

D.T. BALPANOVA, T. BAYZOLDANOV, A.S. KOZHAMZHAROVA
S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University

WASTEWATER TREATMENT FOR THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Resume: In a number of pharmaceutical plants in the production of herbal medicines, aerosol preparations are often used organic solvents (benzene, toluene, hexane, petroleum and diethylether, etc.), inert gases, freon. Except this the actual organization of ecological clean production.

Increasingly, in an aqueous medium wastewater detected medicines and their metabolites. In addition, waste water from pharmaceutical companies may be a source of environmental pollution. If drugs are produced environmentally toxic, the waste water must be processed directly with their education, to ensure that the environment will only include biodegradable substance. Such a task should be to set all of the pharmaceutical companies. Various studies have shown that drugs can be dangerous to the environment, and should not be allowed to enter into wastewater. In the production of herbal medicines daily produces about 10,000 liters of wastewater. Per day are processed only one kind of biologically active substances. Water treatment is a prerequisite for a full human life. It is important to filter the raw material quality, and discharges the drug industry because of the environment and the quality of people's lives depend on drugs. [1] The purpose of this study - to find an effective and inexpensive method simultaneously, with which it will be possible to completely remove medicines.

Keywords: organic solvents, production, ecologi, inert gases

УДК 615.7:615.014.472-078

В.А. ГРУДЬКО, В.А. ГЕОРГИЯНЦ, А.С. МАТЕРИЕНКО

Кафедра фармацевтической химии Национального фармацевтического университета, Украина, г. Харьков

ИЗУЧЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ ИОННЫХ АССОЦИАТОВ ПИЩЕВОГО АЗОКРАСИТЕЛЯ КАРМУАЗИНА (E122) С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Резюме: В ходе написания статьи изучена возможность образования ионных ассоциатов синтетического пищевого азокрасителя кармуазина (E 122) с лекарственными веществами. Данное исследование является актуальным в связи с широким применением красителей в составе лекарственных средств и недостаточной изученностью их взаимодействия с лекарственными субстанциями. Установлено, что кармуазин образует ионный ассоциат с лекарственным веществом, входящим в состав сиропа «Грипаут бейби» – хлорфенирамина малеатом, что приводит к изменению его растворимости и может привести к изменению биодоступности. Были изучены условия образования ионного ассоциата и стехиометрическое соотношение реагентов.

Ключевые слова: кармуазин, хлорфенирамина малеат, ионные ассоциаты.

В настоящее время при промышленном производстве лекарственных средств широкое применение получили такие вспомогательные вещества как красители. Перечень разрешенных к применению в фармацевтической отрасли красителей, а также условия их применения регламентируются соответствующими приказами [1, 2, 3, 4].

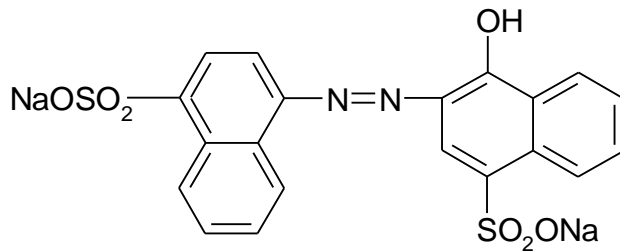
Красители – красящие (окрашенные) вспомогательные вещества, способные равномерно распределяться по всей поверхности или в объеме лекарства, придавая ему определенную окраску [5].

Корригенты цвета добавляются к фармацевтическим препаратам во избежание возможных ошибок при применении подобных, но разных по фармакотерапевтической направленности действия лекарств, выпускаемых в одинаковых лекарственных формах; маскировки неприятного цвета некоторых

фармацевтических препаратов; защиты светочувствительных активных фармацевтических ингредиентов от разрушительного действия света, что в свою очередь, способствует увеличению срока годности лекарств [5].

Красители чаще добавляются к фармацевтическим препаратам для внутреннего применения (сиропы, микстуры, желатиновые капсулы, драже, таблетки).

Наиболее широко в фармацевтической практике используются синтетические азокрасители. Они дают яркие, легко воспроизводимые цвета, устойчивы к свету, окислителям, восстановителям, изменениям pH и менее чувствительны к различным видам воздействия, которым подвергается материал в ходе технологического процесса [6,7]. Одним из таких красителей является кармуазин (E 122).



кармуазин

Кармуазин (4-гидрокси-3-(4-сульфонато-1-нафтилазо)-нафталин-1-сульфонат динатриевая соль) является синтетическим азокрасителем, получаемым по реакции азосочетания диазотированного 4-сульфонато-1-нафтиламина с 4-сульфонато-1-нафтолом. Это красный краситель – кристаллическое вещество с температурой плавления выше 300°C, хорошо растворимое в воде. Используется как пищевой краситель, а также в фармации и косметологии.

По данным литературы, сульфированные азокрасители после приема внутрь плохо всасываются из кишечника. Однако, диазогруппа может подвергаться восстановлению, в частности, кишечной микрофлорой. Продукты восстановительного расщепления, образованные *in situ* кишечными бактериями, быстро всасываются, метаболизируются в печени и выводятся с желчью или мочой [8].

Экспериментальная часть

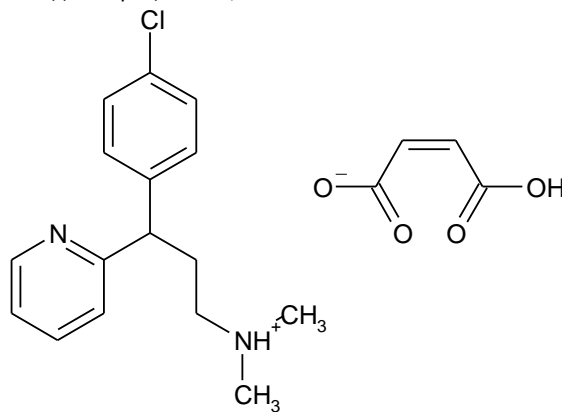
В настоящее время Европейская Фармакопейная комиссия все больше внимания стала уделять анализу консервантов, антиоксидантов и вспомогательных веществ в составе лекарственных средств. На данном этапе при анализе лекарственных средств с красящими веществами необходимо проводить их идентификацию. Можно предположить, что в скором времени появятся новые требования, регламентирующие количественный анализ красителей. В связи с этим возникает необходимость разработки методик качественного и количественного анализа синтетических красителей в составе лекарственных средств.

На фармацевтическом рынке широко представлена группа сиропов, используемых в педиатрической практике. Для анализа нами был выбран сироп – «Грипаут бэйби», в состав которого входит парацетамол,

хлорфенирамина малеат, фенилэфрина гидрохлорид и натрия цитрат. В качестве вспомогательных веществ использованы: сахароза, антиоксиданты, консерванты, ароматизаторы, загустители, корригенты вкуса и смесь синтетических азокрасителей – тартразина и кармуазина. Известно, что некоторые органические кислоты и сульфокислоты, способны образовывать с органическими аминами или четвертичными аммониевыми основаниями ионные ассоциаты [9], хорошо растворимые в липофильных органических растворителях, что отличает их от исходных веществ.

Во время разработки методики количественного определения тартразина и кармуазина в составе сиропа «Грипаут бэйби» нами было обнаружено, что не растворяющийся в органических растворителях кармуазин образует ионный ассоциат с лидокаином гидрохлоридом и в виде ассоциата растворяется в этилацетате, что позволило разделить данные красители и провести их количественное определение методом однокомпонентной одноволновой спектрофотометрии [10]. Развивая эти исследования, мы установили, что кармуазин может образовывать ионный ассоциат, хорошо растворимый в хлороформе и даже в персиковом масле с одним из активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) сиропа – хлорфенирамина малеатом. Данный факт позволяет предположить возможность всасывания красителя в кровь непосредственно из ЖКТ в виде растворов в жирных маслах в составе ионного ассоциата [10].

Хлорфенирамина малеат (3 - (4-хлорфенил)-N, N-диметил-3-пиридин-2-ил-пропан-1-амин) – АФИ синтетического происхождения. Белый кристаллический порошок легко растворимый в воде, растворим в этаноле и малорастворимый в эфире. Проявляет антигистаминное и холинолитическое действие.



хлорфенирамина малеат

Целью нашей работы является изучение условий образования ионного ассоциата хлорфенирамина малеата с синтетическим азокрасителем кармуазином.

Материалы и методы исследования

В ходе проведения экспериментальных исследований был использован лекарственный препарат – сироп «Грипаут бэйби» (серия GB12E13), рабочие стандартные образцы (PCO) хлорфенирамина малеата и кармуазина.

Аналитические исследования проводили на спектрофотометре Evolution 60S, значения pH измеряли на приборе pH-150 МИ. Для работы использовали аналитические весы Axis, мерную посуду класса А, реактивы и вспомогательные вещества, отвечающие требованиям Государственной фармакопеи Украины.

Изучение оптимального значения pH

Для изучения оптимальных условий pH были использованы 0,001 моль/л спиртовой раствор хлорфенирамина малеата и 0,0035 моль/л водный раствор кармуазина, фосфатные буферные растворы с различными значениями pH в интервале 2,0-8,0.

Методика выполнения: в делительную воронку помещали 1,5 мл 0,001 моль/л раствора хлорфенирамина малеата, 0,5 мл 0,0035 моль/л раствора кармуазина и 15,0 мл фосфатного буферного раствора. Образовавшийся ионный ассоциат экстрагировали хлороформом, насыщенным водой, порциями по 5,0 мл. Полученные извлечения помещали в мерную колбу, объемом 50,0 мл, при необходимости доводили объем раствора до метки тем же растворителем.

Изучение стехиометрического соотношения

С целью изучения стехиометрических соотношений реагирующих веществ в исследуемых реакциях был проведен спектрофотометрический анализ растворов окрашенных продуктов, образовавшихся в результате реакций, в основе которого заключается сочетанное использование закона действующих масс и основного закона светопоглощения. Для этого был использован наиболее распространенный спектрофотометрический метод исследования стехиометрических соотношений реагирующих компонентов - метод изомолярных серий [11].

Для проведения эксперимента готовили растворы красителя и лекарственного вещества одинаковых молярных концентраций (0,001 моль/л) и смешивали их в антибатных соотношениях (от 1:9 до 9:1), при этом суммарное количество молей обоих компонентов в общем объеме оставалось неизменным. Реакции проводили в оптимальных условиях и измеряли оптическую плотность хлороформных экстрактов при соответствующей аналитической длине волны. На основе полученных данных строили графики зависимости оптической плотности от соотношения объемов компонентов изомолярных серий.

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют, что оптимальным значением pH для экстракции ионного ассоциата хлорфенирамина малеата с кармуазином является 4,2 (таблица 1, рисунок 1).

Таблица 1 - Изучение влияния pH на экстракцию ионного ассоциата хлороформом

pH	A (523нм)	pH	A (523нм)	pH	A (523нм)	pH	A (523нм)
2,00	0,000	4,10	0,182	4,50	0,092	7,00	0,005
2,50	0,050	4,20	0,199	5,00	0,025	8,00	0,005
3,50	0,073	4,30	0,160	5,50	0,017		
4,00	0,106	4,40	0,095	6,00	0,017		

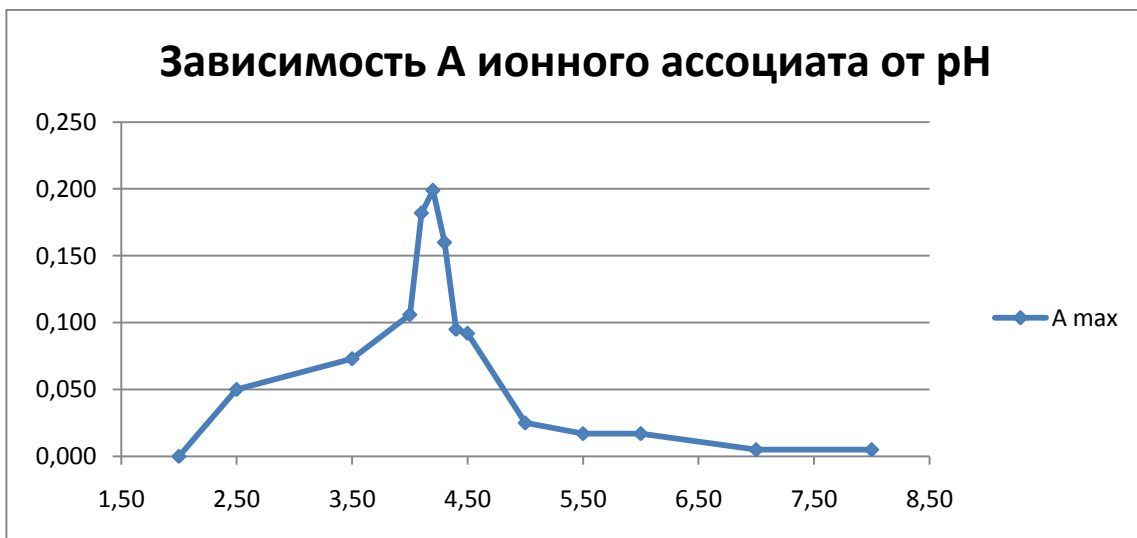


Рисунок 1 - Зависимость оптической плотности (A) от значения pH для ионного ассоциата

Установлено, что хлорфенирамина малеат при данном значении pH практически не переходит в хлороформный слой. Краситель при любых значениях pH хлороформом не экстрагируется.

Результаты использования метода изомольярных серий показывают, что оптимальное стехиометрическое соотношение хлорфенирамина малеат:кармуазин составляет 7:3 (таблица 2, на рисунке 2).

Таблица 2 - Результаты изучения стехиометрического соотношения красителя и хлорфенирамина малеата

соотношение	A (523нм)	соотношение	A (523нм)	соотношение	A (523нм)
9:1	0,663	1,5:1	1,236	1:2,33	0,617
4:1	1,177	1:1	1,136	1:4	0,529
2,33:1	1,302	1:1,5	0,737	1:9	0,255

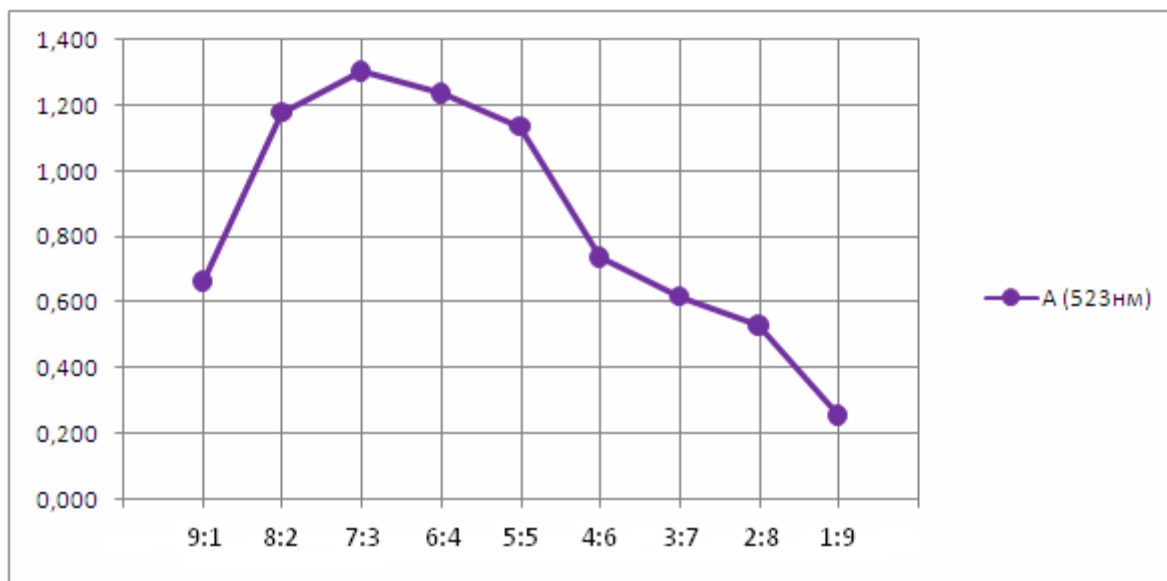


Рисунок 2 - Зависимость оптической плотности A от молярного соотношения кармуазина и хлорфенирамина малеата

Выводы:

1. Экспериментально доказано, что хлорфенирамина малеат и кармуазин образуют ионный ассоциат, растворимый в хлороформе и жирных маслах.
2. Установлено оптимальное значение pH для экстракции ионного ассоциата из водного раствора в хлороформ.
3. Методом изомольярных серий изучено стехиометрическое соотношение хлорфенирамина малеата и кармуазина в образованном ионном ассоциате.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Наказ МОЗ України від 19 червня 2007 року №339 «Про затвердження Переліків назв допоміжних речовин та барвників, що входять до складу лікарського засобу»
2. Наказ МОЗ України від 15 січня 2003 року №8 «Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених до застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленнями лікувально-профілактичних закладів»
3. Наказ МОЗ України від 21 червня 2004 року №314 «Про внесення змін і доповнення до наказу МОЗ України від 15.01.2003 №8 «Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених до застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні»»
4. Приказ Минздрава РФ от 19.03.1998 года №80 «Об использовании красителей в лекарственных средствах»
5. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін; за ред. І. М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, - 2010. – 600 с.
6. Combined compendium of food additive specifications. JECFA. Vol.4 Analytical methods, test procedures and laboratory solutions used by and referenced in the additive specification. FAO. - Rome: 2006.
7. Ластухін Ю. О. Харчові добавки. Е-коди. Будова. Одержання. Властивості. Навч. посібник. – Львів: Центр Європи, 2009. – 836 с.
8. Смирнов Е. В. Пищевые красители. Справочник. – СПб.: Издательство «Профессия», 2009. – 352 с.
9. Коренман И.М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений. Изд. 2-е, пер. и доп. – М.: Химия. – 1975. – 360 с.
10. Материенко А. С. «Разработка методик определения тартразина и кармуазина в сиропе «Грипаут бэйби» / А. С. Материенко, В. А. Грудько, В. А. Георгиянц – Белгород: Издательство «Белгород» – (направлено в печать).
11. Булатов М.И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа – 5-е изд. / М. И. Булатов, И. П. Калинин – Л.: Химия. - 1986. – 432 с.

В.А. ГРУДЬКО, В.А. ГЕОРГИЯНЦ, А.С. МАТЕРИЕНКО

Халықаралық фармацевтикалық университеті, фармацевтикалық химия кафедрасы, Харьков қ. Украина

КАРМУАЗИН ТАҒАМ АЗОБОЯҒЫШЫНЫҢ (Е 122) ДӘРІЛІК ЗАТТАРМЕНИОНДЫ АССОЦИАТ ҚҰРУЫН ЗЕРТТЕУ

Түйін: Мақаланы жазу барысында, кармуазин (Е 122) синтетикалық тағам азобояғышының дәрілік заттармен ионды ассоциат құру мүмкіндігі зерттелген. Бояғыш заттардың дәрілік заттар құрамында кеңінен қолданатынына және олардың дәрілік субстанцияларымен өзара әсер етуін жеткіліксіз зерттелуіне байланысты, бұл зерттеу өте өзекті деп есептеледі.

Кармуазин «Грипаутбейби» шәрбатының құрамындағы - хлорфенираминамалеатпен ионды ассоциат құруы анықталған, ол оның биосәйкестігі мен ерігіштігінің өзгеруіне алып келетіні анықталған. Ионды ассоциаттың пайда болу шарттары мен реагенттердің стехиометриялық қарым – қатынасы зерттелген.

Түйінді сөздер: кармуазин, хлорфенираминамалеат, ионды ассоциат.

V.A. GRUDKO, V.A. GEORGIANC, A.S. MATERHENKO

STUDY OF THE FORMATION OF ION ASSOCIATES OF FOOD AZO DYE CARMOISINE (E122) WITH MEDICINAL SUBSTANCES

Resume: During the writing this article studied the possibility of the formation of ion associates of the synthetic food azo dye carmoisine (E 122) with medicinal substances. This study is relevant because of the widespread use of dyes in the drugs and insufficient knowledge of their interaction with medicinal substances. Installations that constitutes carmoisine ion associate with the drug substance within the syrup composition "Gripout baby" - chlorpheniramine maleate, which leads to a change in its solubility, and may change the bioavailability. We studied the conditions of formation of an ion associate and the stoichiometric ratio of the reagents.

Keywords: carmoisine, chlorpheniramine maleate, ion associates.

УДК 615,322:615.451.16:415.014.24

Л.Н. ИБРАГИМОВА, Э.Б. КАРТБАЕВА, О.В. СЕРМУХАМЕДОВА, З.Б. САКИПОВА

Казахский Национальный Медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТА ЦИСТАНХЕ ЖИДКОГО

Резюме: Впервые на основе лекарственного растительного сырья (столоны *Cistanchesalsa*) разработан новый лекарственный препарат в форме экстракта жидкого, который содержит БАВ, обладающие антиоксидантной активностью. Разработаны рациональная технологическая схема производства и технологический регламент, в соответствии с которыми в ТОО «ФитОлеум» (г. Иссык) получены опытно-промышленные серии препарата, произведена оптимизация и перенос технологии.

Ключевые слова: столоны *Cistanchesalsa*, перенос технологии, экстракт жидкий, технология получения, технологический регламент.

Флора Республики Казахстан представляет собой неисчерпаемый источник биологически активных веществ: свыше 6000 видов растений, 667 из них - эндемики. *Cistanchesalsa* относится к числу ценных растений, паразитирующих на саксауле, ценность которого обусловлена высоким содержанием в столонах различных биологически активных веществ, которые в развитых странах широко используется как исходное сырье для производства фармакологически активных соединений широкого спектра действия: повышения тонуса, потенции, антиоксидантной активности. На сегодняшний день наблюдается увеличение заготовки и вывоза данного сырья в Китайскую Республику, следует отметить, что в 2000 году *Cistanchesalsa* была включена в Красную книгу Китая [1-3].

Особый научный и практический интерес представляет растение *Cistanchesalsa*, произрастающий в различных

регионах Казахстана. В Казахском национальном медицинском университете им. С.Д. Асфендиярова проводятся исследования по разработке новых лекарственных препаратов из растительного сырья *Cistanchesalsa*.

Целью исследования явилась разработка технологии получения экстракта Цистанхе жидкого в опытно-промышленных условиях.

Результаты и обсуждение. Разработана технология экстракта цистанхе жидкого, произведена его оптимизация и перенос технологии в опытно-промышленные условия на предприятии ТОО «ФитОлеум» (г.Иссык), разработан промышленный регламент производства.

Производство продукта экстракта цистанхе жидкого состоит из следующих технологических стадий: вспомогательные работы (подготовка флаконов и