

38. Шаповалова І.О. Вплив нуклеїнату на цитокіновий профіль крові хворих з хронічним токсичним гепатитом, поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння / І.О. Шаповалова // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 1. – С. 224-227.

39. Шаповалова І.А. Вплив нуклеїнату на рівень прозапальних (ІЛ-1 β , ФНПа) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння / І.А. Шаповалова // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 196-200.

40. Шаповалова І.А. Вплив нуклеїнату на рівень циркулюючих імунних комплексів та їх фракційний склад у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння / І.А. Шаповалова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2011. – Вип. 6 (108). – С. 134-146.

41. Шаповалова І.А. Вплив метаболічно активного препарату нуклеїнату в комбінації з а-токоферолом на ліпідний спектр крові хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням / І.А. Шаповалова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2012. – Вип. 1 (109). – С. 281-292.

Резюме

Фролов В.М., Ткачук З.Ю., Круглова О.В. Сучасний вітчизняний препарат нуклеїнат в гастроентерологічній практиці (огляд літератури та матеріали особистих досліджень).

Стаття являється оглядом даних літератури про механізми фармакологічної дії і клінічне застосування сучасного препарату природнього походження нуклеїнату при лікуванні хвороб гастроентерологічного профілю.

Ключові слова: нуклеїнат, лікування, медична реабілітація.

Резюме

Frolov V.M., Tkachuk Z.Y., Kruglova O.V. Современный отечественный препарат нуклеинат в гастроэнтерологической практике (обзор литературы и материалы личных исследований).

Статья является обзором данных литературы и собственных клинических исследований про механизмы фармакологического действия и клиническое применение современного препарата натурального происхождения нуклеината при лечении заболеваний гастроэнтерологического профиля.

Ключевые слова: нуклеинат, лечение, медицинская реабилитация.

Summary

Frolov V.M., Tkachuk Z.Y., Kruglova O.V. Modern domestic preparation nucleinas in gastroenterological practice.

The article is the review of literature data and personal researches about the mechanisms of pharmacological action and clinical application of modern preparation natural origin nucleinas in gastroenterological practice.

Key words: nucleinat, treatment, medical rehabilitation.

Рецензент: д.мед.н., проф. Я.А. Соцька

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

УДК615.014.24:615.014.83

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ГАЗОВОЇ ФАЗИ НА ЯКІСТЬ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО РОЗЧИНУ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ В ПОЛІЕТИЛЕНОВИХ АМПУЛАХ

В.О. Шевченко, В.С. Бондар, Є.А. Безрукавий

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації,
Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Процес стабілізації парентеральних розчинів є одним з основних етапів при розробці нових лікарських засобів. Стабілізація лікарських речовин, що застосовуються при виготовленні ін'єкційних лікарських форм можливо різними методами, як хімічними, так і фізичними [6,7].

Одним з чинників, що впливає на стабільність ін'єкційних розчинів, є присутність кисню повітря, що знаходиться в розчині і в повітряному просторі ампули над розчином. Крім додавання в розчин антиоксидантів прямої дії, які пов'язують кисень, що знаходиться в розчині, можливий фізичний метод стабілізації ін'єкційного розчину за рахунок попереднього зв'язування (видалення) кисню в розчиннику або приготування і ампулювання із застосуванням газового захисту [10].

Для видалення кисню з води можна використовувати електролітичні, хімічні і фізичні методи. Заслужують на увагу деякі фізичні методи: видалення кисню кип'ятінням; барботажем інертними газами; розпиленням води у вакуумі; дистиляція води в середовищі вуглекислого газу або азоту. У деяких випадках можливе використання органічних смол для зв'язування розчиненого кисню [2].

В умовах промислового виробництва ін'єкційних розчинів попереднє зв'язування кисню в розчиннику нерационально, так як на подальших технологічних стадіях виробництва розчинів в ампулах знову відбувається його насичення. Тому більш доцільно видаляти його в приготованому розчині і безпосередньо перед наповненням і запаюванням ампул. Впровадження цієї технології виробництва буде опрацьовано на ВАТ «НІКО», м. Макіївка, Донецької обл.

Мета роботи. На підставі вищесказаного нами вивчена можливість газового захисту розчину натрію диклофенаку, розчину для

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

ін'єкцій в ампулах з поліетилену і обґрунтована її необхідність на стадіях технологічного процесу.

Отримані результати та їх обговорення

Речовини, що містять карбонільні, фенольні, етанольні, амінні групи з рухливими атомами водню, є речовинами, що легко окислюються [5,9]. Молекула диклофенаку натрію містить амінну групу, що відносить субстанцію до речовин, що легко окислюється. Крім хімічного методу стабілізації шляхом введення в розчин прямого антиоксиданту [8], нами досліджувалася можливість додаткової стабілізації розчину фізичним методом, що полягає у видаленні кисню повітря, що є каталізатором окислювальних процесів, з розчину і з повітряного простору ампули.

Для дослідження можливості максимального видалення кисню з розчину на стадії приготування нами вивчалось 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 гідроксидом марганцю (II) в лужному середовищі. При підкисленні при наявності йодиду, окислений гідроксид марганцю знову відновлюється, а кількість йоду, що виділяється при цьому, еквівалентно вмісту розчиненого кисню і визначається титруванням [3,4].

Наявність органічних речовин, у тому числі неводних розчинників може вплинути на результат, так як вони можуть реагувати з киснем або окисленим марганцем в лужному середовищі. Отже, визначення вмісту кисню в розчині диклофенаку натрію, що містить у своєму складі крім води для ін'єкцій, пропіленгліколь, утруднено. Але можна припустити, що зміна вмісту кисню в досліджуваному розчині при насиченні його інертним газом (азотом) йде як і в воді, так як щільність приготовленого розчину практично не відрізняється від щільності води для ін'єкцій [9].

Вивчення літературних даних показав, що пропускання через воду інертного газу азоту протягом 20 хв. знижує кількісний вміст кисню в ній до 0,5 мг/л і в подальшому цей показник не змінюється [2].

Таким чином, зроблено висновок про необхідність насичення приготовленого розчину диклофенаку натрію протягом не менше 20 хв., що було підтверджено в процесі експериментальних робіт.

Наступним етапом наших робіт було вивчення впливу газового захисту при наповненні та запаюванні ампул. З метою визначення негативного впливу кисню повітря на розчин диклофенаку натрію

2,5%, ампулювання препарату проводилося в умовах газового захисту азотом і без газового захисту при шприцевому наповненні ампул (заміни повітряної фази над розчином на інертний газ при наповненні та запаюванні ампул). Проводився контроль показників якості серій препарату, приготовлених без газового захисту, а також серій, приготовлених з запаюванням ампул в струмі азоту [1,11].

Результати досліджень з впливу газового захисту при приготуванні препарату представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення впливу методів ампулювання на стабільність ін'єкційного розчину диклофенаку натрію 2,5%

Показники		Термін зберігання				
Найменування	Регламентовані межі	Початкове	6 міс.	12 міс.	18 міс.	24 міс.
Серія 020106 (без азоту)						
Прозорість	Повинен бути прозорим	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
Кольоровість	Оптична щільність не більше 0,5	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	не відповідає
pH розчину	від 7,8 до 8,8	8,5	8,4	8,4	8,5	8,5
Сторонні домішки	Загальна сума не більше 1,5 %	0,21	0,31	0,32	0,34	0,36
Кількісний вміст диклофенаку натрію	від 22,5 мг до 27,5 мг/мл	25,51	25,74	25,96	26,19	26,28
Серія 030106 (в струмі азоту)						
Прозорість	Повинен бути прозорим	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
Кольоровість	Оптична щільність не більше 0,5	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
pH розчину	від 7,8 до 8,8	8,2	8,1	8,1	8,2	8,2
Сторонні домішки	Загальна сума не більше 1,5 %	0,21	0,21	0,22	0,23	0,24
Кількісний вміст диклофенаку натрію	від 22,5 мг до 27,5 мг/мл	25,3	25,4	25,4	25,9	26,1

Експериментальні дані показали, що при ампулюванні розчину без азоту при наявності стабілізатору, розчин залишається стабільним протягом 18 місяців, однак це обмежує термін зберігання готового лікарського засобу, що викликає необхідність газового захисту діючої речовини в процесі виробництва препарату.

Нами була вивчена проникність первинної упаковки для азоту, з метою підтвердження наявності інертного газу в розчині і повітряному просторі ампули в процесі зберігання. Для чого були напрацьовані зразки однієї серії без азоту і з газовим захистом. Зразки зважували протягом досліджуваного терміну зберігання для визначення можливого виходу азоту через стінки поліетиленової ампули. В якості контролю використовували скляні ампули з розчином диклофенаку натрію, приготовані аналогічними методами. Результати досліджень представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Порівняльний аналіз зразків препарату в різних видах упаковки протягом зберігання (2 роки)

Час зберігання	Середня маса поліетиленових ампул з розчином		Середня маса скляних ампул з розчином (контроль)	
	Без азоту	У присутності азоту	Без азоту	У присутності азоту
Початкове	2,6541	2,7141	4,4102	4,4716
Кінцеве	2,5745	2,6327	4,4101	4,4714
Δ маси ампул	0,0798	0,0814	0,0001	0,0002
% зміни маси	3,01	3,00	0,002	0,004

Проведені дослідження показали, що проникність азоту через стінки поліетиленових ампул не значно відрізняється від проникності повітря. Спостерігається втрата маси ампули з розчином за рахунок випаровування розчинника, отже, можна вважати, що азот виконує свою функцію газового захисту діючої речовини в розчині, як у скляних, так і в поліетиленових ампулах.

Висновки

1. Науково обґрунтовано та експериментально доведено вплив газового захисту азотом на розчин натрію диклофенаку 2,5% для ін'єкцій в поліетиленових ампулах.

2. Розглянуто технологічні аспекти приготування ін'єкційних розчинів на етапі приготування, наповнення та запаювання ампул

з розчином з урахуванням використання інертного газу, як фізичного методу стабілізації речовин, що легко окислюється.

3. Впровадження ін'єкційного розчину натрію диклофенаку 2,5% в поліетиленових ампулах у промислове виробництво на ВАТ «НІКО», м. Макіївка, Донецької обл.

Література

1. Андрюкова Л.Н. Первичная упаковка офтальмологических растворов: материалы, используемые для производства контейнеров, и фармацевтическая разработка / Л.Н. Андрюкова // Фармаком. - 2004. - № 1. - С. 78 - 84.
2. Волков В. Вода без кислорода / В.Волков, Г.Терещенко // The Chemical Journal. - 2009. - Июнь-июль. - С. 46 - 48.
3. Гухман Л.М. Оценка степени вытеснения кислорода азотом при ампулировании лекарственных препаратов / Л.М. Гухман // Хим. - фармацев. журн. - 1990. - Т. 24, № 4. - С. 65-66.
4. Курченко И.Н. Исследования в области технологии и теоретических основ стабилизации растворов для инъекций нестойких лекарственных веществ: дис. на соиск. ... д-ра фармацев. наук / И.Н. Курченко. - Харьков, 1989. - 277 с.
5. Пат. 20090286718 США, МПК А61К38/13; А61Р27/02. Stable Aqueous Cyclosporin Compositions / William Francis Stringer (США); SIRION THERAPEUTICS INC. (США), № 20080272445 заяв. 17.11.2008; опубл. 19.11.2009. - 9 с.
6. Руководство 42-3.3:2004. Руководство по качеству. Лекарственные средства. Фармацевтическая разработка. - Киев: МЗ Украины, 2004. - 61 с.
7. Технология и стандартизация лекарств / под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. - Харьков: РИРЕГ, 1996. - 784 с.
8. Титова А.В. Технологические функции и свойства вспомогательных веществ и их систематизация / А.В. Титова, А.П. Арзамасцев // Человек и лекарство: тез. докл. XI Росс. нац. конгр., Москва, 19-23 апр. 2004 г. - М., 2004. - С.897-898.
9. Фармацевтична хімія: навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. і фармацев. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III- IV рівнів акредитації / [П.О. Безуглий, І.В. Українець, С.Г. Таран та ін.; за заг. ред. П.О. Безуглого]. - Харків: вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2002. - 448 с.
10. Developing an injectable formula containing an oxygen-sensitive drug: A study of danofloxacin injectable / K. Kasrain, A. Kuzniar, G. Wilson Gabrielle [et al.] // Pharm. Dev. and Technol. - 1999. - Vol. 4, № 4. - P. 475-480.
11. Patil R.K. Extractive spectrophotometric determination of iron as an impurity in pharmaceutical raw materials / R.K. Patil, D.G. Dhuley // Indian J. Pharm. Sci. - 2001. - Vol. 63, № 6. - P. 535 - 537.

Резюме

Шевченко В.О., Бондар В.С., Безрукавий Є.А. *Вивчення впливу газової фази на якість парентерального розчину диклофенаку натрію в поліетиленових ампулах.*

Розглянуто питання щодо стабілізації діючої речовини, що легко окислюється, у ін'єкційному розчині з використанням як хімічних, так і фізичних методів стабілізації.

Ключові слова: речовини, що легко окислюється, стабілізація, кисень, захист азотом.

Резюме

Шевченко В.А., Бондарь В.С., Безрукавий Е.А. *Изучение влияния газовой фазы на качество парентерального раствора диклофенака натрия в полиэтиленовой упаковке.*

Рассмотрен вопрос о стабилизации легкоокисляемого действующего вещества в инъекционном растворе с использованием как химических, так и физических методов стабилизации.

Ключевые слова: легкоокисляемые вещества, стабилизация, кислород, защита азотом.

Summary

Shevchenko V.O., Bondar V.S., Bezrukavii E.A. *Study of gas phase on quality parenteral solution of diclofenac sodium in plastic vials.*

Consider for stabilization of the active substance, which is easily oxidized in the injection solution using both chemical and physical methods of stabilization.

Key words: substance that easily oxidized, stabilization, oxygen, nitrogen protection.

Рецензент: д.фарм.н., проф. О.П. Гудзенко

ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ