

Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. В. Гладішевим

УДК 615.12:54.062:543.24

АНАЛІЗ СКЛАДНИХ ПОРОШКІВ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ НА ВІДПОВІДНІСТЬ ВИМОГАМ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ

© О. А. Євтіфєєва

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено дослідження складних порошків аптечного виготовлення на відповідність вимогам загальної статті ДФУ "Порошки для орального застосування". За результатами фармако-технологічних випробувань проаналізовано відповідність досліджуваних порошків вимогам щодо однорідності дозованих одиниць (стаття 2.9.40 ДФУ) та кількісного вмісту.

Ключові слова: екстемпоральна рецептура, складні порошки, фармако-технологічні випробування.

Вступ. На сьогодні контролю якості екстемпоральної рецептури та її стану приділяють велику увагу як за кордоном [5, 6], так і в Україні. У Доповненні 2 до ДФУ увійшла стаття 5.N.1. "Екстемпоральні лікарські засоби". Введення даної статті до фармакопеї свідчить про важливість існування екстемпоральної рецептури та встановлює на державному рівні вимоги до якості цих препаратів. Зокрема, в статті зазначено, що всі екстемпоральні лікарські засоби мають відповідати вимогам загальних статей на лікарські форми та чинним нормативним документам. До ДФУ [1] входять статті на "Рідкі лікарські засоби для орального застосування", "Порошки для орального застосування", яка містить національну частину "приготування порошків *ex tempore*"^N, "М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування" та "М'які лікарські засоби для місцевого застосування". Кожна з цих статей містить перелік випробувань, які дозволять на належному рівні контролювати якість виготовленого лікарського засобу.

Одним із головних показників якості порошків аптечного виготовлення є відповідність вимогам щодо однорідності дозованих одиниць або однорідності маси/однорідності вмісту та кількісного вмісту. За вимогами національної частини "Приготування порошків *ex tempore*"^N статті "Порошки для орального застосування" відхилення у вмісті діючих речовин мають становити не більше $\pm 10\%$ від прописаного [1].

Попередніми дослідженнями ми довели відповідність простих та двокомпонентних порошків з цукром вимогам ДФУ [2, 3]. Метою нашої подальшої роботи стала перевірка відповідності складних порошків аптечного виготовлення вимогам статті "Порошки для орального застосування".

Для проведення дослідження обрано два прописи складних порошків, які часто виготовляють аптеки як внутрішньоаптечну заготовку.

Rp.: Pyridoxini hydrochloridi 0,002
Acidi ascorbinici 0,05
Calcii gluconatis 0,25
M. D. S.

Rp.: Thiamini bromidi 0,04
Acidi ascorbinici 0,2
Acidi nicotinicis 0,1
Rutini 0,05
Riboflavini 0,01
M. D. S.

Методи дослідження. Для роботи застосовували мірний посуд класу А, реактиви, які відповідають вимогам ДФУ [1], аналітичні ваги АВ 204 S/A METTLER TOLEDO, субстанції кальцію глюконату (виробник Zhejiang Ruibang Laboratories, Китай серії 0110268; сертифікат аналізу № 5582 від 25.11.2010 р.) та кислоти аскорбінової (виробник Hebei Welcome Pharmaceutical Co. Ltd, Китай серії 09034112229; сертифікат аналізу № 2588 від 19.10.2009 р.). Для проведення кристалографії використовували мікроскоп Kruss MBL 2100 (Німеччина) з окуляр-мікрометром. Вивчення технологічних характеристик проводили на віброприладі ВП12А МЗТО (вимірювання плинності) та приладі для визначення насипного об'єму Pharma test PT-TD 1.

Для проведення експерименту на базі двох аптек Черкаської області було виготовлено обрані порошки № 100 за основними принципами аптечної технології. Для аналізу було відібрано із кожної фасовки порошків за вимогами статті 2.9.40 ДФУ [1] 10 одиниць за принципом кожний десятий порошок та взяті вихідні субстанції у кількості, необхідній для дослідження фармако-технологічних параметрів.

Методика визначення кислоти аскорбінової методом йодометрії (порошок № 1): наважку цілого порошку (т. н.) розчиняють в 3,00 мл сірчаної кислоти розведеної, 30,00 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, Р, додають 1,00 мл розчину крохмалю і титрують 0,05 М розчином йоду до синього забарвлення.

1 мл 0,05 М розчину йоду відповідає 8,81 мг кислоти аскорбінової.

Методика титрування кальцію глюконату методом комплексонометрії: наважку цілого порошку (т. н.) розчиняють в 6,00 мл гарячої води Р, охолоджують і доводять об'єм розчину водою Р до 100,00 мл, додають 6,00 мл розчину натрію гідроксиду концентрованого Р, близько 5 мг індикаторної суміші кальконкарбонатової кислоти і титрують 0,1 М розчином едетату натрію до переходу фіолетового забарвлення розчину в синє.

1 мл 0,1 М розчину натрію едетату відповідає 44,84 мг кальцію глюконату.

Методика титрування кислоти аскорбінової методом йодометрії (порошок № 2): наважку цілого порошку (т. н.) розчиняють в 1,50 мл сірчаної кислоти розведеної Р і 10,00 мл води, вільної

від вуглецю діоксиду Р. Додають 1,00 мл розчину крохмалю Р і титрують 0,05 М розчином йоду до одержання стійкого синьо-фіолетового забарвлення.

1 мл 0,05 М розчину йоду відповідає 8,81 мг кислоти аскорбінової.

Результати й обговорення. У першому порошку проведено аналіз однорідності дозування кислоти аскорбінової та кальцію глюконату. Для проведення кількісного визначення кислоти аскорбінової обрано титрування методом йодометрії. Для проведення аналізу однорідності дозування кальцію глюконату в обраному порошку обрано метод комплексонометричного титрування, наведений в ДФУ [1]. Перед проведенням аналізу верифіковано методику з метою доведення можливості її використання в аналізі обраного пропису. Отримані результати свідчать про належну правильність та прецизійність методики ($S_{2'}\% = 0,22$; $\Delta_{As'}\% = 0,42$; $\delta = 0,28$).

За отриманими результатами кількісного визначення кислоти аскорбінової та кальцію глюконату розраховано параметри відповідності за статтею 2.9.40 ДФУ (табл. 1).

Таблиця 1. Результати аналізу однорідності дозування кислоти аскорбінової та кальцію глюконату в досліджуваних порошках

Аптека № 1	Аптека № 2	Аптека № 1	Аптека № 2
кислота аскорбінова		кальцію глюконат	
кількісний вміст у кожній одиниці, %			
89,62	106,26	102,28	104,64
108,12	108,08	96,96	104,04
180,18	106,44	104,68	106,12
118,58	106,14	103,64	105,52
113,08	105,36	108,38	105,16
91,54	102,76	100,92	104,96
102,20	106,26	103,28	104,52
84,24	105,18	112,84	103,72
88,28	108,12	109,08	106,08
112,26	108,74	94,52	105,28
середнє значення, %			
108,81	106,33	103,66	105,004
приймальне число, AV			
74,03	9,00	15,42	5,42
відносне стандартне відхилення, RSD			
25,55	1,63	5,33	0,76
критерій відносного стандартного відхилення, S			
3,20	4,24	5,35	4,79

З отриманих даних видно, що за показниками однорідності дозування кислоти аскорбінової порошки, виготовлені в аптеці № 1, не відповідають вимогам статті 2.9.40 ДФУ, хоч і середнє

значення кількісного вмісту не набагато відрізняється від середнього значення вмісту, яке отримане при дослідженні порошків, виготовлених в аптеці № 2. Значення приймального чис-

ла, розраховане для порошків, виготовлених в аптеці № 1 значно перевищує допустиме значення ($AV=74,03 > 15,00$), відносно стандартне відхилення більше ніж у вісім разів перевищує розрахований критерій. Отримані дані свідчать про нерівномірний розподіл кислоти аскорбінової у виготовлених порошках за рахунок недостатнього змішування порошкової маси. При аналізі досліджуваних порошків помічено, що виготовлені порошки неоднорідні, були добре помітні частки кальцію глюконату, який був подрібнений недостатньо. Порошки, виготовлені в аптеці № 2, відповідають вимогам статті 2.9.40 ДФУ.

Показники однорідності дозування кальцію глюконату також свідчать, що порошки, виготовлені в аптеці № 1, не відповідають вимогам статті 2.9.40 ДФУ. Порівняно з однорідністю дозування кислоти аскорбінової в даних порошках, приймальне число, отримане для однорідності вмісту кальцію глюконату, значно менше. Відносно стандартне відхилення дозування кальцію глюконату не перевищує свій розрахований критерій, але дуже близьке до нього. Менше відхилення розрахованих приймального числа та відносного стандартного відхилення від своїх критеріїв у випадку кальцію глюконату порівняно з кислотою аскорбіновою у порошках, виго-

товлених в аптеці № 1, можна пояснити більшою його масою в кожній окремій дозованій одиниці. Порошки, виготовлені в аптеці № 2, витримали випробування за однорідністю дозування кальцію глюконату, незважаючи на те, що отримане середнє значення його вмісту перевищує прописане в рецепті ($X_{сер.}=0,2625$ г).

За показником кількісного вмісту кислоти аскорбінової та кальцію глюконату порошки, виготовлені в аптеці № 1, не відповідають встановленим вимогам.

Для встановлення причин невідповідності порошків, виготовлених в аптеці № 1, вимогам статті 2.9.40 ДФУ проаналізовано фармако-технологічні параметри кислоти аскорбінової та кальцію глюконату (табл. 2). При проведенні експерименту встановлено, що кальцію глюконат має дуже хорошу плинність, що зумовлено великим розміром його кристалів. Значення фармако-технологічних параметрів кислоти аскорбінової та кальцію глюконату значно відрізняються між собою. Кальцію глюконат має значно нижчу здатність до усадки за рахунок більшого розміру кристалів.

Також проведено кристалографію субстанцій кислоти аскорбінової та кальцію глюконату до та після подрібнення їх у ступці (табл. 3).

Таблиця 2. Результати вивчення фармако-технологічних параметрів порошкової маси

Назва субстанції	насипний об'єм (мл)	об'єм після усадки (мл)	здатність до усадки (мл)	насипна густина (г/мл)	густина після усадки (г/мл)	плинність, с
кислота аскорбінова	107,30	92,70	9,70	0,93	1,08	21,21
кальцію глюконат	174,80	144,80	2,00	0,57	0,69	13,97

Таблиця 3. Розміри кристалів досліджуваних субстанцій

Назва субстанції	Розміри кристалів вихідних субстанцій, мкм	Розміри кристалів після подрібнення у ступці, мкм
кислота аскорбінова	від 180×70 до 350 × 330	від 111 × 77 до 248 × 218
кальцію глюконат	від 1630 × 1000 до 4500 × 3530	від 44 × 38 до 118 × 114

Розмір не подрібнених кристалів кальцію глюконату значно перевищує розміри кристалів кислоти аскорбінової, що і може бути причиною невідповідності однорідності дозування порошків, виготовлених в аптеці № 1 вимогам ДФУ поряд із різницею у величинах фармако-технологічних параметрів.

При аналізі відповідності другого порошку вимогам статті 2.9.40 ДФУ здійснено кількісне визначення кислоти аскорбінової, оскільки доцільно було перевірити рівномірність її розподілу в порошковій масі. Перед проведенням дослідження було оцінено вплив інших складових компонентів порошку на результати кількісного визначення кислоти аскорбінової. При проведенні титрування методом йодометрії було вста-

новлено, що інші компоненти порошку не впливають на точність аналізу ($S_z=0,2012$; $\Delta_{As}, \%=0,3543$; $\delta=0,16$). З огляду на отримані результати дослідження однорідності дозованих одиниць проводили з використанням результатів кількісного визначення кислоти аскорбінової за методом йодометричного титрування.

За результатами отриманого кількісного вмісту кислоти аскорбінової у досліджуваних порошках розраховано значення приймального числа та відносного стандартного відхилення (табл. 4).

Отримані дані свідчать про дуже хороший розподіл кислоти аскорбінової у всьому об'ємі порошкової маси, що вказує на належну якість досліджуваних порошків та їх відповідність вимогам ДФУ, а саме статті 2.9.40 за всіма критеріями

Таблиця 4. Результати дослідження однорідності дозування порошків щодо кислоти аскорбінової

Кількісний вміст кислоти аскорбінової у кожній одиниці, %	
100,25	100,35
100,50	99,10
98,40	100,90
100,80	99,45
99,40	103,10
середнє значення, % 100,23	
приймальне число, AV=3,10	
відносне стандартне відхилення, RSD=1,29	
критерій відносного стандартного відхилення, S=6,25	

та вимогам щодо кількісного вмісту відносно кислоти аскорбінової.

Висновки. 1. Проведено дослідження відповідності складних порошків аптечного виготовлення вимогам статті 2.9.40 ДФУ.

2. Встановлено, що досліджувані порошки відповідають встановленим вимогам. Для по-

рошків, які не відповідають вимогам ДФУ, визначено фактори, які впливають на якість кінцевого продукту.

3. У подальшій роботі планується дослідження відповідності рідких та м'яких лікарських форм аптечного виготовлення вимогам ДФУ.

Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково- експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Харків : PIPEГ, 2001. – С. 556., Доповнення 2. – Харків: PIPEГ. – 2008. – 608 с.
2. Євтіфеева О. А. Вивчення однорідності маси простих порошків, виготовлених в умовах аптеки, на відповідність вимогам Державної Фармакопеї України / О. А. Євтіфеева, Л. П. Савченко, В. А. Георгіянц // Фармаком. – 2009. – № 2. – С. 64–78.
3. Оцінка якості виготовлення дозованих складних порошків в аптечних умовах / О. А. Євтіфеева, Л. П. Савченко, В. А. Георгіянц, К. Л. Косяченко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки. –

2010. – № 1. – С. 36–39.

4. Тихонов А. И. Технология лекарств: учеб. для фармац. вузов и фак. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярних; пер. с укр.; под ред. А. И. Тихонова. – Х. : Изд-во НфаУ; Золотые страницы, 2002. – 704 с.: 139 ил.

5. Best Practices for Hospital and Health-System Pharmacy: Positions and Guidance Documents of ASHP 2006 – 2007 // American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), June 2006, Bethesda. – 516 p.

6. Compounding Around the World / Jane Vail, Aldo Mario Naddeo, Renaat Kinget [et al.] // International Journal of Pharmaceutical Compounding. – 2008. – № 2. – P. 102–115.

АНАЛИЗ СЛОЖНЫХ ПОРОШКОВ АПТЕЧНОГО ПРИГОТОВЛЕНИЯ НА СООТВЕТСТВИЕ ТРЕБОВАНИЯМ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ УКРАИНЫ

О. А. Евтифеева

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведено исследование сложных порошков аптечного приготовления на соответствие требованиям общей статьи ГФУ "Порошки для орального употребления". По результатам фармако-технологических испытаний проанализировано соответствие исследуемых порошков требованиям по однородности дозированных единиц (статья 2.9.40 ГФУ) и количественному содержанию.

Ключевые слова: экстенпоральная рецептура, сложные порошки, фармако-технологические испытания.

ANALYSIS OF THE COMPLEX EXTEMPORAL POWDERS TO THE REQUIREMENTS OF THE STATE PHARMACOPOEIA OF UKRAINE

O. A. Yevtifiyeva

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: the research of the complex extemporal powders to the requirements of the article of the State Pharmacopoeia of Ukraine "Powders for the oral use" was conducted. The correspondence of the powders to the uniformity of dosage units (article 2.9.40 SPhU) and quantitative maintenance was determined with the help of the pharmaco-technological tests.

Key words: extemporal compounding, complex powders, pharmaco-technological tests.