каплям как перспектива выхода отечественных препаратов на международный рынок / Д. С. Марцева, Е. Т. Жилякова // Молодой ученый. – 2017. – № 24. – С. 64 – 65.

5. Харько, И. А. Антимикробная активность лекарственного растительного сырья, содержащего изохинолиновые алкалоиды / И. А. Харько [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 72-й науч. сессии сотр. ун-та, 25-26 янв. 2017 г. – Витебск : ВГМУ, 2017. – С. 310 – 312.

УДК: 615.45.07:543.257

ІОНОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ГЕНТАМІЦИНА СУЛЬФАТУ В РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ ЗАВОДСЬКОГО ВИГОТОВЛЕННЯ

Кизим О.Г., Петухова І.Ю., Попов Ю.М.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Гентаміцину сульфат відноситься до антибіотиків аміноглікозидного ряду і володіє широким спектром антибактеріальної дії. Однак його тривале застосування або передозування призводить до побічних ефектів різного ступеня тяжкості. У деяких випадках застосування гентаміцину сульфату викликає ототоксичність, яка проявляється у зниженні гостроти слуху та ураженні вестибулярного апарату. Також спостерігається нефротоксичність у вигляді олігурії і азотемії та такі побічні ефекти як нудота, блювота, гіпербілірубінемія і різні алергічні реакції: висип, свербіж, набряк Квінке [3]. У зв'язку з цим виникає необхідність розробки експресних і простих методик аналізу гентаміцину сульфату у лікарських формах. Для визначення гентаміцину сульфату використовують спектроскопічні методи, турбідиметрію, поляриметрію та ВЕЖХ. Але у фармацевтичному і медичному аналізі найчастіше застосовують мікробіологічний метод, який не є специфічним, характеризується низькою чутливістю і тривалістю аналізу [5]. Тому методи аналізу гентаміцину сульфату, які описані у літературі, є малочутливі, трудомісткі і тривалі, а в деяких з них аналітичний контроль гентаміцину проводять не по біологічно активної частині молекули. В наступний час найбільш перспективним є потенциометричний метод з використанням іонселективних електродів (іонометрія). Цей метод є перспективним, экспресним методом аналізу, а також дозволяє проводити аналіз по біологічно активній частини молекули [4]. В літературі описані іоноселективні електроди (ІСЕ) на гентаміцин с пластифікованими мембранами на основі іонних асоціатів гентаміцину з тетрафенілборатом і кислотним хром чорним. Проте запропоновані електроди характеризуються вузьким діапазоном визначуваних концентрацій та низькою специфічністю мембрани у присутності органічних іонів, що ускладнює аналіз гентаміцину у складних лікарських формах. Проте в літературі є дані про використання як електродоактивної речовини ассоціатів органічних катіонів з гетерополіаніонами структури Кеггина ($XMe_{12}On_{40}^{n-}$, де X(P,Si) Me(Mo(V); W(VI);V(V)). У зв'язку з цим представляє інтерес для мембрани ІСЕ використовувати електродноактивні речовини - асоціати

гетерополіаніонів структури Кеггина [6].

Мета дослідження. Розробка та дослідження аналітичних характеристик іон-селективного електроду (ІСЕ) до гентаміцина сульфату, а також іонометричних методик аналізу рідких лікарських форм заводського виготовлення.

Методи дослідження. Для досліджень використовували субстанцію гентаміцина сульфату (ACROS ORGANICS CAS : 1405-41-0), гетерополікислоти: фосфорномолібденова, фосфорновольфрамова, кремніймолібденова та кремнійвольфрамова кваліфікації ч.д.а. Для виконання реакцій гентаміцина сульфату з гетерополікислотами готували 0,1 М водні розчини гентаміцина сульфату та вищевказаних гетерополікислот. Розчини гентаміцина сульфату готували послідовним розведенням його 0,1 М розчину до величини, при якій не спостерігався аналітичний ефект реакції. Для іонометричного аналізу використовували електрохімічний ланцюг з переносом. Як вимірювальний електрод використовували розроблений гентаміцин-селективний електрод. Як електрод порівняння - хлорсрібний електрод ЭВЛ- 1М3. Вимірювання ЕРС (Е) електрохімічного ланцюгу здійснювали на іономірі И-130. Для приготування стандартних розчинів використовували субстанцію гентамиціна сульфату (ACROS ORGANICS CAS : 1405-41-0). Визначення концентрації гентамиціна сульфату проводили методом двохточечного вузькоінтервального градуювального графіку. Прописний склад лікарських форм , які аналізували, наведенний в таблиці.1.

Основні результати. В результаті експерименту нами були вивчені реакції гентаміцину сульфату з різними гетерополікислотами: фосфорно-молібденова, фоформо-вольфрамова, кремній-молібденова та кремній-вольфрамова. У результаті проведених реакцій були отримані відповідні іонні асоциати гентаміцину сульфату з вищевказаними гетерополікислотами. Ці асоціати є малорозчинні у воді сполуки жовтого або білого кольору. Також були розраховані параметри чутливості реакцій: гранична концентрація (C_{lim}) та граничне розведення (V_{lim}). Ці параметри знаходяться у межах $C_{lim}= 10^{-4} -10^{-5}$ г/см^3, $V_{lim}=10^3-10^4$ см^3/г та відповідають вимогам до реакцій визначення. Найбільш чутливою є реакція гентаміцину сульфату з кремнійвольфрамовою кислотою: $C_{lim}=(3,2+0,2)\cdot10^{-5}$ г/см^3, $V_{lim}=(3,1+0,1)\cdot10^4$ см^3/ г. В якості електродноактивної речовини нами були запропоновані іонні ассоціаті гентаміцина з кремній – вольфрамовою кислотою. Нами був розроблений іон-селективний електрод до гентаміцина сульфату, який являє собою товстостінну полівінілхлоридную трубку, заповнену 0,1 М розчином гентаміцина сульфату та 0,01 М калію хлориду. На пришліфований торець трубки наклеювали вирізану мембрану (за допомогою полівінілхлоридного клею), що містить активоване вугілля. Склад мембрани ІСЕ(%): полівінілхлорид 26 ± 3; дибутілфталат 52 ± 5; гентаміцину кремній-вольфрамат 17 ± 2; активоване вугілля 4±1. За отриманими експериментальними даними встановлювали діапазон концентрацій у якому виконувалась лінійна залежність ЕРС, Е, від логарифму концентрацій гентаміцина сульфату, С , згідно рівняння: E=a+blgC. Розрахунок параметрів лінійного рівняння a і b та дисперсії розсіювання точок

відносно прямої лінії, S^2, виконували згідно МНК [2]. Дослідження показали, що електродна функція виготовленого ІСЕ є лінійною в інтервалі концентрацій $(1,0 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$-$(3,0 \pm 0,2) \cdot 10^{-4}$М з крутизною електродної функції $S = 26 \pm 1$ мВ , що відповідає характеристикам ІСЕ для двозарядного іону. Час відгуку електродів становить 20-30 секунд, дрейф потенціалу ІСЕ за тиждень не перевищує 3-5 мВ, а їх робочий ресурс становить не меньш 6 місяців. Таким чином, в якості електродоактивної речовини для ІСЕ на гентаміцин використовували іонний асоціат гентаміцина сульфату з кремній-вольфрамовою кислотою. З використанням запропановоного гентаміцин-селективного електроду була розроблена методика іонометричного аналізу гентаміцина сульфату у рідких лікарських формах заводського виготовлення (табл.1). Для її виконання попередньо готують два стандартних розчина: розчин А містить 0,001 г гентаміцин іон в 1 $см^3$, розчин Б – 0,0001 г того ж іону. Стандартний розчин А готують розчиненням наважки гентаміцина сульфату у мірній колбі місткістю 1000 $см^3$. Стандартний розчин Б готують із стандартного розчину А шляхом десятикратного розведення. Для вимірювань аликвотну частину лікарської форми, що аналізують розводять таким чином, щоб очикувана концентрація гентаміцин іону знаходилась в інтервалі $1 \cdot 10^{-2}$-$1 \cdot 10^{-3}$ М. Вимірюють ЕРС ланцюгу, E_A , $E_Б$ у стандартних розчинах А і Б відповідно, а потім ЕРС ланцюгу, у розчині лікарської форми E_x. При виконанні зазначенних вимірювань температура стандартних розчинів, та розчинів, що аналізують, не повинна відрізнятися не більше, чим на 1^0 С. Концентрацію гентаміцин іону , Сх, розраховують за формулою:

$$C_x = C_A \cdot \text{antilg}(Ex - E_A)/(E_A - E_Б)$$

Концентрацію гентаміцина сульфату (Х,мг/мл) розраховують за рівнянням:

$$X = 10 \cdot Cx \cdot M_x \cdot V_2 \cdot V / (V_1 \cdot M_{\text{гент. іона}})$$

де

V_2- загальній об'єм розведення , $см^3$

V_1- об'єм лікарської форми, що взяли для аналізу (аликвота), $см^3$

V - прописний об'єм лікарської форми, $см^3$

Прописний склад та результати іонометричного аналізу лікарських форм наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Прописний склад та результати іонометричного аналізу лікарських форм заводського виготовлення

№ п/п	Прописний склад	Об'єм очних, взятий для аналізу, $V_1 см^3$	Загальній об'єм розведення, V_2 $см^3$	Метрологічні характеристики (n=6, P=95%)
1	Глазні краплі гентаміцина сульфат (5 мл) гентаміцина сульфат 3 мг/мл	1	10	X=3,05 $S=5,43 \cdot 10^{-2}$ $\Delta = 6,79 \cdot 10^{-2}$ $\varepsilon = 2,22\%$
2	Глазні краплі	1	10	X=3,01

	Декса-гентаміцин(5 мл) дексаметазона натрію фосфат 1 мг/1 мл гентаміцина сульфат 3 мг/мл			$S=4,68\cdot10^{-2}$ $\Delta=5,85\cdot10^{-2}$ ε= 1,91%
3	Розчин для ін'єкцій (1 мл) гентаміцина сульфат 40 мг/мл	1	25	X=40,02 $S=2,94\cdot10^{-1}$ $\Delta=3,67\cdot10^{-1}$ ε= 1,78%

За результатами, наведеними у таблиці 1 видно, що іонометричний аналіз гентаміцина сульфату в лікарських формах заводського приготування характеризується достатньою точністю та збіжністю .

Висновки. Запропановано ІСЕ до гентаміцина сульфату та розроблена методика іонометричного аналізу гентаміцина сульфату в лікарських формах. Методика проста у виконанні, характеризується експресністю та дозволяє значно зменшити лікарської форми яку аналізують. Точність методики задовольняє вимогам НТД до лікарських препаратів [1].

Список літератури

1. Державна Фармакопея України Т.1 - Х.: ДП « Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015.- 1130 с.

2. Дворкин В.И. Метрология и обеспечение качественного анализа. М.: Химия, 2001. 263 с.

3. Екстемпоральна рецептура / Технологія,аналіз,застосування/: Методичні рекомендації /О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, І. С. Гриценко та ін. Під редакцією О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних ,-К.: Видавничій дім «Агенство медичного маркетингу», 2016.-352с.

4. Зареченский М.А. Применение ионометрии в фармацевтическом анализе / М.А. Зареченский, А.Н. Гайдукевич , Е.Г. Кизим // Фармация.- 1998.№4.- С.88-92.

5. Кулагина Е.Г. Экспрессное ионометрическое определение аминоглиоксидных антибиотиков в лекарственных формах и биологических жидкостях / Е.Г. Кулагина, В. В. Барагузна, О.И. Кулагина //Журн. аналит. химии. 2005. Т.60. №6. С.592-597.

6. Ткач В.І. Гетерополіаніони як аналітичні реагенти на азотовмісні органічні речовини: Монографія. Дніпропетровськ: Вид-во ДДУ, 1995.196с.

УДК 615.25:615.322:615.453.6

АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ У ВИГЛЯДІ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ МУЧНИЦІ ТА СПОРИШУ

Коваленко О.В., Січкар А.А., Сайко І.В., Манський О.А.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Інфекції сечових шляхів (ІСШ) відносяться до найбільш розповсюджених інфекційних захворювань. Наприклад, у США до лікаря з приводу ІСШ звертається понад 7 000 000 хворих на рік, з яких майже третина