



М.С. Алмакаєв

Визначення оптимального рівня рН комбінованого ін'єкційного розчину місцевого анестетика

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», м. Харків

Ключові слова: стандартизація, лідокаїн, клонідин, анестетик, стабільність.

Ключевые слова: стандартизация, лидокаин, клонидин, анестетик, стабильность.

Key words: standardization, lidocain, clonidin, anesthetic, stability.

На основі теоретичних розрахунків з використанням показників констант іонізації лідокаїну і клонідину та отриманих практичних результатів досліджень підібрано оптимальні межі рН середовища для одержання лікарського засобу на основі цих солей. У дібраних межах середовища при рН 5,0–7,0 розчин був стабільним за всіма показниками аналітичної документації.

На основе теоретических расчетов с использованием показателей констант ионизации лидокаина и клонидина и полученных практических результатов исследований подобраны оптимальные пределы рН среды для получения лекарственного средства на основе этих солей. В подобранных пределах среды при рН 5,0–7,0 раствор был стабильным по всем показателям аналитической документации.

Based on of theoretical calculations with the use of ionization constants data of lidocaine and clonidine and practical results of the researches which were obtained, the optimal limits of рН for the preparation of drugs based of these salts were established. In the limits of environment at рН 5,0–7,0 solution was stable on all indexes of analytical document.

У фармацевтичному секторі України здійснюються заходи щодо гармонізації систем стандартизації та сертифікації фармацевтичної продукції зі стандартами і директивами ЄС, що дозволить підвищити рівень забезпечення якості лікарських засобів (ЛЗ). Розробка нових препаратів проводиться відповідно до стандартів, що спричиняє підвищення вимог до фармацевтичної розробки [1,2].

Одним із напрямків у технології створення сучасних ін'єкційних ЛЗ є розробка методів створення стабільних водних розчинів.

Як відомо, стабільність – здатність ЛЗ зберігати фізико-хімічні властивості й фармакологічну активність протягом певного часу з моменту випуску. Стабілізацію лікарських препаратів необхідно розглядати як актуальну комплексну проблему в цілому.

При вирішенні питання про створення стабільного препарату у вигляді розчину необхідно враховувати типи реакцій, яким може піддаватися лікарська речовина, для запобігання можливої несумісності. Надзвичайно важливим моментом в одержанні стабільних розчинів є забезпечення оптимального рН середовища [3].

Мета роботи

Вивчення і встановлення оптимальних меж рН середовища при створенні комбінованого ін'єкційного ЛЗ на основі місцевого анестетика.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктами дослідження були розчини місцевого анестетика лідокаїну гідрохлориду в комбінації з клонідину гідрохлоридом.

Результати та їх обговорення

Відомо, що в розчинах місцевоанестезуючі агенти існують як незаряджені молекули й позитивно заряджені катіони. Вивчено ступінь іонізації лідокаїну й клонідину

у розчині, залежно від рН середовища.

У водному середовищі лідокаїну гідрохлорид (ЛГХ) і клонідину гідрохлорид (КГХ) можуть перебувати у вигляді молекул та іонів. Якщо позначити основи лідокаїну й клонідину ([Lidocain] і [Clonidin] відповідно), то передбачувана схема дисоціації солянокислих солей буде мати вигляд, представлений на *рис. 1*.

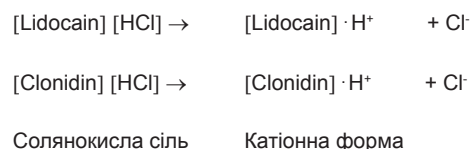


Рис. 1. Схема дисоціації лідокаїну гідрохлориду і клонідину гідрохлориду.

Якщо в розчині підвищувати рН середовища, процес буде йти в напрямку, схема якого представлена на *рис. 2*.

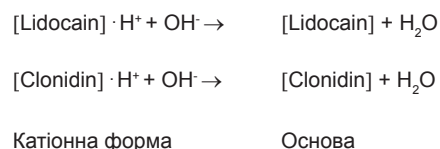


Рис. 2. Утворення основ лідокаїну і клонідину з катіонних форм.

Отже, співвідношення фракції вільних основ і фракції заряджених катіонів залежить від рН розчину. При зниженні рН розчину рівновага зрушується у бік заряджених катіонних форм, і з вільних основ з'являється більше катіонів. Навпаки, при збільшенні рН рівновага зрушується у бік форм вільних основ.

Відносна пропорція незаряджених основ до заряджених катіонів залежить від рКа конкретної активної субстанції й рН розчину та визначається рівнянням Хендерсона-Хасельбаха [4]:

$$pH = pKa + \log \left(\frac{[\text{основа}]}{[\text{катіон}]} \right),$$

рКа розчину – рН, за якого концентрація іонізованих і неіонізованих форм однакова. Зі спеціалізованих літературних джерел відомо, що рКа лідокаїну становить 7,86, а клонідину – 8,3 [5].

Отже, при рН, близькому до значень рКа лідокаїну і клонідину (8,0±0,3), у розчині буде перебувати однакова кількість основ і протонізованих форм лідокаїну і клонідину. З огляду на те, що основи погано розчинні у воді, це створює певні труднощі в приготуванні їх розчинів. Рівновагу в розчині необхідно зміщувати в бік утворення катіонних форм (використовувати для приготування розчину солянокислі солі). Для цього рН розчину повинен бути нижче ніж 8,0±0,3.

Виходячи з рівняння Хендерсона-Хасельбаха, при збільшенні концентрації катіонної форми й, одночасно, зменшенні концентрації основи, значення $\log \left(\frac{[\text{основа}]}{[\text{катіон}]} \right)$ прагне до значення -2. Тоді це рівняння для розчину, що містить катіонну форму, набуває вигляду: $pH = pKa - 2$.

Для лідокаїну значення рН розчину, що містить в основному катіоні, складе 5,86, для клонідину – 6,3. Тому найбільш прийнятне значення рН середовища для комбінованого розчину ЛГХ і КГХ повинне бути близьким до значення 6.

Розрахунок ступеня дисоціації лідокаїну та клонідину в залежності від рН середовища.

Для слабо дисоціюючих основ (лідокаїн і клонідин) можна розрахувати ступінь дисоціації їх у розчинах за рівнянням [6]:

$$\text{ступінь дисоціації (\%)} = 100 / (1 + 10^{pH - pKa}).$$

Розрахунок ступеня дисоціації проводили при різних значеннях рН середовища, використовуючи показники констант іонізації лідокаїну (рКа 7,86) і клонідину (рКа 8,3) [5,6,7]. Результати розрахунків показали, що

максимальне значення ступеня дисоціації лідокаїну і клонідину з утворенням катіону (понад 99%, що вказує на повну дисоціацію) досягається при значеннях рН нижче 6. Але при значенні рН нижче 5,0 можуть виникати небажані болісні відчуття при проведенні ін'єкції препарату. При значеннях рН середовища більше 7,0 в розчині буде з'являтися деяка кількість неіонізованих основ лідокаїну та клонідину. Цей процес є гідролізом хлористоводневих солей лідокаїну та клонідину, що утворені слабою основою і сильною кислотою. Схему процесу представлено на *рис. 2*, з якого видно, що лужне середовище сприяє гідролізу. Отже, підвищення рН розчину може призводити до появи зависі або осаду, зумовленого недостатньою розчинністю основ у водному середовищі.

Таким чином, можна припустити, що оптимальне значення рН розчину ЛГХ і КГХ знаходиться в межах від 5,0 до 7,0.

З метою уточнення цього інтервалу проведено практичні дослідження розчинів встановленого складу з різним значенням рН середовища. Досліджено також критичні значення рН для розчину в інтервалі 4,5–7,5.

Відомо, що активні субстанції ЛГХ і КГХ при розчиненні у воді в концентрації 5% характеризуються рівнем рН 4,0–5,5 (ЛГХ) і 4,0–5,0 (КГХ). Тому для досягнення рівня рН 6,0±1,0 у комбінованому ЛЗ на основі ЛГХ і КГХ вивчено можливість корегування цього показника розчинами гідроксидів лужних металів – калію або натрію [4,8].

З огляду на процеси, що відбуваються в організмі при введенні місцевих анестетиків, як найбільш прийнятний з фізіологічної точки зору використано 1М розчин натрію гідроксиду для корегування рН розчину ЛГХ і КГХ.

Приготовано серії розчинів ЛГХ і КГХ (80 і 0,04 мг/мл відповідно) з різними значеннями рН, які досягались додаванням до розчинів 1М розчину натрію гідроксиду або кислоти хлористоводневої. Залежність показників якості розчинів ЛГХ і КГХ від значення рН представлено в *табл. 1*.

Таблиця 1

Залежність показників якості розчину ЛГХ і КГХ від значення рН середовища

рН	Прозорість	Кольоровість	Кількісний вміст, мг/мл*	
			ЛГХ	КГХ
4,5	Прозорий	Менше BY_7	81,5	0,04
5,0	Прозорий	Менше BY_7	81	0,0399
5,5	Прозорий	Менше BY_7	81,3	0,0399
6,0	Прозорий	Менше BY_7	79,9	0,04
6,5	Прозорий	Менше BY_7	81,3	0,0401
7,0	Прозорий	Менше BY_7	80,9	0,0399
7,5	Завись	Менше BY_7	81	0,0399

Примітки: n=5, * – вміст ЛГХ (80 г/л) з урахуванням припустимих меж – від 76 до 84 мг/мл; КГХ (0,04 г/л) – від 0,038 до 0,042 мг/мл.

Як видно з даних *табл. 1*, у досліджуваних інтервалах рН 4,5–7,0 розчини прозорі, колір відповідає вимогам, не спостерігається зменшення кількісного вмісту діючих речовин. Додавання розчину натрію гідроксиду до рН розчину більше 7,5 призводить до одержання непрозорого розчину (через утворення малорозчинних основ лідокаїну та клонідину).

Отже, зважаючи на хімічну стабільність і фармакологічні аспекти, теоретично обрано і практично підтверджено інтервали рН від 5,0 до 7,0; їх можна використовувати при складанні аналітичної документації на препарат.

Висновки

1. На основі теоретичних розрахунків з використанням показників констант іонізації лідокаїну і клонідину та отриманих практичних результатів досліджень підібрано оптимальні межі рН середовища для одержання ЛЗ на основі цих солей.

2. Запропонований інтервал рН для розчину ЛГХ і КГХ подібний відомому для індивідуальних препаратів цих речовин (5,0–7,0).

3. При розробці складу комбінованого ЛЗ необхідно добирати оптимальні межі рН середовища, враховувати можливість виникнення деструктивних перетворень субстанцій у розчині та їх запобігання.

Література

1. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загоря, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: МОРИОН, 1999. – 896 с.
2. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загоря, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: МОРИОН, 2001. – 472 с.
3. Технология и стандартизация лекарств / под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Харьков: ООО РИРЕГ, 1996. – 784 с.
4. Березов Т.Т. Биологическая химия: учебник / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
5. Обезболивание в условиях стоматологической клиники / Бизяев А.Ф., Иванов С.Ю., Лепилин А.В., Рабинович С.А. – М.: ГОУ ВУМНЦ МЗ РФ, 2002. – 144 с.
6. Петрухин О.М. Аналитическая химия. Химические методы анализа / Петрухин О.М. – М.: Высшая шк., 1992. – 400 с.
7. Butterworth J. Local anesthetics: pharmacology and clinical use / Butterworth J. // *Anesth. Analg.* – 2002. – V. 94 (3 Suppl S). – P. 22–26.
8. Овечкин А.М. Клиническая фармакология местных анестетиков / Овечкин А.М., Осипов С.А. // Региональная анестезия и лечение боли: Тематический сборник / Под ред. А.М. Овечкина, С.И. Ситкина. – Тверь: Изд. «Триада», 2004. – С. 26–36.

Відомості про автора:

Алмакаєв М.С., к. фарм. н., молодший науковий співробітник лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів.

Адреса для листування:

Алмакаєв М.С., 61085, м. Харків, вул. Астрономічна, 33.
Тел.: (057) 720 62 53.