ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТИРОВАНИЯ ФТАЛАЗОЛА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ-ЭКВИВАЛЕНТНОГО РЕФЕРЕНТНОМУ ПРЕПАРАТУ “ФТАЛАЗОЛ-ДАРНИЦА” 0,5 г

В.А. Загорий, Е.Е. Борзунов, В.Е. Буцкая, С.Б. Стромко, В.М. Лысенко, П.Б. Каминский

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика
Закрытое акционерное общество “Фармацевтическая фирма “Дарница”

Резюме: в статье приведены результаты экспериментальных методов фармацевтической разработки научно обоснованной технологии таблеток фталазола 0,5 г. Определен оптимальный состав таблеток и эксплуатационные характеристики технологического процесса. Согласно контрольным анализам усовершенствованный препарат фармацевтически эквивалентен референтному препарату “Фталазол-Дарница” 0,5 г.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, таблетки фталазола, структурно-механический анализ, процесс аналитической технологии, прессование фармацевтических пресс-порошков, эквивалент референтного препарата.

OPTIMIZATION OF TABLETTING TECHNOLOGY OF PHTHALAZOL, PHARMACEUTICALLY EQUIVALENT TO REFERENTAL PREPARATION “PHTHALAZOL-DARNYTSIA”, 0,5 g

V.A. Zahoriy, Ye.Ye. Borzunov, V.Ye. Butska, S.B. Stromko, V.M. Lysenko, P.B. Kaminsky

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L.Shupyk
Joint-Stock Company “Pharmaceutical firm “ Darnysia “

Summary: the results of experimental methods of pharmaceutical development of the scientifically grounded technology of tablets phthalazol 0,5 are adduced in the article. The optimum composition of tablets and operational characteristics of technological process are determined. According to control analyses improved by quality preparation is pharmaceutically equivalent to referental preparation “Phthalazol-Darnytsia”, 0,5 g.

Key words: pharmaceutical development, phthalazol tablets, structural-mechanical analysis, process of analytical technology, pressing of pharmaceutical press-powder, equivalent of referental preparation.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т.А. Грошовим
УДК 615.456.014:616-073.27

ВПЛИВ pH НА ТЕРМОДЕСТРУКЦІЮ ГЛЮКОЗИ В ГЛЮКОЗОЛАКТАТНИХ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ РОЗЧИНАХ

©Н.І. Гудзь

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Дочірнє підприємство “Львівдіалік” Державної акціонерної компанії “Укрмедпром”

Резюме: у статті наведено результати досліджень щодо впливу pH на термодеструкцію глюкози в глюкозолактатних перитонеальних діалізних розчинах з середнім і високим ступенем ультрафільтрації. Встановлено, що при pH 5,1-5,6 глюкоза найменше піддається термодеструкції під час термічної стерилізації. Враховуючи літературні дані щодо несприятливого впливу кислих розчинів на перитонеум, оптимальним значенням pH цих розчинів до стерилізації є 5,6.

Ключові слова: термодеструкція, глюкоза, розчин, стерилізація.

Вступ. Постійний амбулаторний перитонеальний діаліз (ПАПД) є альтернативою гемодіалізу для лікування термінальної стадії хронічної ниркової недостатності. Роль мембрани виконує перитонеум.

Перитонеум (перитонеальна мембрана) вкрита моношаром мезотеліальних клітин (МК), що мають характеристики епітеліальних клітин. Моношар МК веде себе як проникний бар'єр і секретує різні субстанції, що задіяні в регуляції перитонеальної проникності та місцевого захисту. Довготривала експозиція гіперосмолярних, гіперглікемічних і кислих перитонеальних розчинів спричиняє слабковиражене хронічне запалення і пошкодження перитонеуму, внаслідок чого відбувається втрата перитонеумом МК, що в кінцевому результаті призводить до тканинного фіброзу і недостатності ультрафільтрації [2, 4, 5].

Метою дослідження є науково обґрунтований підбір pH середовища для зменшення термодеструкції глюкози, а також для зменшення біонесумісності перитонеальних діалізних розчинів з перитонеумом.

Методи дослідження. Для проведення ПАПД використовуються перитонеальні діалізні розчини з різним ступенем ультрафільтрації. Ступінь ультрафільтрації визначається концентрацією осмотично активної речовини.

Результати й обговорення. Склад досліджуваних розчинів наведений у таблиці 1.

Таблиця 1. Склад досліджуваних перитонеальних діалізних розчинів, г/л

№ за/п	Назва компонента	Розчин з середнім ступенем ультрафільтрації	Розчин з високим ступенем ультрафільтрації
1	Глюкози моногідрату	27,5	44,0
2	Натрію хлориду	5,4	5,4
3	Кальцію хлориду гексагідрату	0,39	0,39
4	Магнію хлориду гексагідрату	0,051	0,051
5	Натрію лактату	4,5	4,5
6	Води для ін'єкцій	до 1 л	до 1 л
	Теоретична осмолярність, мОсмоль/л	409	492

Для виготовлення досліджуваних розчинів використовували воду для ін'єкцій з pH 5,46 і 60 % розчин натрію лактату з pH 7,82. Після розчинення солей (кальцію хлорид, магнію хлорид, натрію хлорид) і глюкози pH розчину становило 5,66. При додаванні до цього розчину натрію лактату pH зросло до 6,5. Отриманий розчин ми використовували як вихідний для проведення технологічних експериментів. Даний розчин ми поділили на 6 рівних за об'ємом частин. Для отримання серій з pH нижче 6,5 використовували 1 М розчин хлористоводневої кислоти. Після корекції pH було отримано 5 серій розчинів з pH від 5,1 до 6,3.

Розчин розливали у пляшки для інфузійних розчинів (скло марки МТО, група 2), укупорювали сірими корками (марка LK-4C з гумової суміші FA-55) і закривали алюмінієвими ковпачками. Стерилізація проводилася автоклавуванням при температурі 111 ^{0}C протягом 45 хвилин.

Кількісну оцінку ступеня забарвлення визначали за допомогою фотоколориметра КФК-2 при світлофільтрі з максимумом світлопропускання при 400 нм. УФ-спектр і оптичну густину вимірювали за допомогою реєструючого спектрофотометра Cary 50. УФ-спектр вимірювали в діапазоні від 200 до 450 нм зі швидкістю сканування 600 нм/хв. pH визначали за допомогою pH-метра МР-220. pH-метр калібрували, використовуючи стандартні буферні розчини зі значенням pH 6,86 і 4,01.

Фізико-хімічні показники розчинів до і після стерилізації наведені в таблицях 2 і 3.

Таблиця 2. Фізико-хімічні показники розчину для перитонеального діалізу з вмістом глюкози моногідрату 2,75 %

pH до стерилізації	Кількість доданого 1М розчину HCl, мл/л	pH після стерилізації	Зміна pH, Δ	Максимум поглинання (λ), нм	Оптична густина (А) в максимумі до стерилізації	Оптична густина (А) в максимумі після стерилізації	Коефіцієнт світлопоглинання (Т), %*
6,50	0	5,70	0,8	272	0,007	0,491	73
6,29	0,03	5,71	0,58	274,1	0,008	0,469	75
5,90	0,3	5,62	0,28	274,1	0,009	0,445	75
5,60	0,7	5,50	0,10	275,9	0,008	0,411	79
5,27	1,5	5,31	- 0,04	278,9	0,008	0,378	84
5,08	2,4	5,10	- 0,02	281	0,009	0,438	82

Примітка: * – коефіцієнт світлопропускання розчинів до стерилізації становив 99 %.

Таблиця 3. Фізико-хімічні показники розчину для перитонеального діалізу з вмістом глюкози моногідрату 4,40 %

pH до стерилізації	Кількість доданого 1М розчину HCl, мл/л	pH після стерилізації	Зміна pH, Δ	Максимум поглинання (λ), нм	Оптична густина (А) в максимумі до стерилізації	Оптична густина (А) в максимумі після стерилізації	Коефіцієнт світлопоглинання (Т), %*
6,45	0	5,59	0,86	274	-0,003	0,706	66
6,25	0,09	5,58	0,67	274	-0,003	0,764	63
5,90	0,3	5,53	0,37	276	-0,002	0,699	65
5,61	0,64	5,44	0,17	278	0,000	0,591	71
5,33	1,3	5,27	0,06	280	0,001	0,585	75
5,12	2,0	5,11	0,01	281	0,000	0,601	78

Примітка: * – коефіцієнт світлопропускання розчинів до стерилізації становив 99 %.

До стерилізації розчини були прозорі, безбарвні, поглинання в УФ-ділянці спектра практично відсутнє. Після стерилізації всі розчини набували жовтого забарвлення різного ступеня інтенсивності.

Як свідчать експериментальні дані, наведені в таблицях, найменша зміна pH спостерігається в розчинах зі значенням pH до стерилізації 5,1, 5,3 і 5,6. Однак зменшення різниці pH в розчинах з pH від 6,5 до 5,0 не дає підстави говорити про зменшення ступеня термодеструкції глюкози, оскільки в міру додавання хлористоводневої кислоти зростає буферна ємкість системи лактат натрію – молочна кислота. Згідно з літературними даними, буферна ємкість тим вища, чим менше відрізняються концентрації компонентів буферної системи [3]. У міру додавання хлористоводневої кислоти концентрація натрію лактату і молочної кислоти все менше відрізняються.

Продукти термічного розкладу детектувалися у всіх серіях незалежно від pH до стерилізації та вмісту глюкози. При зніманні УФ-спектрів розчинів з різним значенням pH до стерилізації спостерігається така залежність: при зростанні значення pH від 5,1 до 6,5 відбувається зміщення максимуму поглинання від 281 до 272 нм, який зумовлений утворенням 5-гідроксиметилфурфуролу (5-ГМФ) та споріднених йому сполук. Практично така ж залежність спостерігається при проведенні аналітичних досліджень з перитонеальним розчином з низьким ступенем ультрафільтрації [1].

Найменше значення оптичної густини спостерігається в розчинах, які мали до стерилізації 5,1, 5,3 і 5,6. Таким чином, на основі даних спектрофотометрії, а також враховуючи літературні дані про шкідливий вплив кислих розчинів на перитонеальну мембрану [2, 4, 5], можна зробити висновок, що оптимальним значенням pH розчинів до стерилізації є 5,6.

Як свідчать дані таблиць і експериментальні дослідження, проведені з розчином з низьким ступенем ультрафільтрації [1], зі зростанням концентрації глюкози моногідрату від 1,5 до 4,40 % при кожному значенні pH відбувається зростання зміни pH, підвищення оптичної густини в максимумі, падіння коефіцієнта світлопропускання.

Висновки. 1. Встановлено, що в перитонеальних глюкозолактатних розчинах при термічній стерилізації проходить утворення сполук, які поглинають в УФ-ділянці спектра.

2. Додавання хлористоводневої кислоти як стабілізатора зменшує утворення 5-ГМФ та споріднених йому сполук, які мають смугу поглинання з максимумом в діапазоні 272 –281 нм.

3. Термічна стерилізація перитонеальних глюкозолактатних розчинів призводить до зменшення pH, при цьому зміна pH, довжина хвилі в максимумі, оптична густина в максимумі коефіцієнт світлопропускання розчинів залежить від значення pH до стерилізації і концентрації глюкози.

Враховуючи фізико-хімічні зміни в розчині після стерилізації і біологічну несумісність кислих розчинів з перитонеальною мембраною, оптимальним значенням pH до стерилізації для перитонеальних розчинів незалежно від вмісту глюкози є значення 5,6.

Література

1. Гудзь Н.І. Вплив pH на фізико-хімічні показники розчину з пониженим вмістом іонів кальцію для перитонеального діалізу: Збірник наукових статей «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики», вип. XV, Т. 2. – Запоріжжя, 2006. – С. 354-358.

2. Гудзь Н.І. Деякі фармацевтичні та медико-біологічні аспекти створення розчинів для перитонеального діалізу: Збірник наукових статей «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики», вип. XIX, Т. 2. – Запоріжжя, 2007. – С. 369-374.
3. Князев Д.А., Смаригин С.Н. Неорганическая химия: Учеб. для вузов по спец. «Агрохимия и почвоведение». – М.: Высш. шк., 1990. – 430 с.
4. Park M.S., Kim J.K., Holmes C., Weiss M.F. Effects of bicarbonate/lactate solution on peritoneal advanced glycosylation end-product accumulation // Perit. Dial. Int. – 2000. – № 5. – P. 33-38.
5. Peritoneal Dialysis and Epithelial-to-Mesenhymal Transition of Mesothelial Cells / Maria Yanez-Mo, Enrique Lara-Pezzi, Rafael Selgas et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – № 30. – P. 403-413.

ВЛИЯНИЕ РН НА ТЕРМОДЕСТРУКЦИЮ ГЛЮКОЗЫ В ГЛЮКОЗОЛАКТНЫХ ПЕРИТОНЕЛЬНЫХ РАСТВОРАХ

Н.И. Гудзь

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Предприятие "Львовдиалик" Государственной акционерной компании "Укрмедпром"

Резюме: в статье показаны результаты исследований о влияние pH на термодеструкцию глюкозы в глюкозолактатных перитонеальных диализных растворах со средним и высоким степенем ультрафильтрации. Установлено, что при pH 5,1-5,6 глюкоза наименее поддается термодеструкции во время термической стерилизации. Учитывая даные литературы о неблагоприятном влияниии кислых растворов на перитонеум, оптимальным значением pH этих растворов до стерилизации является 5,6.

Ключевые слова: термодеструкция, глюкоза, раствор, стерилизация.

INFLUENCE OF PH ON THERMODESTRUCTION OF GLUCOSE IN GLUCOSOLACTATE PERITONEAL SOLUTIONS

N.I. Hudz

Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky
Branch Enterprise "Lvivdialyk" of State Joint-Stock Company "Ukrmedprom"

Summary: the results of investigations of pH influence on thermodestruction of glucose in glucosolactate peritoneal dialysis solutions with medium and high degree of ultrafiltration are given in the article. It was established that at pH 5,1-5,6 thermodestruction of glucose at thermal sterilization is minimal. Taking into consideration the literature data about unfavourable influence of acid solutions on peritoneum, the optimal pH for these solutions before sterilization is 5,6.

Key words: thermodestruction, glucose, solution, sterilization.