

парагінової та глютамінової амінокислот відрізняються широким спектром помірно вираженої мікробіцидної активності по відношенню до чутливих та антибіотикостійких штамів грампозитивних бактерій. Їх комбінації з бензилпенициліном є перспективними для створення протимікробних хіміотерапевтичних препаратів.

Ключові слова: аспарагінова кислота, глютамінова кислота, антибіотики.

Резюме

Дубинина Н.В. *Перспективы создания противомикробных препаратов на основе глюкогенных аминокислот.*

Исследована антимикробная способность кислых аминокислот с глюкогенными свойствами. Доказано, что рацематы и стереохимические D-изомеры аспарагиновой и глютаминовой аминокислот отличаются широким спектром умеренно выраженной микробіцидної активності по отношению к чувствительным и антибиотикостойчивым штаммам грамположительных бактерий. Их комбинации с бензилпенициллином являются перспективными для создания антимикробных химиотерапевтических препаратов.

Ключевые слова: аспарагиновая кислота, глютаминовая кислота, антибіотики.

Summary

Dubinina N.V. *The possibility to create antimicrobial based hlyukohennyh amino.*

It was investigated the antimicrobial ability of acidic amino acids with glucogenic properties. It is proved, that the racemates and stereochemical D-isomers aspartic and glutaminic amino acids differ by a wide spectrum some expressed microbicidal activity in relation to responsive and antibiotic resistance of strains Gram-positive bacteria properties. Their combination with benzylpenicillin are promising to create antimicrobial chemotherapy drugs.

Key words: aspartic acid, glutaminic acid, antibiotics.

Рецензент: д.мед.н., проф. О.І. Залюбовська

УДК 615.07:54.061

МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОЦІНКИ ХІМІЧНИХ МЕТОДІВ ІДЕНТИФІКАЦІЇ РЕЧОВИН, ЯКІ ВХОДЯТЬ ДО СКЛАДУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

О.А. Євтіфєєва

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Сьогодні сфера застосування якісного аналізу невідмінно зростає [1]. Випробування на «ідентифікацію» – одна з найважливіших складових хімічного контролю якості лікарських препаратів виготовлених в аптечних умовах. Аналітичні методи, які прийнятні в умовах виробничих аптек, потребують додаткового підтвердження специфічності, бо відомі випадки, коли похибки аналізу обумовлені не процесом вимірювання сигналу або градування, а неправильною ідентифікацією. Методи ідентифікації часто використовують як підтверджувальні, що забезпечують специфічність для кількісних методів визначення, і важливо, щоб якісний аналіз давав надійні результати. Тому в останні роки хіміки підвищили увагу до проблеми правильності результатів якісного аналізу [2-4].

Як і всі випробування, які приписані для визначення відповідності вимогам якості лікарських препаратів, випробування на «ідентифікацію» повинні бути валідовані [5]. В роботі [6] наведено стандартизовану процедуру оцінки хімічних методів ідентифікації лікарських речовин, які входять до складу аптечних лікарських форм.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету за проблемою «Фармація» «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного та промислового виробництва» (№ державної реєстрації 0108U000376) та планом ПК «Фармація» МОЗ України.

Метою нашої роботи було опрацювання цієї процедури валідації хімічних методів ідентифікації для якісного аналізу лікарських речовин у складі екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ).

Матеріали та методи дослідження

Для опрацювання процедури валідації методик ідентифікації на основі хімічних методів аналізу було обрано як об'єкти дослідження

різні аптечні лікарські форми (ЛФ: порошки, розчини, мазі), які містять найбільш поширені лікарські речовини: нітрофурал, рибофлавін, хлорамфенікол, стрептоцид розчинний, пілокарпіну гідрохлорид, аскорбінова кислота, борна кислота, етакридину лактат, піридоксину гідрохлорид, прокаїну гідрохлорид, папаверину гідрохлорид, нікотинова кислота, натрію тетраборат, натрію хлорид. Концентрація 16 лікарських речовин в 38 ЛФ варіювала від 0,01% до 6% [7–16].

Вибір тестів для ідентифікації аналізованої речовини в складі ЕЛЗ проводили використовуючи набір тестів «Другої ідентифікації»; деякі тести чистоти з монографій ДФУ на субстанції на основі хімічних тестів; набір тестів статті 2.3. ДФУ «Ідентифікація» та статті 2.4. «Випробування на граничний вміст домішок»; хімічні реакції з іншою довідковою та науково-методичною літературою.

Умови проведення експерименту: «ДА» - збіг ознак проби і еталона в кожному випробуванні; «НІ» - невідповідність ознак проби і еталона в кожному випробуванні.

Для підвищення надійності отриманих результатів, ефект випробуваної реакції порівнювали з ефектом зразка-«свідка». Для запобігання хибного негативного ефекту паралельно проводили «холостий» дослід. Експериментальні дослідження проводили в трьох різних лабораторіях, з різним набором реактивів, різними аналітиками на трьох різних серіях модельних розчинів. При проведенні дослідження використовували зразки відомого складу в різній концентрації в межах мінімального діапазону застосування методики $\pm 20\%$ або $\pm 30\%$. В кожній серії модельних розчинів для кожної окремої концентрації проводили 20 дослідів ($N'_k = 20$). Для кожного значення концентрації було отримано 60 результатів трьох серій спостережень ($\overline{N}_k = 60$). Ефект кожної реакції порівнювали з ефектом, який дає ця речовина за стандартною методикою («свідок»). За результатами проведення експерименту розраховували частоту невиявлення речовини в кожній серії за формулою $\alpha_1 = n_k / N_k$ (де n_k – число негативних результатів при свідомій присутності аналіта в аліквоті, N_k – загальна кількість розчинів з аналітом в аліквоті для концентрації модельного зразка C_k). Далі розраховували ймовірність виявлення аналіта за умовами даної методики $P_{(ck)} = 1 - \alpha_k$,

та середні значення $\overline{P}_{C_k} = \frac{1}{m} \times \sum_{i=1}^m P_{C_k}^i$ і $\hat{\alpha}_k = 1 - \overline{P}_{C_k}$ між лабораторіями

в межах однієї концентрації (де m – кількість лабораторій).

Вимоги до аналітичного діапазону методики ідентифікації формували на основі вимог до мінімального діапазона застосування для випробування кількісного визначення.

Експериментальна частина.

При проведенні дослідження використовували: мірний посуд, ваги AB 204/A METTLER TOLEDO; pH-метр PB-11 фірми «Sartorius AG» (Німеччина); субстанції лікарських речовин, реактиви, які відповідають вимогам ДФУ.

Випробуваний та модельні зразки мазей: для визначення валідаційних характеристик в залежності від вмісту лікарської речовини готували за правилами аптечної технології використовуючи рівномірний розкид концентрації випробуваної речовини від номінальної за прописом на всьому діапазоні застосування методики від 80 до 120% (80, 90, 100, 110, 120%; крок 10) або від 70 до 130% (70, 85, 100, 115, 130%; крок 15). Кількість інших складових в усіх модельних мазях вводили відповідно до пропису.

Приготування модельних розчинів для рідких лікарських форм: готували в умовах аптеки за правилами аптечної технології, використовуючи однаково віддалений розкид концентрації випробуваної речовини (точна наважка, m , g) на всьому діапазоні застосування методики $\pm 20\%$ або $\pm 30\%$ в залежності від вмісту лікарської речовини за прописом. Кількість інших складових в усіх модельних розчинах вводили відповідно до пропису.

Контрольний дослід: модельні зразки готували за прописом, але без додавання наважки випробуваної речовини.

При валідації випробування на ідентифікацію компонентів у складі випробуваних ЛФ визначали валідаційні характеристики «специфічність», «достовірність» та «робасність» за стандартизованою процедурою [3, 4, 6]. При дослідженні робасності оцінювали будь-які зміни, які можуть вплинути на аналітичний результат, які могли бути підпорядковані коливанню (стабільність реактивів, склад зразку, pH-середовища, температура).

Отримані результати та їх обговорення

В процесі валідації методик ідентифікації проводили оптимізацію та пристосування умов реакцій до задачі ідентифікації (наприклад, розділення компонентів, розведення або концентрування до необхідного рівня концентрації аналіта). Для ЛФ, концентрація діючої речовини в яких знаходиться в межах інтервалу ненадійності

в процесі валідації попередньо визначали «межу виявлення» аналізованої речовини з подальшим розрахунком аліквоти для аналізу та вивчення достовірності ефекту реакції на діапазоні застосування методики. Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Оцінка достовірності ефекту реакцій ідентифікації лікарських речовин у різних аптечних ЛФ в оптимізованих методиках

Концентрація лікарської речовини (С, %)	Діапазон концент-рацій (%)	Середні значення, %		
		Частота невиявлення $\bar{\alpha}$	Ймовірність виявлення $\bar{b}$	Достовірність R
1	2	3	4	5
Ідентифікація хлорамфеніколу				
Розчини	Реакція лужного гідролізу			
0,01	70-130	0,83	0,17	17,20
0,02		0,69	0,31	31,40
0,10		0,01	0,98	97,60
0,20	80-120	0,01	0,98	97,60
0,25		0,03	0,97	97,20
0,30		0,01	0,99	98,79
Мазь 0,50	70-130	0,03	0,97	97,39
Розчини	Реакція з міді (II) сульфатом			
0,01	70-30	0,05	0,95	95,00
0,02		0,05	0,95	95,00
0,10		0,05	0,95	95,00
0,20	80-120	0,05	0,95	95,30
0,25		0,03	0,97	97,30
0,30		0,01	0,99	99,30
Мазь 0,50	70-130	0,004	1,00	99,60
Розчини	Реакція із заліза (III) хлоридом			
0,01	70-30	0,05	0,95	95,00
0,02		0,05	0,95	95,00
0,10		0,05	0,95	95,00
0,20	80-120	0,05	0,95	95,30
0,25		0,03	0,97	97,30
0,30		0,01	0,99	99,30
Мазь 0,50	70-130	0,004	1,00	99,60

Подовж. табл. 1

1	2	3	4	5
Розчини	Реакція азосполучення			
0,01	70-30	0,04	0,96	96,33
0,02		0,02	0,98	97,78
0,10		0,03	0,97	97,15
0,20	80-120	0,02	0,98	98,39
0,25		0,03	0,97	97,32
0,30		0,01	0,99	99,49
Мазь 0,50	70-130	0,05	0,95	95,80
Ідентифікація рибофлавіну				
Розчини	Реакція визначення флуоресценції			
0,02	70-130	0,00	1,00	100,00
0,02 (ізот.)		0,00	1,00	100,00
Розчини	Реакція з розчином срібла нітрату			
0,02	70-130	0,00	1,00	100,00
0,02 (ізот.)		0,00	1,0	100,00
Розчини	Реакція з гідросульфідом натрію			
0,02	70-130	0,00	1,00	100,00
0,02 (ізот.)		0,00	1,00	100,00
Розчини	Реакція відновлення			
0,02	70-130	0,00	1,00	100,00
0,02 (ізот.)		0,00	1,00	100,00
Ідентифікація етакридину лактату				
Розчини	Реакція визначення флуоресценції			
0,02	70-130	0,01	0,99	98,70
0,05		0,02	0,98	98,00
0,10		0,00	1,00	100,00
0,20	80-120	0,00	1,00	99,87
Розчини	Реакція на лактат-іон			
0,02	70-30	0,01	0,99	99,15
0,05		0,02	0,98	98,67
0,10		0,00	1,00	100,00
0,20	80-120	0,00	1,00	100,00
Ідентифікація нітрофуралу				
Розчин	Реакція з гідроксидом натрію			
0,02	70-30	0,01	0,99	99,00
Мазь 0,20	80-120	0,02	0,98	98,00
Розчин	Реакція з реактивом: калію гідроксид + диметилформамід			
0,02	70-30	0,01	0,99	99,40
Мазь 0,20	80-120	0,02	0,99	98,81
Ідентифікація піридоксину гідрохлориду				
Розчин	Реакція визначення флуоресценції			
0,20	80-120	0,00	1,00	100,00
Розчин	Реакція з 2,6-дихлорхінонхлорімідом			
0,20	80-120	0,00	1,00	100,00
Розчин	Реакція із заліза (III) хлоридом			
0,20	80-120	0,00	1,00	100,00

1	2	3	4	5
Розчин	Реакція азосполучення з діазобензолсульфокислотою			
0,20	80-120	0,00	1,00	100,00
Ідентифікація кислоти нікотинової				
Розчин	Реакція з ціанобромідом			
0,05	70-130	0,00	1,00	100,00
Розчин	Реакція з 2,4-динітрохлорбензолом			
0,05	70-130	0,00	1,00	100,00
Розчин	Реакція з розчином міді (II) сульфату			
0,05	70-130	0,00	1,00	100,00
Розчин	Реакція з розчином міді (II) ацетату (ДФ XI)			
0,05	70-130	0,00	1,00	100,00
Ідентифікація кислоти аскорбінової				
Порошки	Реакція з розчином срібла нітрату			
	80-120	0,00	1,00	100,00
Порошки	Реакція з солями міді (II)			
	80-120	0,00	1,00	100,00
Порошки	Реакція з калію перманганатом			
	80-120	0,00	1,00	100,00
Порошки	Реакція з розчином йоду			
	80-120	0,00	1,00	100,00
Порошки	Реакція з розчином 2,6-дихлорфеноліндофенолу			
	80-120	0,00	1,00	100,00
Ідентифікація стрептоциду розчинного				
Розчини	Реакція азосполучення			
0,80	80-120	0,04	0,96	96,00
1,00		0,04	0,96	96,30
2,00		0,02	0,98	98,30
Розчини	Реакція з саліциловою кислотою			
0,80	80-120	0,02	0,98	97,93
1,00		0,02	0,98	98,45
2,00		0,01	0,99	99,33

Ідентифікація прокаїну гідрохлориду				
Розчини	Реакція з калію перманганатом			
0,25	80-120	0,01	0,99	99,20
0,50		0,01	0,99	99,87
1,00		1,00	1,00	100,00
2,00		1,00	1,00	100,00
Розчини	Реакція азосполучення			
0,25	80-120	0,02	0,98	97,83
0,50		0,01	0,99	99,40
1,00		0,00	1,00	100,00
2,00		0,00	1,00	100,00
Розчини	Реакція з пергідролем			
0,25	80-120	0,84	0,16	16,46
0,50		0,57	0,43	43,15
1,00		0,05	0,95	95,37
2,00		0,00	1	100,00
1	2	3	4	5
Розчини	Реакція з натрію гідроксидом			
0,25	80-120	0,91	0,09	9,13
0,50		0,75	0,25	25,19
1,00		0,45	0,55	55,26
2,00		0,13	0,87	87,29
Ідентифікація пілокарпіну гідрохлориду				
Розчини	Реакція з натрію нітропрусидом			
1,00	80-120	0,04	0,96	95,90
2,00		0,03	0,97	97,21
4,00		0,00	1,00	100,00
6,00		0,00	1,00	100,00
Мазь 1,00		0,02	98,00	98,13
Мазь 2,00		0,01	99,00	99,48

Розчини	Реакція з калію дихроматом			
1,00	80-120	0,01	0,99	98,92
2,00		0,00	1,00	100,00
4,00		0,00	1,00	100,00
6,00		0,02	0,98	98,27
Мазь 1,00		0,02	0,98	98,27
Мазь 2,00		0,01	0,99	99,77
Ідентифікація папаверину гідрохлориду				
Розчин	Реакція з концентрованою азотною кислотою			
2,00	80-120	0,01	0,99	99,32
Розчин	Реакція з реактивом Марки			
2,00	80-120	0,02	0,98	98,77
Розчин	Реакція з концентрованою сірчаною кислотою			
2,00	80-120	0,01	0,99	99,13

При проведенні такого обсягу досліджень з випробування на ідентифікацію різними хімічними методами було визначено, що залежно від характеру хімічної реакції (комплексотворення, ідентифікація за продуктами гідролізу і/або розпаду, визначення флуоресценції) планування і обсяг експерименту відрізняються.

В основі реакції ідентифікації за допомогою флуоресценції лежить здатність розчинів лікарських речовин до флуоресценції за кольором люмінесцентного випромінювання. Було досліджено достовірність ефекту реакції ідентифікації на основі властивостей флуоресценції для рибофлавіну, етакридину лактату та піридоксину гідрохлориду [7, 8, 9]. За результатами валідації методик ідентифікації етакридину лактату визначено оптимальні аліквоти ЛФ за реакцією флуоресценції для розчинів 0,02% – 2,00 мл; 0,05% – 1,00 мл; 0,10% та 0,20% – 0,50 мл; за реакцією на лактат-іон: для 0,02% та 0,05% розчинів – 10,00 мл; для 0,10% та 0,20% розчинів – 5,00 мл. Доведено, що достовірність ефекту реакції перевищує 98,00% для випробуваних ЛФ [7]. Встановлено інтервали концентрацій розчинів рибофлавіну, при яких достовірно проявляється флуоресценція (ступінь розведення 10^{-4} – 10^{-6} г/мл). Підвищення концентрації розчину приводить

до зменшення флуоресценції, оскільки відбувається концентраційне гасіння флуоресценції. Проведено валідацію методики спостереження флуоресценції після додавання розчинів луку, кислот та натрію гідросульфиту [8]. При вивченні здатності до флуоресценції розчинів піридоксину гідрохлориду варіювали ступенем розведення речовини. Результати дослідження ефекту свідчать про 100 % достовірність ефекту реакції спостерігається у концентраційному діапазоні 1,6 мг/мл до 2,4 мг/мл піридоксину гідрохлориду [9].

В реакціях комплексотворення достовірність ефекту суттєво залежить від рН розчину (сталість комплексу) та константи стійкості комплексу, що потребує планування експерименту з метою визначення оптимального співвідношення реагентів та умов проведення реакції в межах діапазону застосування. Для реакції ідентифікації у 0,02 % розчину рибофлавіну з срібла нітратом було встановлено співвідношення розчину рибофлавіну та реагенту, яке склало 1 мл ЛФ та 0,1 мл розчину срібла нітрату. В ізотонічному розчині реакція супроводжується утворенням осаду срібла хлориду та забарвленням надосадової рідини в оранжево-червоний колір, що одночасно дозволяє ідентифікувати рибофлавін та хлориди [8]. Для 0,2 % розчину піридоксину гідрохлориду встановлено, що реакція з 0,1 мл розчину заліза (III) хлориду Р2 добре відтворюється у концентраційному діапазоні 1,6–2,4 мг/мл. [9]. Модифіковано методику ідентифікації хлорамфеніколу в аптечних ЛФ (очні краплі 0,10% у суміші з борною кислотою; водні розчини 0,01%, 0,02%, ізотонічні розчини 0,20%, 0,25%, 0,30% та мазі) на основі реакції з заліза (III) хлоридом у присутності бензойлхлориду після попереднього відновлення хлорамфеніколу цинковим порошком у присутності кальцію хлориду, яка є специфічною і наведена у ДФУ для субстанції. Встановлено, що для 0,02% розчину у діапазоні застосування методики не спостерігається аналітичний ефект реакції; для 0,20% розчину аналітичний ефект реакції досягається вже при аліквоті 0,50 мл. Визначено умови проведення цієї методики у мазі після водного витягу хлорамфеніколу у присутності хлористоводневої кислоти [10].

При вивченні методики ідентифікації хлорамфеніколу в аптечних ЛФ за реакцією комплексотворення з купруму (II) сульфатом було проведено додаткове дослідження для розчину з найменшою концентрацією хлорамфеніколу 0,01% з використанням аліквот від 0,50 мл до 3,00 мл (крок по 0,50 мл). Визначено, що при використанні

ні 2,00 мл 0,01 % розчину, що містить 0,20 мг хлорамфеніколу, утворюється достовірний ефект реакції у вигляді синього забарвлення спиртового шару. Встановлено оптимальні аліквоти для обраних ЕЛФ: 3,00 мл для 0,01 % розчину; 2,00 мл для 0,02 % розчину; 1,00 мл – для розчинів 0,10 %, 0,20 %, 0,25 % і 0,30 %; наважка 0,50 г – для мазі [11]. За результатами досліджень доведено, що прийнятною відтворюваністю та достовірністю ефекту реакції характеризуються реакції ідентифікації кислоти нікотинової з міді (II) ацетатом та міді (II) сульфатом у діапазоні застосування 0,35 – 0,65 мг/мл [12].

Реакції ідентифікації за продуктами гідролізу або розпаду, як правило, характеризуються меншою чутливістю і потребують більшої концентрації аналіта. Попереднє концентрування аліквоти, як правило, небажано, бо не дає надійного ефекту реакції. При проведенні ідентифікації нітрофуралу за хімічними методами було встановлено: для реакції з натрію гідроксиду розчином оптимальне співвідношення реагентів (ЛФ: 2 мл розчину, 0,2 г мазі та 2 мл NaOH) та доведено, що при кількості від 0,28 до 0,52 мг достовірність ефекту реакції складає 99%; для реакції з калію гідроксиду розчином спиртового та ДМФА визначено оптимальний об'єм суміші реагентів (5 мл: 0,5 мл КОН та 4,5 мл ДМФА) та доведено, що при кількості від 0,007 до 0,013 мг достовірність ефекту реакції складає 100% [13]. За результатами дослідження достовірності ефекту реакції лужного гідролізу хлорамфеніколу для обраних ЕЛФ встановлено, що для 0,01 % і 0,02 % розчинів ця реакція надійно не відтворюється, для інших ЕЛФ достовірність ефекту реакції перевищує 97,00% при вмісті хлорамфеніколу для розчинів: 0,10% 1,40 – 2,60 мг; 0,20% 1,60 – 2,40 мг; 0,25% 2,00 – 3,00 мг; 0,30% 2,40 – 3,60 мг та мазі 0,50% 3,50 – 6,50 мг [12].

При проведенні дослідження фармакопейних якісних методик на субстанції на основі утворення забарвлених сполук для ідентифікації лікарських речовин у складі ЕЛФ було модифіковано методики аналізу для ЛФ стрептоциду розчинного, піридоксину гідрохлориду, хлорамфеніколу, кислоти нікотинової [8, 11, 12, 14].

При дослідженні методики ідентифікації стрептоциду розчинного та хлорамфеніколу за реакцією азосполучення було визначено залежність між співвідношенням об'єму обраних ЕЛФ та реактиву – розчину β-нафтолу. На підставі отриманих даних підібрано оптимальні аліквоти випробуваних ЕЛФ та реагенту [11, 14]. При валідації методик ідентифікації стрептоциду розчинного за реакцією з саліци-

ловою та концентрованою сірчаною кислотами – достовірний ефект реакції досягається при використанні 2,00 мл сірчаної кислоти та 1,00 мл ЛФ. Експериментально доведено, що достовірність ефекту реакції на всьому діапазоні застосування для цих ЛФ перевищує 96,00%. Встановлено, що для 0,2 % розчину піридоксину гідрохлориду реакція з діазобензосульфоною кислотою та розчином цинку хлориду відтворюється у концентраційному діапазоні – 3,2–4,8 мг/мл [8].

За результатами валідації окисно-відновних хімічних реакцій ідентифікації встановлено, що достовірність ефекту якісних реакцій кислоти аскорбінової у простих порошках аптечного виготовлення складає 100 % при кількості кислоти аскорбінової для аналізу: з розчином срібла нітрату – 4-12 мг, з мідно-тартратним реактивом – 5-13 мг, з розчином калію перманганату – 4-12 мг, з розчином йоду – 3-7 мг, з розчином 2,6-дихлорфеноліндофенолу – 1-3 мг. [8]; пілокарпіну гідрохлориду у ЛФ з розчином калію дихромату та 5 % розчином натрію нітропрусиду складає 98 % при кількості пілокарпіну гідрохлориду від 5 мг до 70 мг. Для ідентифікації папаверину гідрохлориду у лікарській формі 2 % розчину встановлено оптимальну аліквоту сірчаної кислоти 0,5 мл, яка при кількості папаверину гідрохлориду для аналізу 8-12 мг, забезпечує 98 % достовірність ефекту реакції [15]. Дослідженням досить специфічної для прокаїну гідрохлориду фармакопейної реакції (С) (з кислотою азотною димлячою) встановлено, що водні розчини прокаїну гідрохлориду не дають характерний достовірний ефект реакції очевидно за рахунок недостатньої концентрації. Тому дана реакція не рекомендується нами для ідентифікації розчинів прокаїну гідрохлориду аптечного виготовлення [16]. При дослідженні реакції ідентифікації прокаїну гідрохлориду, в якій в якості окиснювача використовують водню пероксиду розчин 30 % в присутності концентрованої сірчаної кислоти (при цьому поступово з'являється бузкове забарвлення), встановлено, що достовірний ефект реакції спостерігається для розчинів з концентрацією не менше ніж 1,00 % [16].

Висновки

1. Валідація офіційних та добре відомих методик якісного хімічного аналізу лікарських речовин для ідентифікації їх у складі ЕЛЗ дозволяє модифікувати методики для завдань контролю якості, підвищити рівень відтворюваності та достовірності ефекту реакції до вимог ДФУ.

2. Встановлено, що залежно від характеру хімічної реакції (комплексотворення, осаджування, ідентифікація за продуктами гідролізу і/або розпаду, визначення флуоресценції та ін.) планування і обсяг експерименту відрізняються.

3. На підставі стандартизованої процедури валідації розроблено і валідовано методики ідентифікації компонентів для 38 ЕЛЗ, концентрація яких варіювала від 0,01 % до 6,00 %. Опрацьована стандартизована процедура валідації методик ідентифікації на основі хімічних методів дозволяє застосовувати її при створенні методик контролю якості ЕЛЗ та рутинному контролі якості виготовлення ЕЛЗ в лабораторіях з аналізу лікарських засобів. підвищити рівень правильності та відтворюваності результатів якісного аналізу, що забезпечує специфічність для кількісних методів визначення, які прийнятні в умовах виробничих аптек.

Література

1. Quality assurance of qualitative analysis in the framework of the European project "MEQUALAN": metrology of qualitative chemical analysis / A. Ríos, D. Barceló, L. Buydens [et al.] // *Accredi. Qual. Assur.* – 2003. – Vol. 8, № 2. – P. 68–77.
2. Valcarcel M. *Metrology of qualitative chemical analysis* / M. Valcarcel, D. Barcelo, S. Cardenas. – Luxembourg: Office for official Publications of the European Communities, 2002. – 166 p.
3. Ellison S.L.R. *Characterizing the performance qualitative analytical methods: Statistics and terminology* / S.L.R. Ellison, T. Feam // *Trends Anal. Chem.* – 2005. – Vol. 24, № 6. – P. 468–476.
4. Mil'manl B.L. *Uncertainty of Qualitative Chemical Analysis: General Methodology and Binary Test Methods* / B.L. Mil'manl, L.A. Konopel'kol // *J. Anal. Chem.* – 2004. – Vol. 59, № 12. – P. 1128–1141.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – Доповнення 2. – Харків: РІРЕГ, 2008. – 608 с.
6. Євтіфєєва О.А. Стандартизація підходів до оцінки хімічних методів ідентифікації речовин, які входять до складу екстемпоральних лікарських препаратів / О. А. Євтіфєєва // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* – 2010. – № 1 (7). – С. 19–24.
7. Валідація хімічних методів ідентифікації етакридину лактату в аптечній лікарській формі / А.Ю. Бочкарьова, О.А. Євтіфєєва, О.А. Здорик, В.А. Георгіяну // *Медицина хімія.* – 2010. – Т. 12, № 3 (44). – С. 87–91.
8. Здорик О.А. Валідація та вдосконалення методик контролю якості ЕЛЗ, що містять водорозчинні вітаміни: автореф. дис. канд. фарм. наук:

спеціальність 15.00.02 «Фармацевтична хімія і фармакогнозія» / О.А. Здорик – Харків, 2010. – 20 с.

9. Хімічний контроль лікарських засобів аптечного виготовлення, що містять піридоксину гідрохлорид / В.В. Прокопець, О.А. Здорик, О.А. Євтіфєєва [та ін.] // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* – 2012. – № 3 (23). – С. 15–20.

10. Валідація методики ідентифікації хлорамфеніколу у складі екстемпоральних лікарських форм / А.Ю. Мордінсон, О.А. Євтіфєєва, К.І. Проскуріна, В.А. Георгіяну // *Фармацевтичний часопис.* – 2012. – № 1 (21). – С. 47–50.

11. Валідація методик ідентифікації та кількісного визначення кислоти нікотинової в ЕЛЗ / В.В. Прокопець, О.А. Здорик, О.А.Євтіфєєва [та ін.] // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики.* – 2012. – № 2 (9) – С. 62–65.

12. Проскуріна К.І. Стандартизація методик ідентифікації нітрофуралу в лікарських формах аптечного виготовлення / К.І. Проскуріна, О.А. Євтіфєєва, В.А. Георгіяну // *Укр. журн. клін. та лаб. мед.* – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 38–43.

13. Валідація методик якісного аналізу стрептоциду розчинного на основі хімічних методів / О.А. Євтіфєєва, А.Ю. Мордінсон, Л.П. Савченко, В.А. Георгіяну // *Український медичний альманах* – 2012. – Т. 15, № 1. – С. 42–44.

14. Бочкарьова А.Ю. Оптимізація та валідація методик контролю якості ЕЛЗ, що містять хлорамфенікол, стрептоцид розчинний та етакридину лактат: автореф. дис. канд. фарм. наук.: автореф. дис. канд. фарм. наук: спеціальність 15.00.02 «Фармацевтична хімія і фармакогнозія» / А.Ю. Бочкарьова. – Харків, 2010. – 20 с.

15. Проскуріна К.І. Оптимізація та валідація методів аналізу ЕЛЗ, що містять нітрофурал, пілокарпіну гідрохлорид та папаверину гідрохлорид: автореф. дис. канд. фарм. наук: автореф. дис. канд. фарм. наук: спеціальність 15.00.02 «Фармацевтична хімія і фармакогнозія» / К.І. Проскуріна. – Харків, 2010. – 20 с.

16. Бисага Є.І. Вибір реакцій для якісного контролю прокаїну гідрохлориду в лікарських формах аптечного виготовлення / Є.І. Бисага, О.А. Євтіфєєва, В.А. Георгіяну // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики.* – 2010. – Вип. XXIII, № 1 – С. 14–17.

Резюме

Євтіфєєва О.А. Методологічні аспекти оцінки хімічних методів ідентифікації речовин, які входять до складу екстемпоральних лікарських засобів.

В результаті опрацювання стандартизованої процедури валідації методик ідентифікації на основі хімічних методів аналізу модифіковано, удосконалено і валідовано методики ідентифікації компонентів для 38 екстемпоральних лікарських засобів (порошки, розчини, мазі), концентрація яких варіювала від 0,01 %

до 6,00 %. Встановлено, що залежно від характеру хімічної реакції (комплексотворення, осаджування, ідентифікація за продуктами гідролізу і/або розпаду, визначення флуоресценції та ін.) планування і обсяг експерименту відрізняються.

Ключові слова: екстемпоральні лікарські засоби, хімічний аналіз, валідація.

Резюме

Евтифеева О.А. *Методологические аспекты оценки химических методов идентификации веществ, которые входят в состав экстемпоральных лекарственных средств.*

В результате обработки стандартизированной процедуры валидации методик идентификации на основе химических методов анализа модифицировано, усовершенствованы и валидированы методики идентификации компонентов для 38 экстемпоральных лекарственных средств (порошки, растворы, мази), концентрация которых варьировала от 0,01 % до 6,00 %. Установлено, что в зависимости от характера химической реакции (комплексобразования, осаждения, идентификация за продуктами гидролиза и/или распада, определения флуоресценции и др.) планирование и объем эксперимента отличаются.

Ключевые слова: экстемпоральные лекарственные средства, химический анализ, валидация.

Summary

Ievtifieieva O.A. *Methodological aspects of chemical methods for the identification of substances that are part of extemporaneous preparations.*

The processing of standardized validation procedure identification technique based on chemical analysis methods modified, developed and validated methods for the identification of the components 38 of extemporaneous preparations (powders, solutions, ointments), the concentration of which varied from 0.01 % to 6.00 %. Found that, depending on the nature of the chemical reaction (complexation, precipitation, identification of hydrolysis products and/or decay, determine fluorescence, etc.) and the amount of planning of the experiment are different.

Key words: extemporaneous preparations, chemical analysis, validation.

Рецензент: д.фарм.н., проф. В.А. Георгіянц

УДК 615.244:615.322.015/.016:665.333.7

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СИРОПУ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

Т.М. Зубченко

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

В останні десятиріччя наголошується істотне зростання розповсюдження хвороб печінки і жовчних шляхів, що обумовлене порушенням екологічного балансу і підвищенням в навколишньому середовищі кількості шкідливих альтер'юруючих чинників, а також широким розповсюдженням гепатогенних вірусів [1-4].

Розторопша плямиста - *Silybum marianum* (L.) Gaerth., сім. Астрових - *Asteraceae*, як лікарська рослина використовується з давніх часів.

Унікальні гепатопротекторні властивості препаратів на основі плодів розторопші плямистої пов'язані з високим вмістом фенольних сполук – флаволігнанів (силібін, ізосилібін, дигідросилібін, силідіанін, силікрістин, ізосилікрістин, силімонін, силандрін та ін.) [4-5]. У традиційній медицині застосовується для лікування захворювань печінки та нормалізації травлення.

В численних дослідженнях, присвячених вивченню дії силімарину, показано, що стандартизовані екстракти із плодів розторопші виявляють високу специфічну ефективність при лікуванні хворих з хронічними гепатитами і циррозами, токсичними ураженнями печінки, у тому числі, що визиваються алкоголем, лікарськими препаратами, отрутохімікатами, солями важких металів і ін. [11].

Препарати розторопші плямистої ефективні також при хронічному гепатиті і циррозі печінки вірусної етіології, коли етіотропна терапія інтерфероном вже не може бути проведена. У таких пацієнтів підтримуюча терапія силімарином покращує фізичний стан і показники функціональних печінкових проб

В представлених раніше публікаціях [8,9] були наведені матеріали з розробки лікарських препаратів на основі сумарного екстракту плодів розторопші. Таким чином, була створена методологічна база для розробки гепатопротекторних лікарських засобів.

За попередніми дослідженнями було розроблено склад та тех-