

- болеваний органов пищеварения // Фармаком. – 1999. - № 3/4 – С. 71-77.
3. Сапожников И.Г., Маслова Н.Ф., Попов С.Б., Яковлева Л.В. Вимоги до сучасних антацидичних засобів, зумовлені патогенезом захворювань органів травлення // Клінічна фармація. – 1999. - Т. 3, № 2. – С. 36-39.
 4. Мамчур Ф.І. Довідник з фітотерапії. – К.: "Здоров'я", 1986. – 278 с.
 5. Вихтинская И.Л. Советы фитотерапевта // Фитотерапия в Украине. – 1998. - № 2-3. – С. 61.
 6. Георгиевский В.П., Оболенцева Г.В. Концепция создания препаратов природного происхождения в Государственном научном центре лекарственных средств // Фармаком. – 1999. - № 3/4. – С. 27-38.
 7. Патент 44321 Україна, 7A61K35/87, C07H3/02. Спосіб отримання суми поліфенолів / Безпалько Л.В. Крицька Т.М. Шаламай А.С. Бікбулатова Т.Н. та ін. – Опубл. 15.02.02. – 1 с.
 8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
 9. Гладух Є.В. Порівняльна оцінка поліфенольних сполук рослинного походження // Фармацевтичний журнал. – 2002. - № 3. – С. 92-94.
 10. Казаринов Н.А., Штейнгарт М.В., Скаун Н.Н. Итоги и перспективы развития производства твердых лекарственных средств // Фармаком. – 1999. - № 3/4. – С. 47-52.
 11. Технология и стандартизация лекарств. Сб. научн. трудов. / Под ред. акад. ИА В.П. Георгиевского и проф. Ф.А. Конева. – Харьков: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
 12. Пашнева Р.О. Розробка складу та технології твердих лікарських форм серцево-судинної дії : Дис. ... к.фарм.н. – Харків, 1997. – 160 с.

Резюме

Гладух Е.В., Пашнев П.Д.

Разработка состава и технологии таблеток альтана

Изучены физико-химические и технологические свойства полифенольных комплексов альтана, танина, сумаха и скумпии. Разработан состав и технология таблеток альтана. Исследовано влияние вспомогательных веществ на показатели качества таблеток и изучена кинетика влагопоглощения порошков при 100 % относительной влажности.

Summary

E.V. Gladukh, P.D. Pashnev

Development of composition and technology of Altan tablets

The physicochemical and technological properties of the altan polyphenolic complexes, tannin, sumach and smoke tree were studied. The composition and technology of tablets was developed. The influence of excipients on the tablet quality attributes was investigated and the kinetics of the powders moisture absorption upon the 100 % relative humidity was studied.

Гладух Євген Володимирович (н. 1963). Закінчив Харківський державний фармацевтичний інститут (1985). К.фарм.н. (1992). Доцент кафедри заводської технології ліків НфаУ (із 1997). Докторант (2000).

Пашнев Петро Дмитрович (н.1941). Закінчив Запорозький фармацевтичний інститут (1964). Д.фарм.н (1992). Професор кафедри заводської технології ліків НфаУ (із 1992).

Стандартизация лікарських засобів

УДК 615.324/21/015.4:616.379-008.64

Мерзликин С. И., Зинченко А. А.

Национальный фармацевтический университет

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Разработка методики газохроматографического определения остаточных количеств этанола и толуола в диакамфе

Разработана газохроматографическая методика определения остаточных количеств толуола и этанола, применяемых в процессе синтеза и очистки диакамфа. Выбранные хроматографические условия позволяют определить остаточные количества этанола и толуола в субстанции.

Диакамф – новое антидиабетическое фармакологическое средство, разработанное в Национальном фармацевтическом университете [1,2,5,7-10].

В связи с тем, что толуол и этанол применяются как органические растворители в процессе синтеза и очистки диакамфа [4,6], а Государственная Фармакопея Украины (ГФУ) регламентирует содержание остаточных количеств указанных растворителей в препаратах [3], нами разработана методика

газохроматографического анализа их остаточных количеств в субстанции диакамфа.

Экспериментальная часть

Поскольку толуол мало растворим в воде уже при комнатной температуре, а этанол имеет малый коэффициент распределения в системе вода-воздух при температуре только более 80 °C, для подготовки анализируемой пробы нами выбран метод получения равновесной газовой фазы при температуре 100 °C с последующим ее газохроматографическим

Рисунок 1

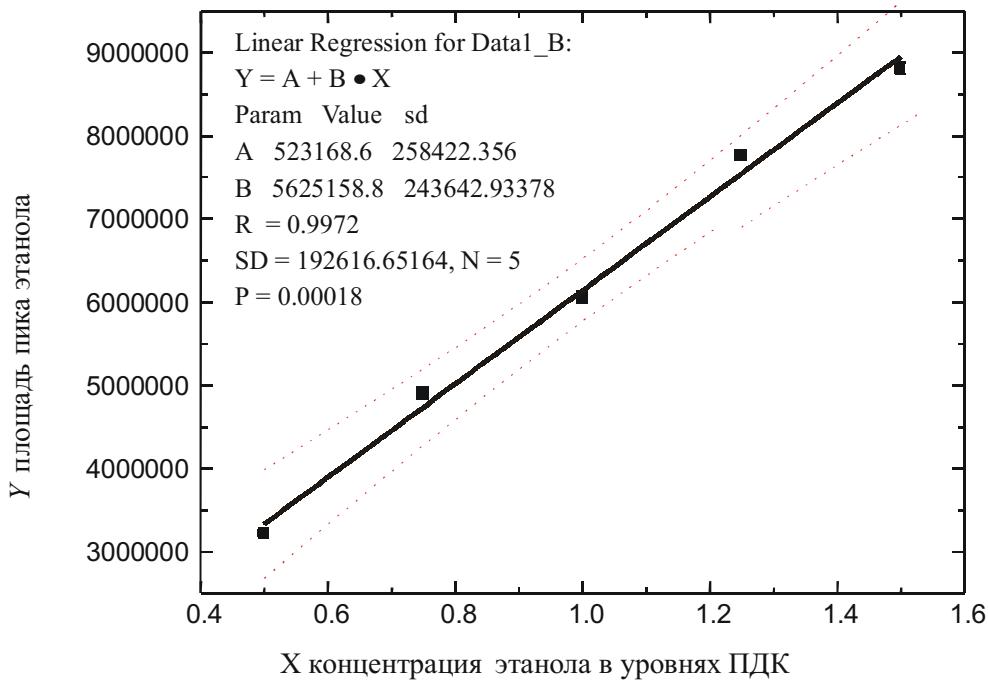


График и параметры линейной зависимости площадей пиков этанола от концентрации этанола в испытуемом растворе

Рисунок 2

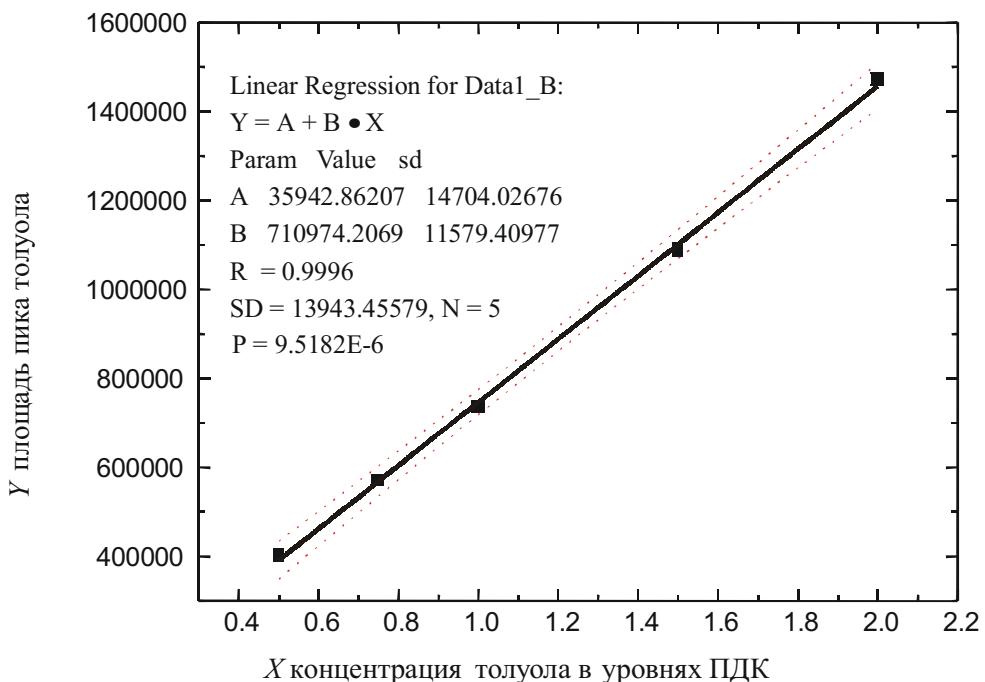


График и параметры линейной зависимости площадей пиков толуола от концентрации толуола в испытуемом растворе

Таблица 1

Метрологические характеристики методики при определении ПДК этанола

M %%	f	X _i	X _{cp}	S ²	S	P	t(P,f)	ДХ	E, %
1.090	4	0.987	1.053	0.0007	0.027	95	2.776	0.03	3.1

Таблица 2

Метрологические характеристики методики при определении ПДК толуола

M %%	f	X _i	X _{cp}	S ²	S	P	t(P,f)	ДХ	E, %
0.090	4	0.0903	0.0897	$3.33 \cdot 10^{-7}$	$5.77 \cdot 10^{-4}$	95	2.776	$2.48 \cdot 10^{-3}$	2.77

анализом — метод рекомендованный ГФУ. В выбранных хроматографических условиях обеспечивается полное разделение пиков определяемых растворителей, что и позволяет определять остаточные количества этанола и толуола в готовом продукте.

Для того, чтобы коэффициенты распределения определяемых растворителей в системе водный раствор - газовая фаза для испытуемых образцов и рабочего стандартного образца (СО) этанола и толуола существенно не отличались, в испытуемые образцы вводили пропиленгликоль в таком же количестве как и образцах СО этанола и толуола, а в образцы СО этанола и толуола вводили диакамф в таком же количестве как и в испытуемых образцах. Количество определение органических растворителей в препарате проводили по разнице площадей пиков на хроматограммах газовой фазы над СО этанола и толуола и испытуемыми образцами.

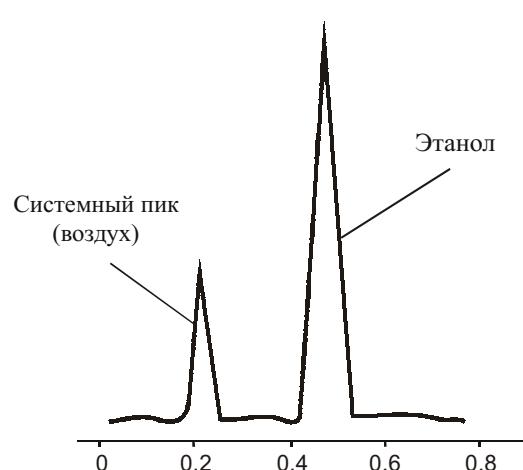
Метрологические характеристики методики и линейную зависимость получаемых результатов от концентрации органических растворителей проверяли на модельных ра-

створах с концентрацией этанола и толуола (Рис. 1 и 2, соответственно) от 0.5 до 2 уровней предельно допустимой концентрации (ПДК). Типичные хроматограммы равновесной газовой фазы над испытуемым образцом и над образцом СО этанола и толуола представлены на Рис. 3 и 4, соответственно.

Поскольку для расчета концентраций органических растворителей в препарате использована разность величин площадей пиков, метрологические характеристики методики зависят от концентрации растворителей в препарате. Метрологические характеристики методики при определении ПДК этанола приведены в Табл. 1, а толуола — в Табл. 2.

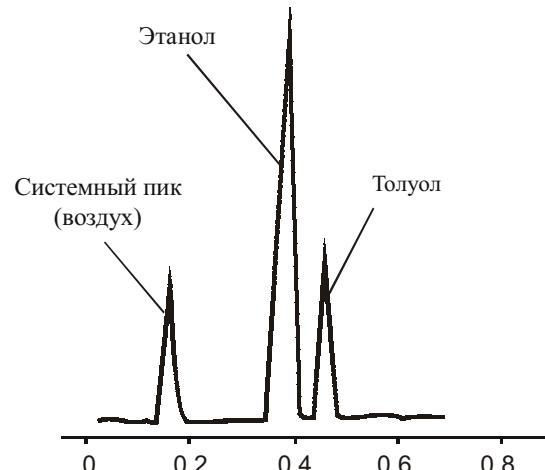
По 0.200 г (навески с точностью ± 0.002 г) препарата помещают в 6 сосудов для проведения анализа равновесной паровой фазы вместимостью 20 мл и в каждый сосуд прибавляют по 5 мл 0.1 М раствора натра едкого. Затем в 3 сосуда прибавляют по 2 мл пропиленгликоля (испытуемые образцы), а в оставшиеся 3 сосуда прибавляют по 2.0 мл раствора СО этанола и толуола. Сосуды сразу же

Рисунок 3



Хроматограмма равновесной газовой фазы над испытуемым образцом диакамфа

Рисунок 4



Хроматограмма равновесной газовой фазы над СО этанола и толуола

герметизируют резиновой мембраной с фотопластовым слоем.

Каждый сосуд выдерживают в течение 20 мин при температуре 100 °С и хроматографируют по 0.2 мл газовой фазы на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая капиллярная, размером 30 м x 0.53 мм;
- неподвижная фаза - 5 %-фенилметилсилоксан, толщина слоя 1.5 мкм;
- температуру колонки программируют: 50 °С выдерживают в течение 5 мин, затем прирост температуры со скоростью 25 °С/мин до температуры 220 °С;
- скорость газа-носителя (гелий, водород) - 8 мл/мин (без деления потока).

Содержание этанола или толуола в препарате (Х), в процентах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_i \cdot m_{oi} \cdot 2 \cdot 2 \cdot 100}{(S_{oi} - S_i) \cdot m \cdot 50 \cdot 25} = \frac{S_i \cdot m_{oi} \cdot 0.32}{(S_{oi} - S_i) \cdot m};$$

где:

S_i - среднее значение площадей пиков этанола или толуола, вычисленное из хроматограмм газовой фазы над испытуемыми образцами;

S_{oi} - среднее значение площадей пиков этанола или толуола, вычисленное из хроматограмм газовой фазы над СО этанола и толуола;

m - масса навески препарата, в граммах;

m_{oi} - масса навески СО этанола или толуола, в граммах.

Содержание C_2H_6O (этанола) в препарате должно быть не более 1.0 %.

Содержание C_7H_8 (толуола) в препарате должно быть не более 0.1 %.

Результаты анализа считаются достоверными, если выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы».

Примечания:

1. Приготовление раствора СО этанола и толуола. 5 мл пропиленгликоля Р помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют около 0.65 г (точная навеска) этанола Р и около 0.07 г (точная навеска) толуола Р, доводят объём раствора пропиленгликолем Р до метки и перемешивают.

Срок годности раствора 1 мес.

2.0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объём раствора 1,2-пропиленгликолем до метки и перемешивают.

Срок годности раствора 7 сут.

2. Проверка пригодности хроматографической системы. Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков этанола и толуола, вычисленный из хроматограмм газовой фазы над СО этанола и толуола, должен быть не менее 1.8;

- эффективность хроматографической колонки, вычисленная по пику толуола из хроматограмм газовой фазы над СО этанола и толуола, должна быть не менее 5000 теоретических тарелок;

- относительное стандартное отклонение площадей пиков этанола, вычисленное из хроматограмм газовой фазы над СО этанола и толуола, должна быть не более 5 % из 5 параллельных определений.

Выводы

1. Разработана методика газохроматографического определения остаточных количеств этанола и толуола в субстанции диакамфа – нового антидиабетического фармакологического средства.

2. Выбранные хроматографические условия позволяют определить содержание этанола и толуола в концентрациях, регламентируемых статьей 5.4 ГФУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боднар П.М., Кононенко Л.О., Мерзлікін С.І. Застосування препаратору діакамф у лікуванні хворих на інсулінозалежний цукровий діабет // Ендокринологія. – 1999. – Т.4, №1. – С. 110-111.
2. Боднар П.М., Мерзлікін С.І., Кононенко Л.О. Клінічне випробування цукрознижуючої та антиоксидантної дії діакамфу – нового фармакологічного засобу // Клінічна фармація. – 2001. - № 3(5). – С. 46-48.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. - С. 306-309.
4. Мерзлікін С.І., Болотов В.В. Залежність чистоти діакамфу від умов синтезу // Фармаком. - 2003. - № 1. - С. 65-68.
5. Мерзлікін С.І., Черних В.П. Пероральні цукрознижуючі засоби: досягнення та сучасні аспекти розробки // Фізіологічно активні речовини. – 2001. - № 2 (32). – С. 4-10.
6. Мерзлікін С.І., Черных В.П., Яременко Ф.Г. Синтез диакамфа и установление структуры его примесей // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – 2001. – Вип. VII. – С. 66-71.
7. Полторак В.В., Гладких О.І., Мерзлікін С.І. та ін. Цукрознижуюча дія діакамфу у тварин з цукровим діабетом гетерогенного генезу // Вісник фармації. – 1997. - № 1 (15). – С. 81-84.
8. Poltorak V., Merzlikin S., Gladkikh A. et al. Antidiabetogenic effect of diacamph on the animals with heterogenous insulin insufficiency // Can. J. of Physiol. and Pharmacol. – 1994. - Vol. 72. - Suppl. 1. – P. 229.

9. Poltorak V., Merzlikin S., Gladkikh A. et al. Novel non-sulfanylurea hypoglycemic agent Diacamph with protective effect on experimental diabetes development // Abstr. XVth International Diabetes Federation Congress. — Kobe, Japan, 1994. - P.107.
10. Poltorak V., Merzlikin S., Gladkikh A. et al. Diacamph, a new compound for the protection of the absolute insulin insufficiency development // Horm. and Metabolic. Res. Abstr. — Athens, Greece, 1995. - Suppl. 1. — P.182.

Резюме

Мерзлікін С.І., Зінченко О.А.

Розробка методики газохроматографічного визначення залишкових кількостей етанолу та толуолу в діакамфі

Розроблено газохроматографічну методику визначення залишкових кількостей толуолу та етанолу, що використовуються у процесі синтезу та очистки діакамфу. Обрані хроматографічні умови дозволяють визначити вміст залишкових кількостей етанолу та толуолу в субстанції.

Summary

Merzlikin S.I., Zinchenko A.A.

Development of residual ethanol and toluene determination in diacamph method by gas chromatography

Gas chromatography method for the determination of residual ethanol and toluene used during diacamph synthesis and purification was developed. The chosen chromatographic conditions allow to determine the residual ethanol and toluene in diacamph substance.

Мерзлікін Сергей Іванович (р. 1958). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1986). Доцент кафедры токсикологической химии НФаУ (2002). К.х.н. (1991).

Зінченко Олександр Анатольєвич (р. 1956). Окончил Харьковский университет (1983). Науч. сотр. лаборатории хроматографии (1992).

Фармакологічні дослідження

УДК: 615.276:616.345:612.014.462.9:616-003.9:549.67

Яковлєва Л.В., Бондарев Є.В.

Національний фармацевтичний університет

Експериментальне обґрунтування застосування в проктології нового ентеросорбенту на основі природного мінералу цеоліту – «Грацеол»

На моделі проктиту, викликаного ректальним уведенням 5% розчину фенолу, вивчена дія нового природного ентеросорбенту - гранул цеоліту "Грацеол" у порівнянні з активністю вітчизняного ентеросорбенту синтетичного походження – ентеросгелем. Гранули цеоліту значно послаблюють ступінь ушкодження прямої кишки, мають протизапальну дію, сприяють посиленню трофіки та поліпшенню загального стану експериментальних тварин. При цьому препарат порівняння ентеростель показав менш виразну протизапальну й антиоксидантну дію. Проведені експериментальні дослідження свідчать про перспективність використання гранул цеоліту в лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту.

Лікування деструктивно-запальних захворювань прямої кишкі (геморой, проктит, прапроктит, проксигмоїдит) є актуальною проблемою сучасної медицини, що обумовлено поширеністю зазначених патологій (11). Унаслідок неясності етіології та відсутності єдиної теорії патогенезу фармакотерапія даної групи захворювань складна та часто недостатньо ефективна. У зв'язку з цим залишається актуальну проблему виробництва лікарських засобів і розробки методів лікування, що коригують прояви недостатності функції кишечника. Одним із таких методів є метод ентеросорбції (ЕС). Ентеросорбція заснована на здатності ентеросорбентів, завдяки високим сорбційним властивостям, зв'язувати та виводити зі шлунково-кишкового тракту різні екзогенні й ендогенні речовини, мікроорганізми та їхні токсини.

У медичній практиці використовують, в основному, вуглецеві, кремнієві та полімерні сорбенти. Асортимент ентеросорбентів вітчизняного виробництва обмежений активованим вугіллям, сорбогелем та ентеросгелем. Все вищезазначене стало передумовою розробки нового препарату даної групи. Із огляду на те, що в Україні знаходяться унікальні родовища цеолітів, які у своєму складі містять мікро- та макроелементи, необхідні для організму людини, можливе створення ентеросорбентів із комплексною фармакологічною дією.

У Національному фармацевтичному університеті (НФаУ) на кафедрі заводської технології ліків доцентом Д.В. Рибачуком була стандартизована субстанція цеоліту марки А, фармакологічне вивчення якої проводиться в ЦНДЛ НФаУ. Установлено, що в дозі 0.5 г/кг гранули цеоліту мають виражені протиза-