

*Рекомендована д.ф.н., професором О.Х.Піміновим*

УДК 615.453.66:54.061/062:547.466.3

## РОЗРОБКА НОРМАТИВНОЇ АНАЛІТИЧНОЇ ДОКУМЕНТАЦІЇ НА ПОКРИТІ ОБОЛОНКОЮ ТАБЛЕТКИ АМІНАЛОНУ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ

Абдала Халед Муса, П.Д.Пашнєв, В.В.Болотов, О.Є.Богуцька, А.А.Січкар,  
П.П.Пашнєв

Національна фармацевтична академія України

**Розроблений проект нормативної аналітичної документації на таблетки аміналону, виготовлені за новою технологією і покриті оболонкою. Вивчена їх гостра токсичність на миших та щурах.**

Аміналон ( $\gamma$ -аміномасляна кислота) знаходить широке застосування при лікуванні судинних захворювань головного мозку, після інсульту та пошкоджень мозку [9].

У медичній практиці використовують таблетки аміналону по 0,25 г, покриті оболонкою. Недоліком таблеток, що виробляються фармацевтичною промисловістю, є незадовільне зберігання, яке, очевидно, пов'язане з підвищеною волого-проникністю оболонки, що призводить до її розтріскування та зміни зовнішнього вигляду таблеток. На підставі теоретичних основ [7, 8] по виробництву таблеток з покриттям нами [1, 2] була запропонована нова технологія одержання ядер таблеток аміналону та склад оболонки, які забезпечують їх стабільність у процесі зберігання.

Метою дослідження була розробка проекту нормативної аналітичної документації на такі таблетки та вивчення їх гострої токсичності.

До проекту нормативної аналітичної документації включені такі розділи: опис, тотожність, розпад, розчинність, мікробіологічна чистота, кількісне визначення, термін придатності.

При розробці методів стандартизації таблеток були враховані вимоги до нормативної аналітичної документації Фармакопейного комітету України (МУ ФК-1-95).

Для ідентифікації аміналону в таблетках ми використовували метод тонкошарової хроматографії. Для проявлення плям аміналону на хроматограмах використовували 2% розчин нінгідрину в 96% спирті. Середню масу таблеток та їх розподання визначали у відповідності з вимогами ДФ XI, вип. 2, стор. 154.

При визначенні розчинення таблеток використовували вказівки ДФ XI (вип. 2, стор. 154). В

якості середовища розчинення використовували 0,1 Моль розчин кислоти хлороводневої в зв'язку з тим, що таблетки покриті оболонкою, розчиненою в шлунку.

Для визначення кількості аміналону, який перейшов у розчин, використовували методику формольного титрування, прийняту для кількісного визначення.

Враховуючи те, що для отримання таблеток аміналону використовували субстанцію, одержану в результаті амінолізу  $\alpha$ -піролідону, в якій як технологічну домішку визначають  $\alpha$ -піролідон, ми вважали за можливе виключити з нормативної аналітичної документації розділ "Сторонні домішки", оскільки останні визначаються у вихідній субстанції.

При розробці розділу "Мікробіологічна чистота" ми додержувались вимог ДФ XI (вип. 2, стор. 193) і при цьому враховували, що препарат в умовах експерименту не проявляє антимікробної активності.

Для кількісного визначення препарату була використана методика формольного титрування [5]. При розробці методу кількісного визначення використовувались модельні суміші 0,2500 г аміналону з відповідними допоміжними речовинами. Метрологічні характеристики методу кількісного визначення наведені в табл. 1. Дані табл. 1 свідчать про те, що відносна помилка визначення складає 0,87% і не перевищує допустимий інтервал відхилень в аміналоні ( $\pm 5\%$ ).

При визначенні терміну придатності використовували таблетки, які зберігали в банках типу БВ 60-28-ОС за ОСТ 64-2-71-80 з кришками 1.1-28 за ОСТ 64-2-87-81, з прокладками картонними, ущільнюючими з двостороннім поліетиленовим покриттям за ТУ 64-2-269-78. Вільний простір в банках був заповнений ватою медичною гігрокопічною за ДОСТ 5556-81.

Методики виконання тестів та їх результати наведені в експериментальній частині.

Метрологічні характеристики методу кількісного визначення аміналону у таблетках

$\mu, \text{г}$	$f$	$X$	$S^2$	$S$	$P$	$t(P, f)$	$\Delta X$	$\varepsilon, \%$
0,2500	4	0,2526	$6,225 \cdot 10^{-6}$	$7,889 \cdot 10^{-3}$	95%	2,78	0,0022	0,87

**Експериментальна хімічна частина**

Об'єктом дослідження були таблетки аміналону по 0,25 г білого кольору з двоякоопуклою поверхнею. На поперечному розрізі таблеток видно два шари. За зовнішнім виглядом таблетки відповідають вимогам ДФ XI.

Ідентифікація. 0,1 г порошку розтертих таблеток збовтують з 20 мл спирту етилового 70% протягом 5 хвилин. Отриманий розчин фільтрують через паперовий фільтр. 10 мкл (близько 25 мкг аміналону) отриманого розчину наносять на лінію старту хроматографічної пластинки "Silufol UV-254" розміром 7,5x15 см та 10 мкл (близько 25 мкг) розчину стандартного зразка речовини свідка (СЗРС) аміналону. Пластинку висушують на повітря протягом 5 хв., потім поміщають у камеру з сумішшю розчинників: спирт етиловий 96% — спирт бутиловий нормальний — вода (2:1:1). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають з камери, висушують на повітря протягом 15 хв., обприскують 2% розчином нінгідрину в спирті етиловому 96% та нагрівають у сушильній шафі протягом 10 хв. при температурі від 100 до 110°C. Плями розчину препарату та розчину СЗРС аміналону повинні бути однаковими за величиною, інтенсивністю забарвлення (синге забарвлення) та знаходиться на одному рівні.

Приготування розчину СЗРС аміналону. 0,05 г аміналону, що відповідає вимогам фармацевтичної статті на субстанцію, поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, розчинюють в 10 мл спирту етилового 70%, доводять об'єм розчину цим же розчинником до мітки та ретельно перемішують. Середня маса та розпад таблеток відповідали вимогам ДФ XI, вип. 2, с. 154.

Розчинність. Визначення проводять відповідно до вимог ДФ XI, вип. 2, с. 154 на приладі типу "Кошик, що обертається". Середовище розчинення — 0,1 Моль розчин кислоти хлороводневої; об'єм середовища розчинення — 250 мл; швидкість обертання кошика — 100 об./хв.; час розчинення — 45 хв. В кошик поміщають 1 таблетку. Через 45 хв. вибирають з центру склянки для розчинення пробу розчину об'ємом 50 мл, яку фільтрують. Перші 10 мл фільтрату відкидають. 10 мл фільтрату поміщають у колбу, нейтралізують 0,1 Моль розчином натрію гідроксиду за фенолфталейном до слабкорожевого забарвлення; додають 10 мл розчину формальдегіду, попередньо нейтралізованого за фенолфталейном 0,01 Моль розчином натрію гідроксиду до слабкорожевого забарвлення розчину.

Кількість аміналону ( $X$ ) у відсотках від вмісту в таблетці, що переходить у розчин, розраховують за формулою:

$$X = V \cdot K \cdot 0,001031 \cdot 250 \cdot 100/10 \cdot 0,25 = \\ = V \cdot K \cdot 0,001031 \cdot 10000,$$

де:  $V$  — об'єм 0,01 Моль розчину натрію їдкого, витрачений на титрування;

$K$  — поправковий коефіцієнт до молярності 0,01 Моль розчину натрію їдкого;

0,001031 — кількість аміналону, яка відповідає 1 мл 0,01 Моль розчину натрію їдкого в грамах.

Через 45 хв. у розчині повинно перейти не менше 75% аміналону.

Кількісне визначення. 10 таблеток поміщають у мірну колбу місткістю 200 мл, додають 100 мл води та перемішують до повного розпаду таблеток. Доводять об'єм розчину водою до мітки та фільтрують, відкидаючи перші 20-30 мл фільтрату. 10 мл фільтрату переносять у конічну колбу та нейтралізують 0,1 Моль розчином кислоти хлороводневої за фенолфталейном; додають 10 мл розчину формальдегіду, попередньо нейтралізованого за фенолфталейном до слабкорожевого забарвлення, і титрують 0,1 Моль розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення розчину.

1 мл 0,1 Моль розчину натрію їдкого відповідає 0,01031 г  $C_4H_9NO_2$  (аміналону), якого в одній таблетці повинно бути 0,237-0,262 г.

Було встановлено, що після зберігання на протязі двох років і трьох місяців досліджувані таблетки відповідали вимогам розробленої нормативної аналітичної документації.

**Вивчення гострої токсичності****Матеріали та методи**

Вивчення гострої токсичності таблеток аміналону проводили на двох видах тварин (мишах та щурах) при пероральному і внутрішньоочеревинному введенні. Усього в дослідах було використано 24 білих мишей масою 18-21 г і 24 білих щурів масою 160-180 г.

До складу досліджуваних таблеток входять відомі допоміжні речовини, які мають низьку токсичність. Згідно з даними літератури аміналон також має досить низьку токсичність [3]. Тому для досліджень нами були вибрані досить високі дози препарату в перерахунку на діючу речовину: перорально — 10000 мг/кг, 12500 мг/кг і 15000 мг/кг; внутрішньоочеревинно — 1000 мг/кг, 2000 мг/кг і 3000 мг/кг маси тварин.

Препарат вводили у вигляді суспензії: на одну мишу не більше 1 мл, на щура — не більше 5 мл. Таблетки аміналону подрібнювали в ступці, спо-

Таблиця 2

Результати вивчення гострої токсичності таблеток аміналону

Шлях введення	Доза, мг/кг	Ефект, який спостерігався (загиблі тварин/кількість тварин у групі)	
		миші	щури
Пероральний	10000	0/6	0/6
	12500	0/6	0/6
	15000	2/6	0/6
Внутрішньоочеревинний	1000	0/6	0/6
	2000	1/6	0/6
	3000	2/6	1/6

чатку в сухому вигляді, а потім за правилом Дергіна з приблизно половиною кількістю води для ін'єкцій і додавали воду, що залишилась.

Спочатку нами був поставленний експеримент з визначення середньолетальних доз за експрес-методом Т.В.Пастушенка і співавторів [4]. Кожну дозу вводили двом мишам і двом щурам.

Для підтвердження отриманих результатів збільшили кількість тварин у групах до шести. Умови введення препарату були аналогічними. Спостереження за тваринами проводили протягом 15 діб.

#### Результати та їх обговорення

Результати експерименту за експрес-методом визначення токсичності показали, що величина LD<sub>50</sub> на миших і щурах при пероральному введенні складає близько 15000 мг/кг, при внутрішньоочеревинному введенні — більше 3000 мг/кг. Отримані результати свідчать про низьку токсичність препарату, тому подальше збільшення доз, що вводяться, не мало рації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Абдала Халед Муса, Пашиев П.Д., Чуслов А.И. // Фармаком. — 2000. — №6. — С. 30-32.
2. Абдала Халед Муса, Пашиев П.Д., Грінько Г.Д., Пашиев П.П. // Вісник фармації. — 2000. — №2. — С. 19-22.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — Т.1. — 13-е изд., новое. — Х.: Торсинг, 1998. — 560 с.
4. Пастушенко Т.В., Марущий Л.Б., Жуков А.А. // Гигиена и санитария. — 1985. — №6. — С. 46-49.
5. Полюдек-Фабіни Р., Бейрих Т. Органіческий аналіз / Пер. с нем. — Л.: Хімія, 1981. — 624 с.
6. Сидоров К.К. Токсикология новых промышленных химических веществ. — М., 1973. — Вып. 13. — С. 47-57.
7. Kulvanich P., Stewart P.J. // J. Pharm. Pharmac. — 1989. — Vol. 39, №9. — P. 732-733.
8. Okhamafe A.O., Iwebor H.W. // Pharmazie. — 1987. — Vol. 42, №9. — P. 611-613.
9. Wingard I.R.L.B., Brody T.M., Larner L., Schwartz A. Human pharmacology: molecular-clinical. — St.Zauis', Mosby-Year Book, 1990. — 926 р.

УДК 615.453.66:54.061/062:547.466.3

РАЗРАБОТКА НОРМАТИВНОЙ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ НА ПОКРЫТИЕ ОБОЛОЧКОЙ ТАБЛЕТКИ АМИНАЛОНА И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ  
Абдала Халед Муса, П.Д.Пашиев, В.В.Болотов, Е.Е.Богуцкая, А.А.Сичкарь, П.П.Пашиев

Разработан проект нормативной аналитической документации на таблетки аминалона, изготовленные по новой технологии и покрытые оболочкой. Изучена их острая токсичность на мышах и крысах.

Після збільшення тварин у групах були отримані дані, представлені в табл. 2. При введенні препарату у великих дозах (15000 мг/кг перорально і 3000 мг/кг внутрішньоочеревинно) у тварин з'являлися деякі ознаки інтоксикації: розкуювдана шерсть, трохи порушена координація рухів, спостерігалася загальмованість, тварини відмовлялися від їжі, але воду пили. У них притуплялася реакція на зовнішні подразники. Патологічні виділення помічені не були.

Як свідчать дані табл. 2, при пероральному введенні препарату в дозі 15000 мг/кг загинули дві миші, однак усі щури вижили. У дозі 3000 мг/кг при внутрішньоочеревинному введенні загинули дві миші та один щур. На другу добу стан тварин, що вижили, прийшов до норми, ознаки інтоксикації зникли.

Таким чином, розрахунок величин LD<sub>50</sub> для препарату провести не вдалося. При пероральному введенні мишам і щурам вони складають більше 15000 мг/кг. При внутрішньоочеревинному введенні обом видам тварин — більше 3000 мг/кг. Статева специфічність препарату не була виявлена. Помічено, що миші більш чутливі до аміналону, ніж щури.

За класифікацією К.К. Сидорова [6] таблетки аміналону, отримані за удосконаленою технологією, можна віднести до відносно нешкідливих лікарських засобів.

#### ВИСНОВКИ

1. Розроблений проект ТФС на таблетки аміналону по 0,25 г, одержані за новою технологією. Встановлено, що термін їх зберігання становить не менше двох років.

2. Встановлено, що таблетки аміналону, отримані за удосконаленою технологією, слід віднести до відносно нешкідливих лікарських засобів.

UDC 615.453.66:54.061/062:547.466.3

DEVELOPMENT OF NORMATIVE ANALYTICAL DOCUMENTATION FOR AMINALON COATED TABLETS AND STUDY OF THEIR ACUTE TOXICITY

Abdala Haled Musa, P.D.Pashnev, V.V.Bolotov, Ye.Ye.Bogutskaya, A.A.Sichkar, P.P.Pashnev

There has been developed the project of normative analytical documentation for aminalon coated tablets manufactured by means of a new technology. Their acute toxicity has been studied on mice and rats.