

## General biological approach to the study of metabolic plants biochemical structures

Kharkiv National Pharmaceutical University

Introduction. In modern life chronic imbalance in nutritional ingredients in metabolic plants is taken into account when using the medicinal plants in prophylaxis and treatment of diseases, which is the basis for the study of the biochemical structure.

Objective. To form general biological formulas of metabolic plants.

Results. To create more biologically balanced medicinal herbal remedies in order to improve the effectiveness of treatment of diseases we proposed to use combinations of symptomatic and metabolic medicinal plants on the basis of our general biological formulas.

Conclusions. Transformed was the qualitative and quantitative chemical composition of metabolic plants into systems of fundamental general biological groups of substances and moisture, which are presented in formulas and reflect the nature and scope of the biological law of discreteness, orderliness and integrity. The expediency of using combinations of metabolic and symptomatic medicinal plants in order to create more biologically valuable and effective herbal medicines has been proved.

Key words: metabolic plants; metabolic system; general biological groups of substances.

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2013

О. В. Штрімайтис, О. А. Здорик, В. А. Георгіянц

## ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ КОНЦЕТРОВАНОВОГО РОЗЧИНУ КАЛЬЦІЮ ХЛОРИДУ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ

Національний Фармацевтичний Університет, м. Харків

Вступ. На сьогодні в Україні питання вивчення стабільності лікарських засобів аптечного виготовлення є актуальними. Особливу увагу необхідно звернути на дослідження стабільності внутрішньоаптечних заготовок, у тому числі концентрованих розчинів.

Мета. Стаття присвячена проблемі вивчення стабільності внутрішньоаптечної заготовки розчину кальцію хлориду 20 % аптечного виготовлення.

Методи. При проведенні досліджень використовували органолептичні (візуальні), хімічні, фізико-хімічні та статистичні методи аналізу. Експеримент проводили на базі кафедр фармацевтичної хімії та якості стандартизації і сертифікації ліків НФаУ.

Результати. Для розчину кальцію хлориду аптечного виготовлення визначені методи контролю якості, досліджено стабільність розчину протягом 28 діб за органолептичними, фізичними та хімічними показниками, визначені метрологічні характеристики методики комплексонометричного визначення кальцію хлориду у концентрованому розчині.

Висновки. Вперше для розчину кальцію хлориду 20 % аптечного виготовлення запропоновані методи контролю якості відповідно до вимог ДФУ та досліджено стабільність розчину у часі.

Ключові слова: концентровані розчини аптечного виготовлення, стабільність лікарських засобів, кальцію хлорид.

## ВСТУП

Лікарські засоби кальцію хлориду використовують як десенсибілізуючий засіб при лікуванні алергічних захворювань, додатковий гемостатичний засіб при кровотечах різного ґенезу, антидот при отруєннях солями магнію, щавлевою кислотою і її розчинними солями, а також розчинними солями фтористої кислоти та ін. В залежності від мети використовують розчини різних концентрацій від 2 % до 10 %, призначають кальцію хлорид внутрішньо, внутрішньовенно, а також вводять методом електрофорезу. В умовах аптек лікарські засоби кальцію хлориду як правило готують із заздалегідь заготованих концентратів 20 % або 50 % [1]. Відповідно до вимог ДФУ концентровані розчини обов'язково підлягають органолептичному, фізичному та хімічному контролю та мають зберігатися 10 та 30 днів для розчинів кальцію хлориду 20 % та 50 % при температурі від 15 до 25° С відповідно [2]. Поряд з тим у аптечного виробника при складанні технологічних інструкцій на виготовлення і контроль якості розчинів кальцію хлориду виникає низка питань щодо вибору випробувань та методик контролю якості, стабільності концентрованого розчину за даних умов, певного обладнання, субстанції, допоміжних матеріалів, упаковки та ін. Який строк придатності та чи є стабільними екстемпоральні лікарські засоби, виготовлені з розчину концентрату у останній день його придатності? На сьогодні в Україні питання та підходи вивчення стабільності внутрішньоаптечних заготовок, лікарських засобів аптечного виготовлення є невисвітленими. Шляхами вирішення даної проблеми є збір та узагальнення досліджень проведених у СРСР та закордоном щодо технології виготовлення в умовах аптек, вимог до укрупнювальних та допоміжних матеріалів, літературний пошук щодо стабільності лікарських засобів, відбір методик контролю якості та при необхідності їх валідація, вивчення світового досвіду щодо вивчення стабільності лікарських засобів аптечного виготовлення.

Метою роботи є визначення методів контролю якості 20 % розчину кальцію хлориду аптечного виготовлення, а також дослідження стабільності розчину за визначеними специфікаціями протягом чотирьох тижнів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У роботі були використані: дистилятор Д-4 «ЭМО», збірник для зберігання води очищеної, фільтруюча воронка з скляним фільтром, флакони, пробки гумові, водяна баня, сухожарова шафа ШСС-80, рН-метр РВ-11, апарат для контролю ін'єкційних розчинів на механічні домішки, гігрометр психрометричний ВИТ-2, мірний посуд класу А, аналітичні Kern АВJ 220-4М, субстанція кальцію хлориду гексагідрат, реактиви та титровані розчини, що відповідають вимогам ДФУ.

Для вивчення стабільності розчину кальцію хлориду 20 % аптечного виготовлення було визначено технологію, виготовлені три серії концентрату за визначеною технологією та відібрані методи контролю якості.

Розчин кальцію хлориду 20 % аптечного виготовлення є концентрованим розчином, що виготовлений в асептичних умовах із використанням свіжопрокип'яченої води очищеної. Приготування розчину кальцію хлориду 20 %. Готують масо-об'ємним методом. В мірну колбу 250 мл посуду вносять води очищеної свіжопрокип'яченої приблизно 2/3 потрібної кількості, відважують та додають 50.0

г кальцію хлориду гексагідрату, перемішують до повного розчинення порошку, доводять до мітки тим же розчинником, знову перемішують. Розчин фільтрують у підготовлені стерильні флакони і закривають стерильними гумовими пробками. Закупорені флакони закривають і обкатують металевими ковпачками.

Розчин кальцію хлориду 20 % аптечного виготовлення має відповідати вимогам до концентрованих розчинів статті 5.N.1. «Екстемпоральні лікарські засоби» та наведеним нижче вимогам.

Вміст кальцію хлориду гексагідрату  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Не менше 95.0 % і не більше 105.0 % від номінального вмісту.

Опис. Прозора, безбарвна рідина. ІДЕНТИФІКАЦІЯ. А. Розчин кальцію хлориду 20 % дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1) [3]. В. Розчин кальцію хлориду 20 % дає реакції на кальцій (2.3.1) [3].

ВИПРОБУВАННЯ. Прозорість розчину (2.2.1). Розчин має бути прозорим [3].

Кольоровість розчину (2.2.2, метод II). Забарвлення розчину має бути не інтенсивнішим за еталон  $Y_6$  [3]. рН (2.2.3). Від 5.00 до 7.00 [3]. КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ. 5.0 мл розчин кальцію хлориду 20 % аптечного виготовлення поміщають у мірну колбу 50.0 мл та доводять водою Р до мітки. 5 мл отриманого розчину поміщають у конічну колбу 50 мл, додають 2 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду, близько 15 мг індикаторної суміші кальконкарбонкової кислоти Р і титрують 0.1 М розчином натрію едетату до переходу фіолетового забарвлення розчину в синє. 1 мл 0.1 М розчину натрію едетату відповідає 21.91 мг  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  [3, 4].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оскільки у фармакопейну методику кількісного визначення з урахуванням складу лікарської форми були внесені зміни, то перед проведенням визначення стабільності концентрованого розчину було необхідно вивчити валідаційні характеристики методики та встановити відповідність валідаційних критеріям для допуску вмісту кальцію хлориду гексагідрату  $\pm 5\%$ . Валідацію аналітичної методики проводили відповідно до стандартизованої процедури валідації методик кількісного титриметричного визначення компонентів у екстемпоральних лікарських засобах [5, 6]. Перед проведенням досліджень були встановлені критерії прийнятності валідаційних характеристик методики для п'яти концентрацій по три паралельних розведення: діапазон застосування методики 80-120 %, допуски вмісту  $\pm 5\%$ ,  $\Delta_{As} = 1.60\%$ ,  $\delta_{\max} = 1.07\%$ ,  $RSD_0 = 0.90\%$ ,  $r = 0.9981$ ,  $a \leq 1.02 \times S_{gr}$ ,  $b \leq 1.02 \times S_{br}$ ,  $RSD_{\text{range}} = 14.64\%$ . Розрахована прогнозована повна невизначеність методики з урахуванням невизначеності встановлення концентрації 0.1 М розчину натрію едетату ( $n=3$ , 0.13 %) склала  $\Delta_{As,r} = 1.41\%$ . За результатами досліджень були отримані наступні метрологічні характеристики методики: середнє  $Z = 99.91\%$ , стандартне відхилення  $S_z = 0.60$ , відносний довірчий інтервал  $\Delta = 1.06\%$ , систематична погрішність  $\delta = 0.09\%$ , залишкове стандартне відхилення  $S_o = 0.54\%$ ,  $r = 0.9994$ ,  $\delta_{RL80} = 0.50\%$ ,  $\delta_{RL120} = 0.25\%$ ,  $|b-1| = 0.02$ ,  $a = -1.79$ . Таким чином були встановлено, що метрологічні характеристики запропонованої методики комплексно-метричного визначення кальцію хлориду у 20 % концентрованому розчині відповідають валідаційним критеріям, отже методика може бути використана для вирішення поставленої задачі.

## ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

При вивченні стабільності керувалися загальними принципами «Настанови з якості 42-3.3:2004. Лікарські засоби. Випробування стабільності» [7]. Враховуючи особливості складу, умов та технології приготування лікарських засобів в умовах аптеки, призначення та строку використання екстем-поруальних лікарських засобів вносилися корективи стосовно терміну вивчення стабільності, умов зберігання. Стабільність розчину кальцію хлориду 20 % вивчали на трьох модельних серіях протягом 4 тижнів при кімнатній температурі 15-25° С і вологості повітря 60±5 %. Дослідження кількісного вмісту кальцію хлориду проводили тричі для кожної серії та обробляли статистично. Середня значення вмісту кальцію хлориду та відносний довірчий інтервал для модельних серій СА01, СА02, СА03 склали 19.95±0.05 %, 19.90±0.05 % і 19.91±0.07 % відповідно. У результаті вивчення стабільності (табл.) трьох модельних розчинів кальцію хлориду 20 %, за органолептичними, фізичними та хімічними показниками було встановлено, що вони характеризуються стабільністю протягом 28 дб.

Таблиця

Вивчення стабільності розчину кальцію хлориду 20 % аптечного виготовлення

№ серії	Дата аналізу і пере контролю	Опис	Ідентифікація		Випробування			Кількісне визначення, (n=3) $\bar{X}_{\text{сер}} \pm \Delta_{\text{с}}$ , %	Термін зберігання, дб	Висновки
			A.	B.	Прозорість	Кольоровість	pH			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
СА01	04.03.2013	Відпов.	Позитив.	Позитив.	Відпов.	Відпов.	6.43	19.98±0.02	0	Придатний
	11.03.2013	Відпов.	Позитив.	Позитив.	Відпов.	Відпов.	6.56	19.95±0.02	7	Придатний
	18.03.2013	Відпов.	Позитив.	Позитив.	Відпов.	Відпов.	6.67	19.96±0.03	14	Придатний
	25.03.2013	Відпов.	Позитив.	Позитив.	Відпов.	Відпов.	6.74	19.92±0.02	21	Придатний
	01.04.2013	Відпов.	Позитив.	Позитив.	Відпов.	Відпов.	6.89	19.94±0.04	28	Придатний
СА02	05.03.2013	Відпов.	Позитив.	Позитив.	Відпов.	Відпов.	6.34	19.91±0.02	0	Придатний
	12.03.2013	Відпов.	Позитив.	Позитив.	Відпов.	Відпов.	6.48	19.93±0.03	7	Придатний
	19.03.2013	Відпов.	Позитив.	Позитив.	Відпов.	Відпов.	6.58	19.89±0.02	14	Придатний
	26.03.2013	Відпов.	Позитив.	Позитив.	Відпов.	Відпов.	6.74	19.90 ±0.04	21	Придатний
	02.04.2013	Відпов.	Позитив.	Позитив.	Відпов.	Відпов.	6.92	19.87±0.05	28	Придатний
СА03	06.03.2013	Відпов.	Позитив.	Позитив.	Відпов.	Відпов.	6.08	19.94±0.03	0	Придатний
	13.03.2013	Відпов.	Позитив.	Позитив.	Відпов.	Відпов.	6.25	19.94±0.03	7	Придатний
	20.03.2013	Відпов.	Позитив.	Позитив.	Відпов.	Відпов.	6.39	19.91±0.02	14	Придатний
	27.03.2013	Відпов.	Позитив.	Позитив.	Відпов.	Відпов.	6.51	19.87 ±0.04	21	Придатний
	03.04.2013	Відпов.	Позитив.	Позитив.	Відпов.	Відпов.	6.63	19.89±0.06	28	Придатний

## ВИСНОВКИ

Вперше для розчину кальцію хлориду 20 % аптечного виготовлення запропоновані методи контролю якості, відповідно до вимог ДФУ. Досліджені метрологічні характеристики методики кількісного визначення кальцію хлориду методом комплексонометрії у 20 % розчині аптечного виготовлення. Досліджено стабільність розчину кальцію хлориду 20% аптечного виготовлення протягом 28 діб.

## Література

1. Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Орловецька Н. Ф. та ін. Рідкі лікарські форми: Екстемпоральна рецептура: метод. рек. Х.: Вид-во НФаУ; Оригінал. 2005.
2. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». Доповнення 2. Харків: РІРЕГ. 2008.
3. Державна Фармакопея України. Держ. п-во „Науково-експертний фармакопейний центр“. 1-е вид. Х.: РІРЕГ. 2001.
4. Кулешова М. И., Гусева Л. Н., Сивицкая О. К. Анализ лекарственных форм, изготовляемых в аптеках. М.: Медицина. 1989.
5. Евтифеева О.А., Георгиянц В.А. Стандартизованная процедура валидации методик количественного определения экстемпоральных лекарственных средств в условиях аптек и лабораторий по контролю качества. Фармаком. 2007, 1: 69–81.
6. Евтифеева О.А., Георгиянц В.А. Титриметрический метод анализа в условиях аптек и лабораторий по контролю качества лекарственных средств: проблемы и подходы. Фармаком. 2008, 2: 65 – 77.
7. Георгієвський В. Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності. Настанова 42-3.3:2004. Вид. офіц. К.: Міністерство охорони здоров'я України. 2004, VIII.

О. В. Штримайтис, А. А. Здорик, В. А. Георгиянц

## Изучение стабильности концентрированного раствора кальция хлорида аптечного изготовления

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Вступление. На сегодня в Украине вопросы изучения стабильности лекарственных средств аптечного изготовления являются актуальными. Особое внимание необходимо обратить на исследования стабильности внутриаптечных заготовок, в том числе концентрированных растворов.

Цель. Статья посвящена проблеме изучения стабильности внутриаптечной заготовки, раствора кальция хлорида 20% аптечного изготовления.

Методы. При проведении исследований использовали органолептические (визуальные), химические, физико-химические и статистические методы анализа. Эксперимент проводили на базе кафедр фармацевтической химии и качества стандартизации и сертификации лекарств НФаУ.

Результаты. Для раствора кальция хлорида аптечного изготовления определены методы контроля качества, исследована стабильность раствора в течение 28 суток по органолептическим, физическим и химическим показателям, определены метрологические характеристики методики комплексонометрического определения кальция хлорида в концентрированном растворе.

Выводы. Впервые для раствора кальция хлорида 20 % аптечного изготовления предложены методы контроля качества в соответствии с требованиями ГФУ и исследована стабильность раствора во времени.

Ключевые слова: концентрированные растворы аптечного изготовления, стабильность лекарственных средств, кальция хлорид.

O. V. Shtrimaitis, O. A. Zdoryk, V. A. Heorhiyants

## Stability study of the compounding preparation calcium chloride concentrated solution

National University of Pharmacy, Kharkiv

Introduction. As of today in Ukraine study of compounding preparations stability is of current concern. Particular attention should be paid to the stability studies of stock preparations which include concentrated solutions.

Purpose. The article is devoted to the stability study of stock preparations and compounding preparations.

Materials and methods. When doing the research organoleptic, physical, physico-chemical and statistical methods of analysis were used. The experiment was conducted at the Department of Pharmaceutical Chemistry, Quality Standardization and Certification of Drugs of the National University of Pharmacy.

Results. Quality control methods for the solution of calcium chloride were defined, the stability study of the solution for 28 days by organoleptic, physical and chemical methods was studied and metrological characteristics complexometric method of calcium chloride determination in the concentrated solution were identified.

Conclusion. For the first time quality control methods for 20% solution of calcium chloride in accordance with requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine were offered and stability over time was studied.

Key words: compounding preparation concentrated solutions, drug stability, calcium chloride.

© Л.І. ШУЛЬГА, 2013

Л.І. Шульга

## ВИЗНАЧЕННЯ ПОПИТУ СПОЖИВАЧІВ ЩОДО СТОМА-ТОЛОГІЧНИХ ФІТОПРЕПАРАТІВ МІСЦЕВОЇ ДІЇ

Національний фармацевтичний університет,

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Вступ. Для виявлення напрямків створення нових рослинних лікарських засобів для стоматології доцільно визначити відношення споживачів до існуючих фітопрепаратів.

Мета. Дослідити попит на стоматологічні фітопрепарати місцевої дії на підставі результатів обробки даних анкет провізорів, що відпускають дані ліки пацієнтам.

Матеріали та методи. Проводили опитування одного працівника аптечного закладу. Аналізували відомості, одержані методом анкетування провізорів різних міст України.

Результати. Встановлено запитуваність пацієнтами рослинних лікарських засобів стоматологічної спрямованості. Попит на них можливо охарактеризувати як «високий» і