

ВПЛИВ КИСНЮ ПОВІТРЯ НА СТАБІЛЬНІСТЬ ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ СРІБЛА ЦИТРАТУ В АМПУЛАХ

Ж. М. Полова¹, Л. Г. Алмакаєва²

¹Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, м. Київ,

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Важливою вимогою, що висувається до стерильних розчинів, є їх стабільність протягом регламентованого часу зберігання. Деякі лікарські речовини нестійкі під час виробництва або зберігання, не витримують умов теплової стерилізації та можуть піддаватися різним хімічним перетворенням, тому дослідження стабільності лікарського засобу з срібла цитратом на всіх ланках технологічного процесу, є важливим для забезпечення гарантованої якості стерильного препарату.

Мета. Дослідження впливу кисню повітря на стабільність розчину на основі срібла цитрату в ампулах та обрання запобіжних заходів.

Матеріали і методи. Об'єктами дослідження були серії препарату в скляних ампулах об'ємом 10 мл, виготовлені в асептичних умовах науково-дослідної лабораторії. Кількісний вміст іонів срібла визначали тіоціанометрично. Кількісне визначення L — аргініну гідрохлориду та декспантенолу проводили методом рідинної хроматографії. Потенціометричне визначення рН, визначення прозорості, кольоровості препарату та статистичну обробку результатів експериментальних даних проводили відповідно до методик Державної Фармакопеї України.

Результати. Досліджена необхідність використання газового захисту для розчину на основі цитрату срібла в ампулах. Були виготовлені серії препарату без використання інертного газу, а також серії з насиченням розчином азоту та запаюванням ампул в струмі азоту. Зразки препарату аналізувалися за показниками: рН, кількісний вміст, кольоровість і прозорість протягом 15 місяців зберігання при кімнатній температурі. Серії препарату, виготовлені без газового захисту азотом, після 12 місяців зберігання не відповідали нормативній документації

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

за показниками «Опис», «Прозорість», «Кольоровість», так як кисень і вуглекислий газ, що містяться в розчині, можуть викликати випадання в осад срібла.

Висновки. Встановлено, що використання азоту для газового захисту дозволяє запобігти деструктивному впливу кисню повітря і зберегти стабільність розчину на основі цитрату срібла в ампулах протягом 15 місяців зберігання.

Ключові слова: срібла цитрат, кисень повітря, газовий захист, стабільність.

Вступ. Для будь-яких лікарських засобів надзвичайно важливим є питання забезпечення їх належної якості у процесі виробництва. Важливою вимогою, що висувається до стерильних розчинів, є їх стабільність протягом регламентованого часу зберігання. Стабільність препарату — це здатність лікарської речовини зберігати фізико-хімічні властивості та фармакологічну активність протягом часу, передбаченого нормативною документацією. Деякі лікарські речовини нестійкі під час виробництва або зберігання, не витримують умов теплової стерилізації і можуть піддаватися різним хімічним перетворенням [3,6]. При цьому відбувається перебіг наступних хімічних реакцій: гідроліз, окиснювально-відновні і фотохімічні процеси, ізомеризація та ін. Багато реакцій ініціюються під впливом світла, кисню повітря, підвищеної температури при стерилізації, зміною значення рН розчину, наявністю хімічних домішок у вихідній сировині, за рахунок вилуговування скла та інших чинників [8]. Саме тому дослідження стабільності стерильного лікарського засобу з срібла цитратом на всіх ланках технологічного процесу є важливим для забезпечення гарантованої якості стерильного препарату.

Мета. Дослідження впливу кисню повітря на стабільність розчину на основі срібла цитрату.

Матеріали і методи. Об'єктом дослідження були серії препарату в скляних ампулах об'ємом 10 мл, виготовлені в асептичних умовах науково-дослідної лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів при Національному фармацевтичному університеті (м. Харків, Україна). Використані діючі речовини: — срібла цитрат, D — пантенол , L — аргініну

гідрохлорид та допоміжні речовини: стабілізатор — повідон, розчинник — вода для ін'єкцій.

Кількісний вміст іонів срібла в препараті визначали тіюціанометрично. Кількісне визначення L — аргініну гідрохлориду та декспантенолу проводили методом рідинної хроматографії. Потенціометричне визначення рН, визначення прозорості, кольоровості препарату та статистичну обробку результатів експериментальних даних проводили відповідно до методик ДФУ [2,5].

Вивчалася можливість визначення вмісту розчиненого кисню в розчині при насиченні його інертним газом (азотом). Визначення розчиненого у воді кисню класичним методом засновано на реакції між киснем і мангану гідроксидом (II) в лужному середовищі. При підкисленні, в присутності йодиду, окислений мангану гідроксид знову відновлюється, а йод що виділяється, кількість якого еквівалентна вмісту розчиненого кисню, визначають титруванням [1].

Результати. Одним із факторів, що сприяють деструктивним перетворенням лікарських речовин у розчинах, є присутність кисню повітря, розчиненого у воді та у повітряному просторі ампули [4,7]. Відомо, що на стабільність розчинів на основі срібла цитрату кисень повітря також чинить вплив. З метою виключення негативного впливу кисню проведено дослідження щодо видалення його з розчину та заміни повітряної фази над розчином на інертний газ, який виконує в даному випадку газовий захист розчину на основі срібла цитрату. Нами вивчено можливість використання для цієї мети азоту, який не впливає на значення рН розчину, що є важливим показником якості препарату, що розробляється.

Нами було прийнято до уваги той факт, що присутність органічних речовин може вплинути на результат, так як вони можуть реагувати з киснем або окисленим манганом у лужному середовищі або з йодом у кислому середовищі. Отже, визначення вмісту кисню в розчині на основі срібла цитрату, декспантенолу і аргініну є ускладненим. Однак, можна припустити, що зміна вмісту кисню в досліджуваній композиції, що є водним розчином, при насиченні її інертним газом (азотом) йде аналогічно.

Для визначення кількості розчиненого кисню через 2 л води для ін'єкцій через перфорований скляний барботер про-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

пускали азот під тиском близько 0,05 МПа, відбираючи проби через певні проміжки часу. Проби контролювали на вміст розчиненого кисню за методикою, описаною вище. Отримані дані представлені на рис 1.

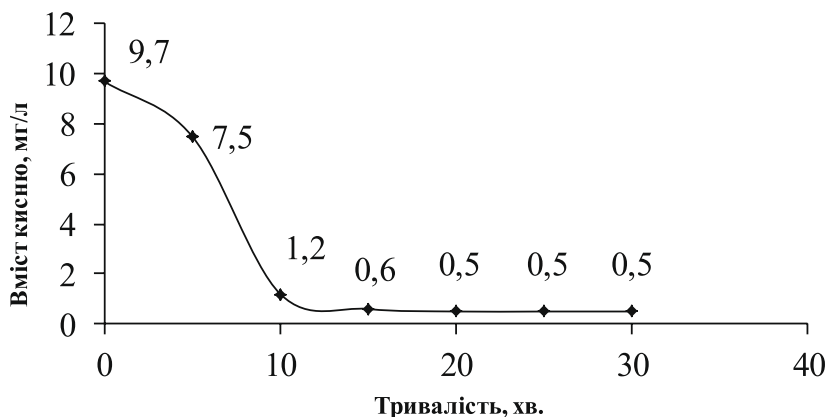


Рис. 1. Залежність вмісту кисню в воді для ін'єкцій від тривалості насичення інертним газом (азотом).

Як видно з рис.1, при пропусканні азоту через воду для ін'єкцій через 20 хвилин знижується вміст кисню до 0,5 мг/л. При подальшому насиченні цей показник не змінювався. Тому вважаємо оптимальним проведення газового захисту розчину на стадії приготування не менше 20 хвилин.

Нами досліджена необхідність використання газового захисту для розчину на основі цитрату срібла для ін'єкцій в ампулах. Для проведення досліджень були виготовлені 2 серії препарату за обраними прописами без використання інертного газу, а також серії з насиченням розчину азотом і запаюванням ампул в струмі азоту. Зразки препарату аналізувалися за такими показниками: рН, кількісний вміст, кольоровість і прозорість протягом 12 міс. зберігання при кімнатній температурі.

Результати досліджень впливу газового захисту азотом при ампулюванні розчину на показники якості розчину на основі срібла цитрату представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Вивчення стабільності розчину на основі срібла цитрату
в ампулах без використання газового захисту**

Показники якості	Початок експерименту	Тривалість спостереження, міс.				
		3	6	9	12	15
Опис	прозора рідина світло-жовтого кольору				завис	не відповідає
Прозорість	прозорий				не відповідає	не відповідає
Кольоровість	витримує порівняння з еталоном Y_5				не відповідає	не відповідає
pH розчину (6,0-7,0)	6,63±0,02	6,64±0,01	6,62±0,02	6,63±0,01	6,60±0,02	6,61±00,1
Кількісний вміст іонів аргентуму (не < 0,45 мг/мл)	0,52±0,01	0,51±0,01	0,51±0,02	0,51±0,01	0,49±0,01	0,49±0,01
Кількісний вміст декспантенолу, мг/мл (23,7 -26,3)	25,2±0,2	25,2±0,1	25,1±0,2	24,9±0,1	24,8±0,2	25,0±0,1
Кількісний вміст аргініну, мг/мл (24,7 — 27,3)	26,1±0,2	26,1±0,1	26,0±0,2	26,1±0,1	25,9±0,4	25,9±0,3

Примітка: $P \pm 95\%$, $n=5$.

Таблиця 2

Вплив газового захисту азотом на показники якості розчину на основі цитрату срібла протягом 15 місяців зберігання

Показники якості	Початок експерименту	Тривалість спостереження, міс.				
		3	6	9	12	15
Опис	прозора рідина світло-жовтого кольору					
Прозорість	прозорий					
Кольоровість	витримує порівняння з еталоном Y_5					
pH розчину (6,0-7,0)	6,65±0,01	6,64±0,02	6,63±0,02	6,62±0,04	6,61±0,04	6,65±0,01
Кількісний вміст іонів аргентуму (не < 0,45 мг/мл)	0,51±0,01	0,50±0,01	0,50±0,02	0,50±0,01	0,49±0,03	0,50±0,01
Кількісний вміст декс-пантенолу, мг/мл (23,7-26,3)	25,5±0,2	25,4±0,3	25,5±0,1	25,0±0,4	25,4±0,3	25,2±0,4
Кількісний вміст аргініну, мг/мл (24,7 — 27,3)	26,0±0,1	26,0±0,2	26,1±0,1	26,1±0,1	26,0±0,3	25,9±0,2

Примітка: $P \pm 95\%$, $n=5$.

З даних таблиці 1 видно, що зразки препарату, виготовлені без газового захисту азотом, після 12 місяців зберігання не відповідали нормативному документу, який нами розробляється на препарат, за показниками «Опис», «Прозорість», «Кольоровість», так як кисень і вуглекислий газ, що містяться в розчині, можуть викликати випадання суспензії срібла. Тому наступним етапом наших досліджень було вивчення впливу газового захисту при ампулюванні, на стабільність комбінованого препарату з срібла цитратом, декспантенолом та аргініном. Результати представлені у таблиці 2.

Аналізуючи дані таблиці 2, можна зробити висновок, що використання азоту для газового захисту дозволяє запобігти деструктивному впливу кисню повітря і зберегти стабільність розчину на основі цитрату срібла в ампулах протягом 15 місяців зберігання.

Висновки. Комбінований препарат з срібла цитратом, декспантенолом та аргініном, виготовлений з використанням азоту для газового захисту розчину при ампулюванні, відповідав вимогам методик контролю якості на препарат за всіма показниками протягом 15 місяців зберігання. Серії препарату, виготовлені без використання азоту, не відповідали вимогам нормативної документації за показниками «Опис», «Прозорість», «Кольоровість» протягом 12 місяців зберігання. Тому при виробництві препарату з срібла цитратом, рекомендовано використовувати метод газового захисту розчином азоту у процесі приготування лікарської форми з метою запобігання деструктивного впливу кисню повітря.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гухман Л. М. Оценка степени вытеснения кислорода азотом при ампулировании лекарственных препаратов / Л. М. Гухман // Хим. — фармац. журн. — 1990. — Т. 24, № 4. — С. 65–66.
2. Державна фармакопея України: в 3 т. // Державне підприємство «Український науковий експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — 1128 с.
3. Настанова 42-3.3:2004. Настанови з якості: Лікарські засоби. Випробування стабільності / Георгієвський В., Ляпунов М., Безугла О. [та ін.] — Київ : МОЗ України, 2004. — 60 с.
4. Developing an injectable formula containing an oxygen-sensitive drug: a case study of danofloxacin injectable. / K. Kasrain, A. Kuzniar, G. Wilson Gabrielle [et al.] // Pharm. Dev. and Technol. — 1999. — Vol. 4, № 4. — P. 475-480.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

5. European pharmacopoeia 8th ed. — Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care, 2013. — 3655 p.
6. Good manufacturing practice for sterile pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. WHO Technical Report Series, # 902. Annex 6 — World Health Organization. — 2002. — 220 p.
7. Sarfaraz K. Niazi Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Sterile Products // Sarfaraz K. Niazi // New York: United States. — 2009. — 434 p.
8. Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Third Edition. 3 Volume Set. // Sandeep Nema, John D. Ludwig. — New York: United States, 2010. — 408 p.

Влияние кислорода воздуха на стабильность препарата на основе цитрата серебра в ампулах

Ж. Н. Полова, Л. Г. Алмакаева

Национальный медицинский университет

имени А. А. Богомольца, г. Киев,

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Введение. Важным требованием, предъявляемым к стерильным растворам, является их стабильность в течение регламентированного срока хранения. Некоторые лекарственные вещества неустойчивы при производстве или хранении, не выдерживают условий тепловой стерилизации и могут подвергаться различным химическим превращениям. Поэтому исследование стабильности лекарственного препарата с цитратом серебра на всех этапах технологического процесса, является важным условием обеспечения гарантированного качества стерильного препарата.

Цель. Исследование влияния кислорода воздуха на стабильность раствора на основе цитрата серебра в ампулах и выбор метода ее повышения.

Материалы и методы. Объектами исследования были серии препарата в стеклянных ампулах объемом 10 мл, нарабатанные в асептических условиях научно-исследовательской лаборатории. Количественное содержание ионов серебра определяли тиоцианометрически. Количественное определение L — аргинина гидрохлорида и декспантенола проводили методом жидкостной хроматографии. Потенциометрическое определение pH, определения прозрачности, цветности препарата и статистическую обработку результатов экспериментальных

данных проводили в соответствии с методиками Государственной Фармакопеи Украины.

Результаты. Исследована необходимость использования газовой защиты для раствора на основе цитрата серебра в ампулах. Были изготовлены серии препарата без использования инертного газа, а также серии с насыщением раствором азота и запайкой ампул в токе азота. Образцы препарата анализировались по показателям: рН, количественное содержание, цветность и прозрачность в течение 15 месяцев хранения при комнатной температуре. Серии препарата, приготовленные без газовой защиты азотом, после 12 месяцев хранения не соответствовали нормативной документации по показателям «Описание», «Прозрачность», «Цветность», так как кислород и углекислый газ, содержащиеся в растворе, могут вызвать выпадение в осадок серебра.

Выводы. Установлено, что использование азота для газовой защиты позволяет предотвратить деструктивное воздействие кислорода воздуха и сохранить стабильность раствора на основе цитрата серебра в ампулах в течение 15 месяцев хранения.

Ключевые слова: серебра цитрат, кислород воздуха, газовая защита, стабильность.

Influence of air oxygen on stability of the drug based on the silver citrate in ampoules

Z. N. Polova, L. G. Almakayeva

**O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv,
National University of Pharmacy, Kharkiv**

Introduction. An important requirement for sterile solutions is their stability during the specified shelf life. Some drugs are unstable during production or storage, they do not withstand the conditions of heat sterilization and may be subjected to various chemical reactions. Therefore, the study of the stability of the drug with silver citrate at all stages of the process is an important condition for ensuring the quality of the sterile drug.

Aim. The study of the effect of air oxygen based on the stability of silver citrate solution in ampoules and the choice of the method for increasing.

Materials and methods. The objects of the study were series of the preparation in glass ampoules of 10 ml volume developed in the aseptic conditions of the research laboratory. The quantitative content of silver ions was determined by thiocyanometry. The quantitative determination of L — arginine hydrochloride and dexpanthenol was carried out by liquid chromatography. Potentiometric determination of pH, determination of transparency, color of the preparation and statistical processing of experimental data were carried out in accordance with the methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Results. The necessity of using gas protection for silver citrate solution in ampoules was investigated. The series of the preparation was prepared without the use of inert gas, and also a series with saturation with a solution of nitrogen and sealing of ampoules in a stream of nitrogen. Samples of the preparation were analyzed for pH, quantitative, color and transparency values during 15-month storage at room temperature. Series formulation prepared without nitrogen gas protection, after 12 months of storage does not conform to the standard documentation ratios “Description”, “Transparency”, “Color since oxygen and carbon dioxide contained in the solution may cause silver precipitate.

Conclusions. It was founded that the use of nitrogen gas for protection allows preventing the destructive effects of atmospheric oxygen and maintain stability of the solution based on the silver citrate in ampoules for 15- month storage.

Key words: silver citrate, air oxygen, gas protection, stability.

Відомості про авторів:

Полова Жанна Миколаївна — кандидат фармацевтичних наук, доцент, виконуюча обов'язки завідувача кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Пушкінська, 22.

Алмакаєва Людмила Григорівна — доктор фармацевтичних наук, професор, завідувача науково-дослідною лабораторією парентеральних та оральних рідких лікарських засобів Національного фармацевтичного університету. Адреса: м. Харків, вул. Валентинівська, 4.