

УДК: 615.07:546.46:615.014.2:615.12:615.453.2:615.451.2/.3

ВИЗНАЧЕННЯ МАГНІЮ СУЛЬФАТУ В ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ В АПТЕЧНИХ УМОВАХ

Богущька О.Є.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. З метою надання практичної допомоги аптекам з виготовлення та аналізу лікарських засобів кафедра аптечної технології ліків проводить моніторинг екстемпоральної рецептури, що найбільш часто виписують лікарі. Результати даної роботи надаються у вигляді технологічних інструкцій за вимогами аптек або викладено у наукових виданнях, що присвячені екстемпоральній рецептурі [1-3, 8-10].

Об'єкт дослідження у даній роботі є магнію сульфат. У попередньої публікації проаналізовані літературні джерела, а також номенклатура екстемпоральної рецептури, до складу якої входить магнію сульфат, наведено їх технологію та застосування [3, 9]. Так, даний активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) в аптеці виготовляється у вигляді порошку або 25 % розчину. АФІ входить до складу мікстур, які застосовуються для лікування неврозів, вегетодистонії, підвищеного тиску, як у дітей, так і у дорослих [6, 10].

Мета дослідження. Метою даної роботи є розробка методів аналізу екстемпоральних прописів з магнію сульфатом в умовах аптек. Методики аналізу АФІ, що наведені у монографіях ДФУ, адаптувати до аптечних умов.

Методи дослідження. При розробці методик ідентифікації та кількісного аналізу лікарських засобів використані сучасні фізико-хімічні, статистичні методи аналізу [4, 5, 8, 9].

Основні результати. Аналіз номенклатури екстемпоральних прописів, до складу яких входить магнію сульфат, що виготовляються в аптеках м. Харкова, свідчить, що АФІ виписують часто у таких лікарських формах, як порошки, розчини та мікстури [3, 6, 10].

При розробці методик контролю якості екстемпоральної рецептури виникають певні труднощі, особливо у використанні методів їх кількісного визначення в аптеці. Більшість методик аналізу лікарських речовин, що наведені у ДФУ, оснований на використанні хроматографів, спектрофотометрів та іншого обладнання [4, 5]. Але в аптеці немає відповідного обладнання для їх проведення, тому розробити та адаптувати методики контролю якості до аптечних умов є однією з актуальних завдань фармації.

У даній роботі наведено результати розробки методик контролю якості екстемпоральних засобів з магнію сульфатом. Згідно вимог діючої нормативної документації, в аптеці проводиться вхідний контроль активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), перевіряється назва, кількість, виробник, серія, дата, термін та умови зберігання, цілісність пакування тощо. [4, 8, 9]. При необхідності, а також при заповнюванні штангласів, обов'язково проводяться реакції ідентифікації на лікарську речовину.

У таблиці 1 наведено параметри контролю якості магнію сульфату та нормативна документація (НД), згідно якої вони регламентуються.

Таблиця 1

Вимоги НД і вхідний контроль магнію сульфату

Найменування	НД	Властивості	Вміст діючої речовини у перерахунку на суху речовину
Магнію сульфат гептагідрат	ДФУ 2,0 , Т.2)	Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або блискучі безбарвні кристали, легко розчинний у воді. Дуже легко розчинний у кип'ячій воді, утворює кристалогідрати	Не менше 99,0 і не більше 100,5 %
Наявність домішок у АФІ	ДФУ 2,0 (Т.2, с. 422)		Хлоридів – не більше 0,03 % (300 ppm); заліза – не більше 0,002 % (200 ppm), важких металів – не більше 0,001 % (10 ppm); арсену – не більше 0,0002 % (2 ppm)

При отриманні магнію сульфату за методиками ДФУ проводять органолептичний та фізичний контроль (колір, запах, прозорість, розчинність). Субстанція, що використовувалась для виготовлення лікарських засобів з магнію сульфатом – кристалічний порошок білого кольору. Контроль якості лікарського засобу магнію сульфату у вигляді порошку проводиться аналогічно, додатково – випробування на однорідність змішування, сипкість, відхилення від маси. При аналізі номенклатури ектемпоральних препаратів у твердих лікарських формах встановлено, що магнію сульфат найчастіше виготовляють у аптеці в порошках, що розфасовані по 10,0 г, тому в даному випадку відхилення в масі складає $\pm 3\%$ [4, 8].

Речовина легко розчиняється у воді [5]. Цю її властивість використовують при виборі лікарських форм. Аналіз даних літературних джерел і номенклатури лікарських засобів свідчить, що серед простих і складних за вмістом лікарських препаратів з магнію сульфатом, їх більшість є істинними розчинами або опалесцюючими мікстурами.

При виготовленні лікарських засобів з магнію сульфатом у вигляді розчинів, крім вищезазначених випробувань, визначали їх прозорість, наявність механічних домішок, а також відхилення від об'єму [4, 8, 9]. Мікстури та розчини для зовнішнього застосування з магнію сульфатом перевіряли на наявність механічних домішок на приладі УК-2 спочатку на чорному фоні, а потім на білому фоні [8, 9]. Механічних включень не виявлено. У мікстурах, до складу яких крім АФІ, входять настойки, розчин цитралю та інші спиртовмісні лікарські засоби, спостерігається опалесценція за рахунок наявності в їх складі етанолу. У

вигляді розчинів магнію сульфат лікарі виписують в об'ємі від 100 до 200 мл. Згідно НД в екстемпоральних розчинах, що виготовленні масо-об'ємним способом відхилення від об'єму складає: не більш $\pm 3\%$ при об'ємі розчину від 50 до 150 мл і $\pm 2\%$ при прописуванні від 150-200 мл розчину [4, 8, 9]. Результати відхилення всіх виготовлених розчинів уклалися у норму.

Згідно вимог НД, якщо екстемпоральний лікарський засіб виготовляється у вигляді внутрішньоаптечної заготовки або для дітей до року, обов'язковою вимогою є проведення ідентифікації діючих речовин та їх кількісного аналізу [4, 9].

Наявність магнію сульфату підтвердили наступними реакціями на сульфати [5]. Присутність сульфатів в субстанції, твердій лікарській формі (порошку) або у розчину підтверджена реакцією з барію хлоридом [5]. 0,045 г субстанції або порошку розчиняли в 5 мл води очищеної. При аналізі лікарських засобів з магнію сульфатом у вигляді рідкої лікарської форми досліджували 5 мл розчину. До розчину додавали по 1 мл розведеної хлористоводневої кислоти та розчину барію хлориду, утворювався білий осад. До осаду, що утворився, додавали 0,1 мл 0,05 М розчину йоду. Жовте забарвлення йоду не зникає навіть після кип'ятіння.

Наявність магнію доведено реакціями ідентифікації з розчином аміаку та послідовним додаванням дінатрієвої солі гідрофосфату [5]. 0,015 г речовини розчиняли в 2 мл води очищеної, додавали 1 мл розчину аміаку 10 %, утворюється білий осад, який зникає при додаванні 1 мл розчину амонію хлориду, а після додавання розчину дінатрієвої солі гідрофосфату знову утворюється осад білого кольору.

Наступним етапом роботи була розробка методик кількісного контролю якості лікарських засобів з магнію сульфатом.

Аналіз номенклатури лікарських засобів з магнію сульфатом у вигляді рідких лікарських форм в аптеках м. Харкова свідчить, що до їх складу не входять отруйні, наркотичні і сильнодіючі речовини. Але у випадку, якщо лікарські препарати призначені для дітей або в аптеці виготовляється внутрішньоаптечна заготовка, проведення кількісного аналізу АФІ є обов'язковим, тому розробка методик кількісного аналізу магнію сульфату в аптеці є доцільною. Для кількісного визначення АФІ використовували методику ДФУ для субстанції [5], яку адаптували залежно від лікарської форми до аптечних умов. При цьому використовували простий та доступний експрес-метод, що не потребує коштовного обладнання для його проведення.

Кількісне визначення магнію сульфату в мікстурах і розчинах магнію сульфату для внутрішнього застосування проводили комплексометричним методом (2.0, Т. 1, 2.5.11) [5].

Методика визначення. При визначенні магнію сульфату в твердій лікарській формі наважку порошку (0,045 г) розчиняли у 5 мл води очищеної або 5 мл розчину поміщали в колбу та доводили водою очищеної до 300 мл, потім додавали 10 мл буферного розчину амонію хлориду (рН 10,0) і 0,05 г індикаторної суміші протравного чорного ІІ. Розчин підігрівали на водяній бані до температури 40 °С і титрували 0,1 М розчином натрію едетату до зміни

фіолетового забарвлення в синій.

Кількість магнію сульфату визначали за формулою:

$$X = \frac{(V - V_2) \times T \times \text{КП} \times 100}{V_1},$$

де

X – вміст магнію сульфату, %;

V – об'єм 0,1 М розчину натрію едетату, витрачений на титрування, мл;

V₂ – об'єм 0,1 М розчину натрію едетату, витрачений на титрування контрольної проби, мл;

V₁ – об'єм мікстури, що взятий на аналіз (5 мл);

T – 0,01204 г / мл 0,1 М розчину натрію едетату;

КП – коефіцієнт поправки – 1,05.

У таблиці 2 наведено результати визначення та статистичної обробки даних кількісного визначення концентрації магнію сульфату у мікстурі для дітей, до складу якої входить магнію сульфат у кількості 4,0 г на 222 мл [3, 10].

Таблиця 2

Результати визначення концентрації магнію сульфату в екстемпоральній мікстурі

Вміст речовини, % (X _n)	X _{ср}	S ²	S _{ср}	P	t (P, n)	Довірчий інтервал	ε _± , %
1,82	1,816	0,00028	0,007483315	0,95	2,78	1,816 ± 0,0208036	1,145574
1,80							
1,82							
1,80							
1,84							

Середнє значення вмісту магнію сульфату в мікстурі становить 1,82 ± 0,02.

Вміст магнію сульфату за прописом (табл. 1):

4,0 – 222

X – 100 X = 1,80 %

Різниця вмісту магнію сульфату знаходиться в межах норми допустимих відхилень [4, 8, 9].

При проведенні аналізу мікстур, до складу яких, крім АФІ, входять настойки, необхідно враховувати, що, наприклад, настойки кропиви собачої та валеріани містять дубильні речовини. Одним із методів кількісного визначення дубильних речовин є комплексометричний аналіз. При використанні цього методу в аптеці кількість магнію сульфату буде завищена. Тому необхідно проводили контрольну пробу з розчином, до складу якого входять лише настойки або інші лікарські засоби, що містять дубильні речовини із врахуванням їх вмісту у препараті. Із кількості розчину натрію едетату, що витрачений на титрування мікстури, треба відняти об'єм реактиву, що

використаний на титрування контрольної проби.

В аптеці для отримання достовірних результатів, аналіз розчину можна проводити перед додаванням у мікстуру спиртовмісних рідин, що зменшить похибку при кількісному визначенні магнію сульфату в екстемпоральних засобах.

Висновки. За результатами роботи були підібрані методики контролю якості екстемпоральних лікарських засобів, до складу яких входить магнію сульфат, та адаптовані до аптечних умов. Запропоновано проведення кількісного аналізу АФІ в аптеках за допомогою експрес-аналізу комплексометричним методом. Методики контролю якості екстемпоральних лікарських засобів у вигляді твердих і рідких лікарських форм, що містять магнію сульфат, апробовані на базі аптеки № 11 м. Харкова.

Список літератури

1. Богуцкая, Е. Е. Актуальные вопросы экстемпоральной рецептуры / Е. Е. Богуцкая, Н. П. Половко // Мат. республ. наук.-практ. конф. с межд. участием «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (Тошкент, Узбекистан, 17-18 ноября 2016 року). – Тошкент фармацевтика институту, 2016. – С. 358-360.
2. Богуцкая, Е. Е. Состояние вопроса изготовления экстемпоральных лекарственных средств, применяемых в детской практике в Украине. Современные достижения фармацевтической науки и практики: матер. междунар. конф., посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (Витебск, 31 октября 2019г.) ; под ред. А. Т. Щастного. Витебск : ВГМУ, 2019. С. 194–197.
3. Богуцька, О. Є. Застосування магнію сульфату в екстемпоральних прописах для лікування різних захворювань. Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. Харків : НФаУ, 2019. – Вип. – 6. – С. 84-87.
4. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
5. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
6. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Магнію сульфат (Magnesium sulfate). UA / 14637 / 01/ 01 (13121).
7. Недовесова, Ю. Р. Разработка методик анализа экстемпоральной микстуры для лечения невротических состояний у детей. / Ю. Р. Недовесова, Е. Е. Богуцкая // Инновации в медицине и фармации – 2019 : матеріали дистанційної науч.-практ. конф. студентів і молодих учених ; под ред. А. В. Сикорського, В. Я. Хрышановича. Минск : БГМУ, 2019. С. 760–764.

8. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек : СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 ; за ред. О. І. Тихонова, проф. Т. Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ України от 01.07.2015 р. № 398).
9. Технология гомогенных жидких лекарственных средств в условиях аптек. Лекция для соискателей высшего образования специальности «Фармация» факультета по подготовке иностранных граждан : учебное пособие для внеаудиторной работы / Н. П. Половко, Л. И. Вишневская, Е. Е. Богуцкая, М. В. Марченко ; под ред. Н. П. Половко и Л. И. Вишневской. – Харьков : Оригинал, 2018. – 144 с.
10. Buzekraui, Sarah, Bogutskaya, Ye.Ye. Development of the composition and technology of the extemporal drug for treating neurosis in children // Перспективы развития биологии, медицины и фармации : материалы VI межд науч. конф. молодых ученых и студентов, г. Шымкент, Республика Казахстан, 7-8 декабря 2018 року // Вестник ЮКМА Онтустік Казахстан Мемлекеттік Фармацевтика академиясі Хабаршы. – 2018. – Т. III. – № 4 (84). – С. 32–33.