕЛЗ: 5% водний розчин сульфацилу натрію та норсульфазолу натрію, а також 10% водний розчин етазолу натрію. Аналітичні ефекти на площині тест-систем відповідали тим, які були отримані в результаті проведення паралельних дослідів-порівняння. Дані приведені в таблиці №1.

Таблиця 1

Аналітичні ефекти тест-систем із солями важких металів для аналізу сульфаніламідних препаратів

Показник	FeCl_3			CuSO_4			CoCl_2		
	ФП FeCl_3 Р ₁	к.д.	х.д.	ФП CuSO_4	к.д.	х.д.	ФП CoCl_2	к.д.	х.д.
сульфацил-натрій	рожево-жовте	+	жовте	блакитно-зелене	+	світло-блакитне	---	-	рожеве
норсульфазол-натрій	рожево-жовте	+		темно-фіолетове	+		синьо-фіолетове	+	
етазол-натрій	рожево-жовте	+		трав'янисто-зелене	+		біло-рожеве	+	

Примітка: к.д. – дослід-порівняння; х.д. – холостий дослід.

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМСПРАВИ

Використання тест-системи ФП CuSO_4 дає змогу чітко розрізнити дані сульфаніламідні препарати між собою, за допомогою ФП FeCl_3 Р1 – можна виявити лише присутність препарату групи сульфаніламідів, а використання ФП CoCl_2 – дає змогу ідентифікувати 2 із 3 досліджуваних препаратів. Сульфацил натрій за даних умов чіткого аналітичного ефекту з CoCl_2 не дає.

Так як в основу тест-методів закладений принцип бінарного відгуку, для тест-систем вивчали достовірність відтворення результату в діапазоні застосування (70-130%). Дослідження для кожної тест-системи (крім ФП CoCl_2 у випадку сульфацил-натрію) проводились за стандартизованою процедурою [9]. Результати вивчення достовірності представлені в таблиці №2.

Таблиця 2

Дані вивчення достовірності відтворення результатів реакції ідентифікації сульфаніламідних препаратів за допомогою тест-системи із солями важких металів

діапазон, %	I			II			III			I			II			III		
	70			85			100			115			130					
сульфацил-натрій																		
$m_n, \text{г}$	0,3504			0,4262			0,5008			0,5764			0,6512					
$C, \text{мг/мл}$	35,04			42,62			50,08			57,64			65,12					
$R, \%$	100	100	-	100	100	-	100	100	-	100	100	-	100	100	-			
ΔC	30,08																	
норсульфазол натрію																		
$m_n, \text{г}$	0,3512			0,4243			0,5023			0,5749			0,6501					
$C, \text{мг/мл}$	35,12			42,43			50,23			57,49			65,01					
$R, \%$	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100			
ΔC	29,89																	
етазол натрію																		
$m_n, \text{г}$	0,7004			0,8524			1,0032			1,1622			1,3013					
$C, \text{мг/мл}$	70,04			85,24			100,32			116,22			130,13					
$R, \%$	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100			
ΔC	60,09																	

Примітка: I. – тест-система ФП FeCl_3 ; II. – тест-система ФП CuSO_4 ; III. – тест-система ФП CoCl_2 .

Висновок. Розроблені та виготовлені 2 тест-системи на основі фільтрувального паперу, модифікованого реагентами CuSO_4 та CoCl_2 відповідно для виявлення компонентів ЕЛЗ. Підтверджена можливість використання

тест-систем із солями важких металів для ідентифікації сульфаніламідних препаратів: для сульфацил-натрію в діапазоні 35-65 мг/мл тест-системи ФП FeCl_3 Р1 та ФП CuSO_4 ; для норсульфазолу натрію в діапазоні 35-65 мг/мл тест-системи ФП FeCl_3 Р1, ФП CuSO_4 та ФП CoCl_2 ; для етазолу натрію в діапазоні 70-130 мг/мл тест-системи ФП FeCl_3 Р1, ФП CuSO_4 та ФП CoCl_2 . Тест-система ФП CuSO_4 є оптимальною для ідентифікації натрієвих солей сульфаніламідних препаратів та перспективною для використання під час подальшої ідентифікації препаратів даної групи за допомогою тест-систем.

Література

1. Compounding in Ukraine / Zdoryk O.A., Georgiyants V.A., Gryzodub O.I., Schnatz R. // International Journal of Pharmaceutical Compounding. – 2013. – Vol. 17 (2). – P. 124-127.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІПЕГ, 2001. – 556 с. Доповнення 1. – Харків: РІПЕГ. – 2004. – 520 с. Доповнення 4. – Харків: РІПЕГ. – 2011. – 540 с.
3. Можливість використання тест-засобів із реактивом заліща (III) хлоридом для експрес-аналізу водних розчинів піридоксину гідрохлориду та метамізолу натрію аптечного виготовлення / Прокопець В.В., Здорик О.А., Георгіянц В.А. [та інші] // Український біофармацевтичний журнал. – 2014. - №6 (35). – С. 88–92.
4. Allen L.V. Quality control analytical methods: Certificates of Analysis, Part 1. / Loyd V. Allen // International Journal of Pharmaceutical Compounding. – 2012. – Vol. 16 (6). – P. 486-488.
5. Wijitar Dungchai, Orawon Chailapakul, Charles S. Henry A low-cost, simple, and rapid fabrication method for paper-based microfluidics using wax screen-printing // Analyst. – 2011. – Vol. 136. – P. 77-82.
6. Пат. 96243 Україна, МПК G01N 31/22, C07D 231/22, C07C 65/00, A61K 31/603, A61K 31/4415, C07C 39/08, A61K 31/63. Тест-засіб для ідентифікації компонентів екстемпоральних лікарських засобів на основі фільтрувального паперу модифікованого хромогенним реагентом заліза (III) хлоридом / В.В. Прокопець, О.А. Здорик, В.А. Георгіянц; заявник і власник Харків. нац. фарм. ун-т. — $\text{Neu}201408465$; заявл. 25.07.14; опубл. 26.01.15, Бюл. №2. - 4 с.
7. Государственная фармакопея СССР. - 10-е изд. - Москва: Медицина. – 1968. – 1079 с.
8. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготовляемых в аптеках. – М.: Медицина, 1989. – 228 с.
9. Євтіфєєва О.А. Стандартизація підходів до оцінки хімічних методів ідентифікації речовин, які входять до складу екстемпоральних лікарських препаратів / Євтіфєєва О.А. // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2010. – №1. – С. 19–24.

В.В. Прокопец, А.А. Здорик, В.А. Георгиянц

Разработка и применение тест-систем для идентификации сульфаниламидных препаратов в составе экстемпоральных лекарственных средств

Национальный Фармацевтический Университет

Вступление. Разработка и внедрение в практику недорогих и простых тест-систем для проведения внутриаптечного контроля экстемпоральных лекарственных средств (ЕЛЗ) является важной составляющей повышения уровня обеспечения населения качественными лекарственными препаратами.

Цель. Разработка химических тест-систем с CuSO_4 и CoCl_2 , а также проверка возможности применения тест-систем с солями тяжелых металлов для проведения экспресс-анализа ЕЛЗ, которые содержат натриевые соли сульфаниламидных препаратов.

Методы. Тест-системы были приготовлены путем погружения матрицы (фильтровальной бумаги) в растворы реагентов (FeCl_3 , CuSO_4 , CoCl_2), с последующим высушиванием. Объектами исследования были выбраны водные растворы сульфацила натрия, норсульфазола натрия и этазола натрия.

Результат. Установлено, что использование тест-систем на основе фильтровальной бумаги с солями тяжелых металлов дает возможность идентифицировать сульфаниламидные препараты: сульфацил натрия в диапазоне 35-65 мг/мл тест-системами с FeCl_3 и CuSO_4 ; норсульфазол натрия и этазол натрия, в диапазонах 35-65 мг/мл и 70-130 мг/мл, соответственно тест-системами с FeCl_3 , CuSO_4 и CoCl_2 .

Ключевые слова: экстемпоральные лекарственные средства, химические тест-системы, сульфацил натрия, норсульфазол натрия, этазол натрия.

V.V. Prokopets, O.A. Zdoryk, V.A. Georgiyants

Development and application of test kits for identification sulfanilamides in extemporal medicines

National University of Pharmacy

Introduction. To develop and implement low cost and simple test kits for the intrapharmacy control of extemporal medicines (EM) is an important part of providing the population with high quality drugs.

Aim. To develop chemical test-kits with CuSO_4 and CoCl_2 , and to check if it is possible to use test-kits for identification of sulfanilamide preparations while conducting the pharmaceutical analysis of EM.

Methods. The test-kits were prepared by immersing the matrix (filter paper) into the solutions of reagents (FeCl_3 , CuSO_4 , CoCl_2), with further drying. The objects of the study were aqueous solutions of sulfacyl sodium, norsulfazolum sodium and aethazolum sodium.

Results. The results of the investigation showed that using the test-kits based on filter paper with heavy metal salts makes it possible to identify sulfanilamide drugs in extemporal medicines: sulfacyl sodium by the test-kits with FeCl_3 and CuSO_4 in the range of 35-65 mg/ml; norsulfazolum sodium and aethazolum sodium by the test-kits with FeCl_3 , CuSO_4 and CoCl_2 in the range of 35-65 mg/ml and 70-130 mg/ml, respectively.

Key words: extemporal medicines, chemical test-kits, sulfacyl sodium, norsulfazolum sodium, aethazolum sodium.

Відомості про авторів:

Прокопець Вадим Віталійович - здобувач кафедри фармацевтичної хімії НФаУ, викладач Коледжу НФаУ. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 67-91-97.

Здорик Олександр Анатолійович - к. фарм. н., доцент каф. фармацевтичної хімії НФаУ. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 67-91-97.

Георгіянець Вікторія Аполієвна - д. фарм. н., професор зав. каф. фармацевтичної хімії НФаУ. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 67-91-97.

УДК 615.014.2:615.451.2

© Д.С. ПУЛЯЄВ, 2015

Д.С. Пуляєв

ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОЛІСАХАРИДІВ З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ РІДКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Лікарські сиропи часто є препаратами вибору для застосування в терапевтичній практиці. Вони є концентрованими розчинами полісахаридів, що містять відповідні лікарські речовини. Основа сиропів може бути представлена розчинами цукрози, глюкози, фруктози, багатоатомних спиртів, таких як сорбіт, маніт, ксиліт, або їх поєднанням.

Метою роботи стали фізико-хімічні дослідження з вибору допоміжних речовин для створення рідкої пероральної форми.

Об'єкти. Цукороза, гранульована цукроза Compgi марок O, M, D, лактоза, сорбіт. **Результати.** В ході роботи було визначено форму та розмір частинок зразків, їх структуру, фракційний склад, розчинність в залежності від температури. На підставі проведених досліджень можна зробити висновок про кристалічну структуру зразків та їх полідисперсний склад. Результати визначення розчинності свідчать, що її значення залежить від температури проведення експерименту, розміру, структури зразків. Найвищі показники спостерігаються у зразків Compgi.

Ключові слова: лікарські сиропи, цукроза, Compgi O, Compgi M, Compgi D, лактоза, сорбіт, форма і розмір частинок, фракційний склад, розчинність.

Вступ. Одним з найважливіших завдань фармацевтичної науки є створення нових лікарських препаратів з використанням вже відомих лікарських субстанцій з метою підвищення біодоступності та зручності застосування, і, отже, як наслідок отримання більшого ефекту від лікування [2, 4]. Сиропи є найбільш зручною рідкою лікарською формою для внутрішнього застосування, як у дітей, так і дорослих [3]. Важливу роль при розробці складу та технології сиропів відіграють підсолоджувачі, оскільки вони впливають на споживчі характеристики готового продукту. В даний час склад сиропів обмежений традиційної групою допоміжних речовин. Тому метою роботи стало вивчення властивостей полісахаридів для створення рідкої лікарської форми для перорального застосування [2, 3].

Об'єкти та методи дослідження. Об'єктами дослідження стали - сахара, лактоза, сорбіт, Compgi марок O, M, D з різним фракційним складом (1мм, менше 1мм, менше0,1 мм). Вивчення форми і розміру частинок субстанцій проводили за допомогою монокулярного 4-х об'єктивного мікроскопа з поворотним на 360 град монокуляром і фокусною відстанню 160 мм Kopus