

в кюветах с толщиной слоя 1 см.

Результаты. Исследованы адсорбционные спектры спиртовых растворов нитазола в нейтральной, кислой и щелочной средах растворов, определены границы подчинения растворов нитазола закона Бугера - Ламберта - Бера и разработана методика его количественного определения методом прямой спектрофотометрии.

Выводы. Установлено, что щелочной раствор содержит полосу с максимумом при 410 нм, которая может быть признана аналитической и использована для количественного определения нитазола. Установлено, что результаты анализа не содержат систематической ошибки. Разработано методику, которая будет использована при составлении проекта МКЯ на новую комбинированную мазь «Глитацид».

Ключевые слова: нитазол, количественное определение, спектрофотометрия, мазь.

M.V. Khalavka, E.V. Grud'ko., O.A. Ruban

Development of methodology for quantifying nitazol in "Glitacid" ointment

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Introduction. As of today, the relevance of local therapy of infectious diseases and skin wound healing is conditioned by decreased effectiveness of antibiotics, intensive growth in the number of postoperative complications of wounds, occurrence of allergic reactions to drugs and long-term treatment.

Aim. To develop a method for the quantifying of nitazol in the new compound ointment "Glitacid."

Objects and methods. Model samples of "Glitacid" ointment and solutions of standard samples (SS) of anesthetic and nitazol. The study was conducted on Evolution 60S spectrophotometer in cuvettes with layer thickness of 1 cm.

Results. There were investigated adsorption spectra of alcohol solutions of nitazol in neutral, acidic and alkaline media solutions. Limits of obedience of nitazol solutions to Bouguer - Lambert - Beer law were defined and the method of quantifying by direct spectrophotometry was developed.

Conclusions. The alkaline solution was found to contain a band with a maximum at 410 nm, which can be identified analytically and used to quantify nitazol. The analysis results were shown to have no systematic errors. There was developed the method to be used in drafting of QCM for "Glitacid" ointment.

Key words: nitazol, quantitation, spectrophotometry, ointment.

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2013

В.О. Шевченко, В.С. Бондар, С.М. Ролік, І.Г. Пересадько

ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНОЇ ОБЛАСТІ рН ІН'ЄКЦІЙНОГО РОЗЧИНУ МАГНІЮ СУЛЬФАТУ

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації,

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Ін'єкційний розчин магнію сульфат, який при парентеральному застосуванні є одним з найбільш відомих і широко застосовуваним у медичній практиці магній-препаратів. В

Україні випуск ін'єкційного розчину магнію сульфату в поліетиленових ампулах освоєний на ТОВ «НИКО», м. Макіївка.

Мета. Визначення оптимальних меж рН для розчину магнію сульфату 25% і його стабільність в ампулах, виготовлених з поліетилену марки Purrell PE 3020 D виробництва фірми Basell Polyolefine GmbH, Німеччина.

Матеріали і методи. При розробці даного лікарського засобу проводилися дослідження з вивчення стабільності розчину магнію сульфату в концентрації 25% в новому виді упаковки. Визначальним фактором стабільності ін'єкційних розчинів є значення рН середовища, зі зміною якого прискорюються або сповільнюються хімічні перетворення багатьох лікарських речовин у розчинах.

Результати. Таким чином в результаті проведених досліджень встановлено, що розчини з критичними значеннями рН не змінюють своїх фізико-хімічних характеристик. При цьому спостерігається тенденція до деякого зниження рН розчинів в поліетиленових ампулах після стерилізації.

Висновок. На основі вивчення літературних даних, теоретичних розрахунків та отриманих результатів досліджень препарату «Магнію сульфат, розчин для ін'єкцій 25%» встановлені межі рН 5,5 - 7,0 для готової форми. Згідно отриманих результатів при приготуванні розчину слід проводити коректування рН до 6,0 - 6,5.

Ключові слова: контейнери, ін'єкційний розчин, поліетилен, магнію сульфат

ВСТУП

Одним з найбільш відомих і широко застосовуваним у медичній практиці магній-препаратів першого покоління є ін'єкційний розчин магнію сульфат, який при парентеральному застосуванні не тільки відновлює дефіцит магнію в організмі, але і надає гіпотензивну, антиаритмічну, седативну, протисудомну, діуретичну і токолітичну дію [1-8].

В Україні зареєстровано 3 ін'єкційних препарати магнію сульфату в скляних ампулах: 25% розчин для ін'єкцій – випускають ВАТ «Галичфарм» та ФФ «Дарниця» і 20% – ФФ «Дарниця» [9].

Ін'єкційні препарати магнію сульфату 10-25% в ампулах і поліетиленових пакетах випускають також і інші виробники: «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко, КГ», Німеччина (Кормагнезін), Борисівський завод медичних препаратів (Білорусь) та більше 30 фармацевтичних підприємств Росії [5-9].

Мета. Визначення оптимальних меж рН для розчину магнію сульфату 25% і його стабільність в ампулах, виготовлених з поліетилену марки Purrell PE 3020 D виробництва фірми Basell Polyolefine GmbH, Німеччина.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В даний час фармацевтичній індустрії спостерігається зростання виробництва ін'єкційних лікарських засобів в полімерній упаковці. Зручність застосування, виключення потенційного ризику при обігу, безпека і екологічність - ключові фактори для використання цього пакувального матеріалу. Ін'єкційний розчин магнію сульфату 25% в пластикових ампулах по 2,5 мл і 20 мл на світовому ринку випускає фірма «Euro-Med Laboratories Phill, Inc.», Філіппіни [9].

В Україні на даний момент випуск ін'єкційного розчину магнію сульфату в поліетиленових ампулах освоєний на ТОВ «НИКО», м. Макіївка.

При розробці даного лікарського засобу проводилися дослідження з вивчення стабільності розчину магнію сульфату в концентрації 25% в новому виді упаковки.

Визначальним фактором стабільності ін'єкційних розчинів є значення рН середовища, зі зміною якого прискорюються або сповільнюються хімічні перетворення багатьох лікарських речовин у розчинах [10,11].

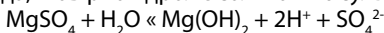
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Магнію сульфат є сіллю, утвореної сильною кислотою і основою середньої сили, тому у водному середовищі може піддаватися процесам дисоціації та гідролізу. Для доказу цього нами розрахована ступінь електролітичної дисоціації солі магнію сульфату у воді в концентрації 25% (0,2 М) за наступною формулою [12]:

$$\alpha = \frac{[Mg^{2+}][SO_4^{2-}]}{[MgSO_4]} = \frac{[0,10186][0,10186]}{[2,075]} = 0,005 \text{ або } 5 \times 10^{-3}$$

Проведені розрахунки підтвердили, що сіль магнію сульфату у водному середовищі має низьку константу електролітичної дисоціації, що відносить сіль до слабодисоційованим сполукам.

Величина константи гідролізу K_f залежить від величини константи дисоціації K_a . У розчинах солей слабких основ і сильних кислот при гідролізі виникає кислота середа, імовірно гідроліз солі магнію сульфату можна представити таким рівнянням:



Константа гідролізу солі, утвореної катіоном слабкої основи і аніоном сильної кислоти, дорівнює відношенню іонного добутку води до константи дисоціації слабкої основи.

Для визначення константи гідролізу солі магнію сульфату використовували наступну формулу [12]: $K_f = K_a / K_{Mg(OH)_2} = 10^{-14} / 2,5 \times 10^{-3} = 4,0 \times 10^{-12}$.

Для визначення ступеня гідролізу α_f використовували співвідношення, аналогічне закону розбавлення Оствальда: $\alpha_f = (K_f / C)^{1/2} = (4,0 \times 10^{-12} / 0,2)^{1/2}$, що в чисельному вираженні становить $4,47 \times 10^{-6}$ і підтверджує наявність гідролізу в розчинах солі магнію сульфату.

Для визначення ступеня дисоціації солі магнію сульфату в залежності від рН середовища проводили розрахунок з використанням константи іонізації магнію сульфату, яка дорівнює $2,5 \times 10^{-3}$ за таким рівнянням [13]:

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

Результати розрахунків представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Залежність ступенів дисоціації магнію сульфату від рН середовища

рН розчину	Ступінь дисоціації, %
	$pK_a = 0,0025$
4,5	99,9700
5,0	99,9990
5,5	99,9997
6,0	99,9999
6,5	100,0
7,0	100,0
7,5	100,0

Як показали розрахунки, максимальне значення ступеня дисоціації магнію сульфату досягається при значеннях рН вище 6,0, що вказує на оптимальне значення рН, при якому зберігається стабільність розчину.

Для підтвердження проведених розрахунків були напрацьовані досліджувані серії препарату з критичними значеннями рН розчину.

Межі рН для ін'єкційних розчинів магнію сульфату, які наведені у Британській фармакопеї та фармакопеї США, складають 5,5 - 7,0 [14,15]. Отже, критичні значення рН для розчинів магнію сульфату повинні бути нижче і вище цих меж. З метою уточнення цього інтервалу нами проведено дослідження розчинів магнію сульфату 25% з різними значеннями рН, які досягалися додаванням різних кількостей 1 М розчину натрію гідроксиду (ДФУ, 4.2.2) або 1 М розчину кислоти хлористоводневої (ДФУ 4.2.2). Результати досліджень представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Показники якості розчину магнію сульфату 25% в ампулах з поліетилену з критичними значеннями рН середі

Показники	Номери серій			
	10208	20208	30208	40208
рН приготовленого розчину	5,43	6,05	6,50	7,10
рН розчину після стерилізації	5,30	5,95	6,33	6,87
Прозорість	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
Кольоровість	безбарвний	безбарвний	безбарвний	безбарвний
Механічні включення	витримує вимоги	витримує вимоги	витримує вимоги	витримує вимоги

В результаті проведених досліджень встановлено, що розчини з критичними значеннями рН не змінюють своїх фізико-хімічних характеристик. При цьому спостерігається тенденція до деякого зниження рН розчинів в поліетиленових ампулах після стерилізації. Це пояснюється тим, що з підвищенням температури ступінь гідролізу солі магнію незначно зростає. Використання розчинів з рівнем рН вище визначеної в фармакопеях межі також недоцільно, оскільки розчини натрію хлориду ізотонічного і глюкози 5%, якими розбавляють препарат перед проведенням ін'єкції мають рівень рН нижче 7,0.

ВИСНОВКИ

- На основі вивчення літературних даних, теоретичних розрахунків та отриманих результатів досліджень препарату «Магнію сульфат, розчин для ін'єкції 25%» встановлені межі рН 5,5 - 7,0 для готової форми.
- Згідно отриманих результатів при приготуванні розчину слід проводити коректування рН до 6,0 - 6,5.
- За допомогою нового виду пакування нами вдосконалено не тільки торговельний вигляд парентеральних лікарських засобів, але й зручність та легкість застосування.

Література

1. Школьников А.А., Чупрова С.Н., Калинина Л.А. и др. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов. Пособие для врачей. М.: «ИД Медпрактика-М». 2002: 2-23.
2. Chakraborti S., Chakraborti T., Mandal M. et al. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review. *Mol Cell Biochem.* 2002, 238 (1-2): 163-179.
3. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. *Magnes Res.* 2005, 18 (4): 275-284.
4. Харитоновна М.В. Фармакологическая активность некоторых неорганических солей магния. Автореф. дис. на соис. уч.ст. канд. биол. наук. Волгоград. 2007.
5. Компендиум 2006 – лекарственные препараты. Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. Киев: Морион. 2006.
6. Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств. М.: «РЛС-2006». 2005: 524-525.
7. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: «АстраФармСервис». 2007.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е издание. М.: ООО «Издательство Новая Волна». 2005: 694-695.
9. Довідник лікарських засобів. К.: МОЗ України. 2010, 4. Електронна версія.
10. Чуешов В.І., Хохлова Л.М., Ляпунова О.О. та інш. Технологія ліків промислового виробництва. Підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. За ред. В.І. Чуешова. Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки. 2003.
11. Технология и стандартизация лекарств. Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. Харьков.: ООО РИРЕГ. 1996.
12. Ахметов Н.С. Общая и неорганическая химия. М., Высшая школа. 2009.
13. Янсон Э.Ю. Теоретические основы аналитической химии. 2-е изд. М.: Высшая школа. 1987.
14. *British Pharmacopoeia.* HMSO, London. 2009.
15. *The United States Pharmacopoeia. The National Formulary. USP 33/NF 28.* Rockville: United States Pharmacopoeial Convention Inc. 2009.

В.А. Шевченко, В.С. Бондарь, С.Н. Ролик, И.Г. Пересадыко

Обеспечение оптимальных пределов рН инъекционного раствора магния сульфата

Институт повышения квалификации специалистов фармации,

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Вступление. Инъекционный раствор магния сульфат для парентерального применения является одним из наиболее известных и широко применяемых в медицинской практике магниевых препаратов. В Украине выпуск инъекционного раствора магния сульфата в полиэтиленовых ампулах освоен на ООО «НИКО», г. Макеевка.

Цель. Определение оптимальных пределов рН раствора магния сульфата 25% и его стабильность в ампулах, изготовленных из полиэтилена марки Purrell PE 3020 D производства фирмы Basell Polyolefine GmbH, Германия.

Материалы и методы. При разработке данного лекарственного средства проводились исследования по изучению стабильности раствора магния сульфата в концентрации 25% в новом виде упаковки. Определяющим фактором стабильности инъекционного раствора является значение pH среды, с изменением которого ускоряются или замедляются химические превращения многих лекарственных веществ в растворе.

Результаты. Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что растворы с критическими значениями pH не меняют своих физико-химических характеристик. При этом наблюдается тенденция к некоторому снижению pH раствора в полиэтиленовых ампулах после стерилизации.

Заключение. На основании изученных литературных данных, теоретических расчетов и полученных результатов исследований препарата «Магния сульфат, раствор для инъекций 25%» установлены границы pH 5,5 - 7,0 для готовой формы. Согласно полученным результатам при приготовлении раствора следует проводить корректировку pH до 6,0 - 6,5.

Ключевые слова: контейнеры, инъекционный раствор, полиэтилен, магния сульфат.

V.O. Shevchenko, V.S. Bondar, S.M. Rolik, I.G. Peresad'ko

Enshuring optimum limits of pH in injectable solution of magnesium of sulfate

Institute of improving qualification of pharmacy specialists,
National University of Pharmacy, Kharkiv

Introduction. Injectable solution of magnesium sulfate is one of the most famous and widely used in medical practice magnesium products for parenteral use. In Ukraine manufacturing of injectable magnesium sulfate solution in polyethylene ampoules mastered by "NIKO" city of Makiivka.

Aim. To define optimum pH limits for 25% magnesium sulfate solution and study its stability in ampoules made of polyethylene of Purrell PE 3020 D grade produced by Basell Polyolefine GmbH, Germany.

Materials and methods. When developing this product there was conducted a study on the stability of magnesium sulfate solution at the concentration of 25% in a new kind of package. PH values are a determining factor for the stability of injectable solutions as their change can accelerate or slow down chemical transformation of many drugs in solution.

Results. Thus, as a result of the studies it was found that solutions with critical pH do not change their physical and chemical characteristics. However, pH tends to decrease to some extent while the medicine is kept in polyethylene ampoules after sterilization.

Conclusion. The findings allow concluding that pH limits for the final dosage form of 25% Magnesium sulfate for injection are 5.5 - 7.0, whereas at preparation stage pH of the solution should be adjusted to 6,0 - 6,5.

Key words: containers, injectable solution, polyethylene, magnesium sulfate.