


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МОРДОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. Н. П. ОГАРЁВА»

Институт физики и химии
Кафедра неорганической и аналитической химии

УТВЕРЖДАЮ

Зав. кафедрой канд. хим. наук, доцент

 Ю. И. Матюшкина
(подпись)


«19» июня 2019 г.

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА
ИОНОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВИНПОЦЕТИНА В
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

Автор дипломной работы  19.06.2019 М. А. Шикаева
(подпись) (дата)

Обозначение дипломной работы ДР-02069964-04.05.01-21-19

Специальность 04.05.01 Фундаментальная и прикладная химия

Руководитель работы  19.06.2019 Ю. И. Матюшкина
канд. хим. наук, доц. (подпись) (дата)

Нормоконтролер  19.06.2019 А. А. Шабарин
канд. хим. наук, доц. (подпись) (дата)

Рецензент  20.06.2019 М. В. Фадин
канд. хим. наук, доц. (подпись) (дата)

Саранск


2019

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МОРДОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. Н. П. ОГАРЁВА»

Институт физики и химии
Кафедра неорганической и аналитической химии

УТВЕРЖДАЮ

Зав. кафедрой канд. хим. наук, доцент

 Ю. И. Матюшкина
(подпись)

«14» февраля 2019 г.

ЗАДАНИЕ НА ВЫПУСКНУЮ КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
(в форме дипломной работы)

Студент Шикаева Марина Алексеевна

1 Тема «Ионометрическое определение винпоцетина в лекарственных препаратах»

Утверждена приказом № 1013-с от 14.02.2019

2 Срок предоставления работы к защите: 25.06.2019

3 Исходные данные для научного исследования: анализ литературных данных.

4 Содержание дипломной работы

4.1 Введение


4.2 Аналитический обзор

4.3 Экспериментальная часть

4.4 Результаты и их обсуждение

4.5 Выводы

5 Приложения: отсутствуют

Руководитель работы канд. хим. наук, доц.  14.02.2019 Ю.И. Матюшкина
(подпись) (дата)

Задание принял к исполнению  14.02.2019 М. А. Шикаева
(подпись) (дата)

РЕФЕРАТ

Дипломная работа содержит 50 страниц, 5 таблиц, 8 рисунков, 52 использованных источника литературы.

ВИНПОЦЕТИН, ИОНОСЕЛЕКТИВНЫЙ ЭЛЕКТРОД, ИОНОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭЛЕКТРОДНОЙ ФУНКЦИИ, КРУТИЗНА ЭЛЕКТРОДНОЙ ФУНКЦИИ, ЛИНЕЙНЫЙ ДИАПАЗАОН ГРАДУИРОВОЧНОГО ГРАФИКА, ПРЕДЕЛ ОБНАРУЖЕНИЯ.

Объекты исследования: лекарственные препараты, содержащие винпоцетин.

Цель работы: изучение возможности ионометрического определения винпоцетина в лекарственных препаратах.

Методы работы: потенциометрия с ИСЭ.

Полученные результаты: в качестве БРОИС проанализированы сульфаты натрия и алюминия, хлорид калия. Установлено, что на фоне всех изученных содержаний БРОИС градуировочные зависимости $E=f(pC_{\text{винпоцетин}})$ соответствуют катионам. Показана зависимость электрохимических характеристик индикаторного электрода от состава лекарственных средств. Методом «ограничивающих растворов» проведен анализ некоторых лекарственных препаратов.

Степень внедрения: частичная.

Область применения: в теории и практике потенциометрии с ионоселективными электродами.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
1 Аналитический обзор	7
1.1 Строение и свойства винпоцетина	7
1.2 Влияние винпоцетина на организм человека	8
1.3 Методы качественного определения винпоцетина	11
1.4 Методы количественного определения винпоцетина	12
1.5 Состав препаратов. Вспомогательные вещества	12
1.5.1 Вспомогательные вещества для таблетирования	15
1.5.2 Вспомогательные вещества для приготовления жидких лекарственных форм	20
2 Экспериментальная часть	22
2.1 Исходные вещества. Приготовление растворов. Оборудование	22
2.2 Методика изготовления ИСЭ с жидкостной мембраной	24
2.3 Методика потенциометрического определения концентрации винпоцетина	25
3 Результаты и их обсуждения	27
3.1 Выбор БРОИС для ионометрического определения винпоцетина	27
3.1.1 Выбор БРОИС для ионометрического определения кавинтона (таблетки)	28
3.1.2 Выбор БРОИС для ионометрического определения винпоцетина (таблетки)	30
3.1.3 Выбор БРОИС для ионометрического определения кавинтона (концентрат для приготовления раствора для инфузий)	31
3.1.4 Обобщающие выводы по выбору БРОИС	33
3.2 Анализ лекарственных препаратов	40
ВЫВОДЫ	43
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	45

ВВЕДЕНИЕ

Возможности современной химической науки позволяют разрабатывать новые эффективные лекарственные средства. За несколько последних десятков лет в медицинской практике появились вещества, принадлежащие к новым классам природных и синтетических соединений. Контроль качества лекарственных препаратов приобретает большое значение уже на ранних стадиях их изучения и применения, так как трансформация состава лекарства, например, вследствие разрушения его составляющих при неправильном хранении может являться причиной бесполезности их употребления и даже быть опасными и вредными для больного. Кроме того, не исключаются производственные ошибки при изготовлении лекарственных средств.

В настоящее время актуальность методов контроля качества и стандартизации лекарственных средств возрастает также и в связи с общим увеличением числа зарегистрированных в России препаратов. Вызывает значительное беспокойство поступление на фармацевтический рынок фальсифицированных лекарственных препаратов. Не исключены случаи ввоза импортных лекарственных субстанций, качество которых не удовлетворяет действующим на территории России требованиям нормативной документации.

Таким образом, создание новых и совершенствование уже имеющихся методов контроля качества лекарственных средств является наиболее важной из проблем фармацевтической науки и практики.

Методы анализа с применением ионоселективных электродов относятся к числу наиболее перспективных, позволяющих быстро и точно определить концентрацию (активность) многих неорганических ионов и ряда соединений неионного характера. Потенциометрия с ИСЭ является удобным, простым и экспрессным современным методом: продолжительность анализа

определяется временем подготовки пробы, так как непосредственно на измерение тратится не более 1 – 2 минут. Измерение можно проводить в непрозрачных растворах и даже в вязких пастах, не проводя длительные операции перегонки и фильтрации. Отличительной чертой ионометрии является простота методик и дешевизна измерительных приборов, что выгодно отличает ее от других физико-химических методов анализа.

Поэтому целью дипломной работы является изучение возможности ионометрического определения винпоцетина в лекарственных препаратах.

1 Аналитический обзор

1.1 Структура и свойства винпоцетина

Винпоцетин (vinprocetine) относится к производным карбазола, является гетероциклической системой, включающая пиррол, конденсированный с двумя атомами бензола, представляет собой этиловый эфир аповинкаминовой (3 α , 16 α -эбурнаменин-14-карбоновой) кислоты:

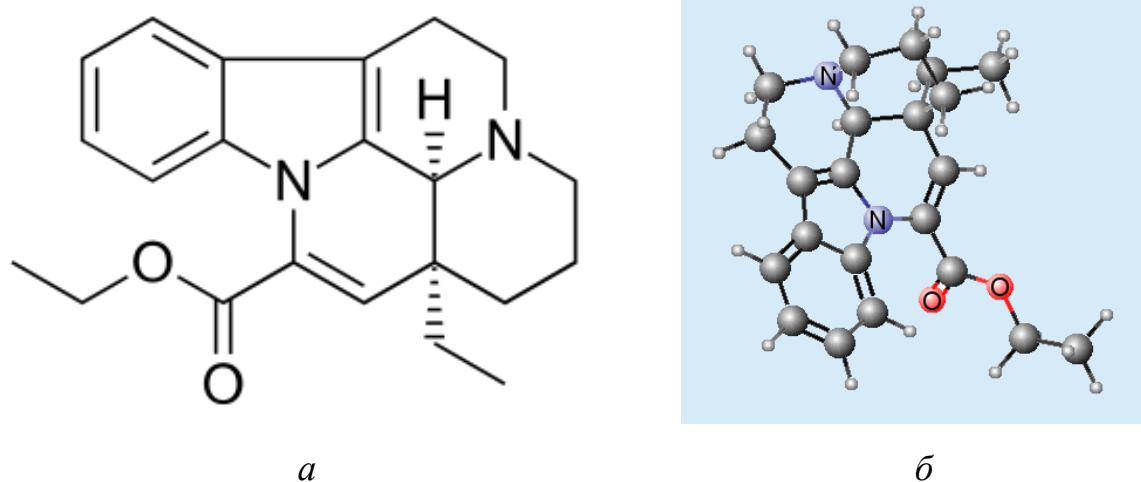


Рисунок 1.1 – Химическая структура винпоцетина:

a – 2D-структура

б – 3D-структура

Винпоцетин синтезируют из винкамина (который тоже применяется в качестве сосудистого средства), алкалоида растения Барвинок малый. В 1975 г. венгерским химиком Чаба Сантай впервые было выделено из растения данное соединение. Производство синтетического препарата запустила в 1978 г. венгерская фармацевтическая компания Гедеон Рихтер.

Винпоцетин – белый или с кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха, растворим в хлороформе и ледяной уксусной кислоте, мало – в метаноле и этаноле, практически нерастворим в воде [1 – 3]. Представлен в виде таблетированной лекарственной формы по 5 и 10 мг, а также 0,5 % раствора для инъекций. На кафедре фармацевтической

технологии Воронежского государственного университета была разработана новая лекарственная форма винпоцетина – ректальные суппозитории для детей по 0,5 мг [4]. Хранят винпоцетин в защищенном от света месте при комнатной температуре, в плотно укупоренной таре [1 – 3].

Винпоцетин относится к фармакологической группе корректоров нарушений мозгового кровообращения [5 – 7]. Препарат расширяет сосуды мозга и улучшает его снабжение кислородом [8 – 10], эффективен при болезни Паркинсона, сахарном диабете, атеросклерозе [11], в нейрохирургической и неврологической практике [12, 13], при лечении пациентов с различными формами цереброваскулярной недостаточности [14, 15], а также при лечении дисциркуляторной энцефалопатии [16].

1.2 Влияние винпоцетина на организм человека

Фармакологическое действие. Помимо сосудистого действия, винпоцетин непосредственно влияет на обмен веществ в тканях мозга. Избирательно ингибирует фосфодиэстеразу 1-го типа, и активирует аденилатциклазу, повышая содержание Цамф, а затем и энергетических соединений (АТФ). В результате сосуды головного мозга расширяются, улучшается кровоснабжение его тканей (транспорт кислорода). Активируются (облегчаются) процессы утилизации (поглощения) глюкозы, а также метаболизм норадреналина и серотонина в тканях мозга, повышается устойчивость к гипоксии (состояние, возникающие в условиях недостаточности кислорода), уменьшается агрегация (слипание) тромбоцитов, а, следовательно, снижается вязкость крови [17].

Фармакодинамика. Механизм действия винпоцетина складывается из нескольких элементов: он улучшает мозговой кровоток и обмен веществ, оказывает благоприятное воздействие на реологические свойства крови [1, 17, 18].

Нейропротекторное действие реализуется за счет снижения неблагоприятного цитотоксического влияния возбуждающих аминокислот. Блокирует Na^+ - и Ca^+ -каналы и NMDA- и AMPA-рецепторы. Винпоцетин стимулирует метаболизм в головном мозге: увеличивает захват и потребление глюкозы и кислорода. Повышает толерантность к гипоксии, увеличивает транспорт глюкозы, единственного источника энергии для ткани головного мозга, через ГЭБ (гемато-энцефалический барьер) смещает метаболизм глюкозы в сторону энергетически более выгодного аэробного пути. Повышает обмен серотонина и норадреналина в головном мозге, стимулирует норадренергическую нейромедиаторную систему и оказывает антиоксидантное действие [17, 18].

Улучшает микроциркуляцию в головном мозге за счет ингибирования агрегации тромбоцитов, снижения патологически повышенной вязкости крови, увеличения деформируемости эритроцитов и ингибирования обратного захвата аденозина; способствует переходу кислорода в клетки за счет снижения сродства к нему эритроцитов. Избирательно увеличивает мозговой кровоток за счет снижения церебрального сосудистого сопротивления без существенного влияния на системные показатели кровообращения (АД, сердечный выброс, ЧСС, ОПСС) [17, 18].

Фармакокинетика. При приеме внутрь винпоцетин быстро и полностью всасывается. Биодоступность составляет 50 – 70 %. Связывается с белками плазмы на 66 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через час после перорального применения. Период полувыведения – приблизительно 5 часов. Винпоцетин выводится с мочой, в основном, в виде метаболитов [19, 20].

Терапевтическая концентрация в плазме – 10-20 нг/мл. При парентеральном введении объем распределения составляет 5,3 л/кг [19, 20].

Проходит через плаценту и проникает в грудное молоко. В печени подвергается биотрансформации до аповинкаминовой кислоты, гидроксивинпоцетина, гидроксиаповинкаминовой кислоты, дигидрокси-

винпоцетин-глицината. Главный метаболит – аповинкаминовая кислота – обладает некоторой фармакологической активностью [19, 20].

Побочные действия.

Со стороны крови и лимфатической системы: редко – лейкопения, тромбоцитопения; очень редко – анемия, агглютинация эритроцитов.

Со стороны иммунной системы: очень редко – гиперчувствительность.

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто – гиперхолестеринемия; редко – снижение аппетита, анорексия, сахарный диабет.

Со стороны нервной системы: нечасто – головная боль; редко – головокружение, нарушение вкуса, ступор, гемипарез, сонливость, амнезия; очень редко – тремор, спазмы. Нарушения психики: редко – бессонница, нарушения сна, возбуждение, неусидчивость; очень редко – эйфория, депрессия.

Со стороны органа зрения: редко – отек диска зрительного нерва; очень редко – гиперемия конъюнктивы.

Со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто – вертиго; редко – гиперacusия, гипoacusия, звон в ушах.

Со стороны сердца: редко – ишемия/инфаркт миокарда, стенокардия, брадикардия, тахикардия, экстрасистолы, ощущения сердцебиения; очень редко – аритмия, фибрилляция предсердий.

Со стороны сосудов: нечасто – артериальная гипотензия; редко – артериальная гипертензия, приливы, венозный тромбоз; очень редко – колебания АД.

Со стороны органов пищеварения: нечасто – дискомфорт в животе, сухость во рту, тошнота; редко – боль в животе, запор, диарея, диспепсия, рвота; очень редко – дисфагия, стоматит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: редко – эритема, повышенная потливость, зуд, крапивница, сыпь; очень редко – дерматит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: редко – астения, повышенная утомляемость, сыпь; очень редко – дерматит [20].

Противопоказан при гиперчувствительности; острой фазе геморрагического инсульта; тяжелой форме ишемической болезни сердца или тяжелой аритмии; беременности и кормлении грудью; возрасте до 18 лет (в связи с недостаточностью данных) [20].

1.3 Методы качественного определения винпоцетина

Качественно раствор винпоцетина в хлороводородной кислоте определяют реакцией с реактивом Драгендорфа (реактив для предварительного качественного обнаружения алкалоидов и других азотистых оснований) – образуется оранжевый осадок [1, 21, 22].

Классический реактив Драгендорфа представляет собой раствор йодида висмутата в йодиде калия: $\text{BiI}_3 \cdot \text{KI} \rightarrow \text{KBiI}_4$. Для его приготовления основной нитрат висмута (BiONO_3) растворяют в азотной кислоте, далее прибавляют раствор йодида калия и после отстаивания в течение нескольких дней фильтруют и разбавляют водой [1, 21].

Реактив Драгендорфа в модификации Мунье готовится на основе уксусной кислоты. Для этого основной нитрат висмута растворяют в ледяной уксусной кислоте, затем разводят водой и прибавляют раствор йодида калия. Перед применением концентрированный раствор разбавляют уксусной кислотой и водой [21].

Подлинность винпоцетина также устанавливают по ИК-спектру, снятому в диске из бромида калия, который в области $4000 - 400 \text{ см}^{-1}$ имеет полосы поглощения при 1720 , 1607 и 1630 см^{-1} . УФ-спектр раствора винпоцетина в метаноле в области $190 - 400 \text{ нм}$ должен иметь максимумы при 202 , 229 , 274 и 314 нм , в этаноле – при 227 , 272 и 314 нм , а в растворе хлороводородной кислоты – при 224 , 269 и 314 нм [1, 23 – 26].

1.4 Методы количественного определения винпоцетина

Количественное определение винпоцетина выполняют методом неводного титрования с использованием в качестве титранта 0,1 М раствора хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый), растворителем служит ледяная уксусная кислота. Конечную точку титрования определяют потенциометрически [1, 17].

Винпоцетин в таблетках и суппозиториях устанавливают спектрофотометрическим методом при длине волны 314 нм (в качестве растворителя – этанол или раствор хлороводородной кислоты) [4, 24, 27 – 29].

В [4] для определения специфичности методики созданы стрессовые условия: проводят гидролиз в растворах хлороводородной кислоты при нагревании (до 70 °С и 105 °С) и без нагревания, также подвергают УФ-облучению. Результаты исследования показали, что, несмотря на стрессовые воздействия, характер спектров растворов винпоцетина не менялся. В результате жесткого гидролиза (кипячение в хлороводородной кислоте) концентрация винпоцетина снижается, однако характер спектров при этом также не изменился.

Анализ винпоцетина и содержащихся в нем посторонних примесей (аповинкамин, этилвинкаминат) проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием обращено-фазовой колонки, по трем разделенным пикам основного вещества и его примесей [1, 23, 30 – 32].

1.5 Состав препаратов. Вспомогательные вещества

Винпоцетин выпускается под различными торговыми названиями: «Винпоцетин», «Винпоцетин-Акри», «Винпоцетин форте», «Кавинтон»,

«Кавинтон форте», «Кавинтон Комфорте», «Телектол», «Корсавин», «Бравинтон». Все эти препараты содержат в качестве активного вещества винпоцетин, но также в их состав входят и вспомогательные вещества, наличие которых в разных препаратах различается.

Вспомогательные вещества должны быть разрешены к медицинскому применению соответствующей нормативной документацией: ГФ (Государственная фармакопея), ФС (фармакопейная статья) и другими документами [33].



Рисунок 1.2 – Схема влияния вспомогательных веществ на эффективность и качество ЛП

Влияние вспомогательных веществ на эффективность и качество лекарственных препаратов иллюстрирует схема на рис. 1.2.

Вспомогательные вещества являются обязательными ингредиентами почти всех ЛП и при их применении взаимодействуют с органами и тканями организма, в связи с этим к ним предъявляются необходимые требования:

- обеспечение проявления надлежащего фармакологического действия ЛС с учетом его фармакокинетики. Вспомогательные вещества не должны оказывать влияния на высвобождение ЛС и его биодоступность;
- вспомогательные вещества должны обеспечить биологическую безвредность применяемого их количества, биосовместимость с тканями

организма, а также не должны вызывать аллергической и токсической реакций;

- придавать лекарственной форме предъявляемые свойства: структурно-механические, физико-химические и, следовательно, обеспечивать биодоступность. Наличие вспомогательных веществ не должно влиять на вкус, запах, цвет лекарственных препаратов;

- отсутствие химического или физико-химического взаимодействия с ЛВ, упаковочными материалами, а также с технологическим оборудованием в процессе приготовления ЛП и при их хранении.

- соответствие изготавливаемого препарата (как конечного продукта) требованиям предельно допустимой микробной контаминации (загрязнение микробами); возможность подвергаться стерилизации, поскольку вспомогательные вещества иногда являются основным источником микробного загрязнения ЛП [34, 35].

В основе классификации вспомогательных веществ лежит ряд признаков: природа, влияние на технологические характеристики и фармакокинетику лекарственных форм (рис. 1.3) [33].



Рисунок 1.3 – Классификация вспомогательных веществ по природе и химической структуре

1.5.1 Вспомогательные вещества для таблетирования

Вспомогательные вещества в процессе изготовления таблеток предназначены для придания таблеточной массе необходимых технологических свойств, обеспечивающие: точность дозирования, механическую прочность, распадаемость, стабильность в процессе хранения [36].

По своему функциональному назначению вспомогательные вещества делятся на 6 групп (рис. 1.4) [36].

Наиболее дешевыми и широко используемыми из имеющихся наполнителей остаются крахмал, глюкоза и сахар.

В качестве связующих веществ используют чистые растворители (вода, этанол), поскольку они частично растворяют таблетлируемый материал; природные камеди (акация, трагакант), желатин, сахар (в виде сиропов концентрацией 50 – 67 %), кислоту альгиновую и альгинаты, производные целлюлозы, крахмальный клейстер [37, 38].



Рисунок 1.4 – Классификация вспомогательных веществ

Всегда, когда простое увлажнение обеспечивает нормальную грануляцию порошкообразной массы, применяют воду.

Для гранулирования гигроскопичных порошков используют этиловый спирт, чаще всего тогда, когда в состав массы для таблетирования входят сухие экстракты из растительного сырья – эти вещества с водой и водными растворами образуют клейкую, оплывающую, плохо гранулируемую массу. Чем более гигроскопичен порошок, тем концентрация применяемого спирта выше [36 – 38].

Растворы ВМС применяют для порошков, образующих с водой и спиртом рассыпающиеся, не гранулируемые массы. Связывающая способность определяется не только концентрацией растворов, но и величиной молекул [39, 40].

Для улучшения распадаемости или растворения необходимо, чтобы жидкость проникала внутрь таблетки, а при прессовании таблетированной массы резко уменьшается пористость, что и служит причиной затрудненного внедрения жидкости. Для устранения данной проблемы применяют разрыхляющие вещества, обеспечивающие механическое разрушение таблеток в жидкой среде, что необходимо для скорейшего высвобождения активного вещества. [36].

Антифрикционные вещества. Данные вспомогательные вещества используются для хорошей текучести гранулята в питающих устройствах (воронках, бункерах). Шероховатая поверхность полученных гранул или порошков создает определенные затруднения при их высыпании из загрузочной воронки в матричные гнезда. Кроме того, гранулы могут прилипать к стенкам матрицы и пуансонам вследствие трения, развиваемого в контактных зонах частиц с пресс-инструментом таблеточной машины. Для снятия или уменьшения этих нежелательных явлений применяют антифрикционные вещества, представленные группой скользящих и смазывающих веществ [33, 36].

Скользкие вещества, адсорбируясь на поверхности частиц (гранул), устраняют или уменьшают шероховатость, повышая их текучесть (сыпучесть). Наибольшей эффективностью скольжения обладают частицы, имеющие сферическую форму [33, 36].

По своей природе скользкие вещества можно разбить на две группы:

1) жиры и жироподобные вещества – парафин, гидрированные растительные жиры и масло какао, добавляемые в количестве до 2 %; стеараты кальция и магния, чистая стеариновая кислота (≤ 1 %);

2) порошкообразные вещества – тальк, крахмал и твин-80. Талька в гранулятах добавляют не больше 3 %, из-за своего раздражающего действия на слизистые оболочки. Порошкообразные вещества находят большее применение, чем жировые, поскольку последние влияют на химическую стойкость и растворимость таблеток. Порошкообразные скользкие вещества вводятся опудриванием гранулята [33, 36].

Для улучшения сыпучести частиц порошка или гранулята необходимо снятие с них электростатического заряда, что также улучшает сыпучесть массы. Для этой цели используют тальк, стеараты, аэросил. Тальк – одно из веществ, представляющих тип пластинчатых силикатов, в основе которых лежат слои плотнейшей гексагональной упаковки. Слои связаны друг с другом остаточными ван-дер-ваальсовыми силами (наислабейшими из всех химических связей). Благодаря этому свойству и высокой дисперсности частиц они способны к деформации и хорошему скольжению [35, 37, 38].

Смазывающие вещества облегчают выталкивание таблеток из матрицы. Их еще называют адгезионными, или противосклеивающими, веществами. Смазывающие вещества не только снижают трение на контактных участках, но и значительно облегчают деформацию частиц вследствие адгезионного понижения их прочности за счет проникновения в микрощели [32, 33, 35].

Для улучшения вкуса, цвета и запаха препаратов в состав таблеток вводятся корригирующие вещества. В качестве таких веществ в настоящее время предложены к применению природные и синтетические вещества в

виде растворов, сиропов, экстрактов, эссенций. Из сиропов особенно распространены сахарный, вишневый, малиновый; из подслащивающих веществ – сахароза, лактоза, фруктоза, сорбит, сахарин [36, 37].

Красители добавляют для улучшения внешнего вида таблеток, а также для обозначения терапевтической группы ЛВ, например, снотворных, ядовитых. Кроме того, некоторые красители являются стабилизаторами светочувствительных лекарственных веществ. Красители, разрешенные к применению в фармацевтической технологии, классифицируют на группы:

- минеральные пигменты (диоксид титана – белый пигмент, оксид железа), которые используются в виде тонкоизмельченных порошков;
- красители природного происхождения (хлорофилл, каротиноиды), хотя они имеют следующие недостатки: низкая красящая способность, невысокая устойчивость к свету, окислителям и восстановителям, к изменению рН, температурным изменениям;
- синтетические красители: индиго (синего цвета), тартразин (желтый), кислотный красный 2С, тропеолин, эозин [38].

Основные группы вспомогательных веществ приведены в табл. 1.

Таблица 1.1 – Основные группы вспомогательных веществ

Группа	Вещества
Наполнители (разбавители)	крахмал, глюкоза, сахароза, лактоза (молочный сахар), карбонат магния, магния окись, хлорид натрия, гидрокарбонат натрия, желатин, метилцеллюлоза (МЦ), целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ), натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na КМЦ), глицин, сорбит, манит, пектин и др.
Разрыхляющие: набухающие	крахмал пшеничный, картофельный, кукурузный, рисовый, пектин, желатин, МЦ, Na КМЦ, амилопектин, агар-агар, альгиновая кислота, калия и натрия альгинат и др.
газообразующие	смесь гидрокарбоната натрия с лимонной кислотой или винной кислотой и др.
улучшающие смазываемость и водопроницаемость	крахмал пшеничный, картофельный, кукурузный, рисовый, сахар, глюкоза, твин-80, аэросил и др.
Связующие	вода очищенная, спирт этиловый, крахмальный клейстер, сахарный сироп, растворы карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), оксиэтилцеллюлозы (ОЭЦ), оксипропилметилцеллюлозы (ОПМЦ), поливиниловый спирт (ПВС), поливинилпирролидон (ПВП), желатин, альгиновая кислота и др.
Антифрикционные скользящие	крахмал, тальк, ПЭО-4000, аэросил, твин-80 и др.
смазывающие	стеариновая кислота, кальция и магния стеарат и др.
Корригенты вкуса	сахар, глюкоза, фруктоза, сахароза, ксилит, манит, сорбит, глицин, аспаркам и др.
запаха	эфирные масла, концентраты фруктовых соков, ментол, ванилин, фруктовые эссенции и др.
цвета	ндигокармин, тартразин, кислотный красный 2С
красители	тропеолин, эозин, каротин, хлорофилл, руберозум, титана двуокись, уголь активированный, карбонат кальция, глина белая, оксид железа и др.

1.5.2 Вспомогательные вещества для приготовления жидких лекарственных форм

Растворители – индивидуальные химические соединения или их смеси, способные растворять различные вещества, т. е. образовывать с ними однородные системы переменного состава двух и большего числа компонентов. Для изготовления лекарственных средств применяются растворители, отвечающие следующим требованиям:

- быть химически и фармакологически индифферентными и устойчивыми при хранении;
- обладать высокой растворяющей способностью;
- быть дешевым, общедоступным и иметь простой способ получения;
- не иметь неприятного вкуса и запаха;
- не являться огнеопасными и летучими;
- не служить средой для развития микроорганизмов [23].

Вода, используемая при производстве лекарственных форм для парентерального применения (минуя ЖКТ), должна соответствовать требованиям ФС «Вода для инъекций» [41].

Водные растворители, такие как изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера, раствор глюкозы 5 % и др., неводные – жирные растительные масла или другие органические растворители можно использовать в качестве растворителей [41].

К растительным маслам, которые предназначены для приготовления лекарственных форм для парентерального применения, дополнительно предъявляются следующие условия: быть прозрачными при температуре 10 °С, без запаха или почти без запаха и не иметь запаха прогорклости; кислотное число должно быть не более 0,56, число омыления должно быть от 185 до 200, йодное число от 79 до 141. Могут использоваться также жидкие синтетические моно- и диглицериды жирных кислот, которые должны быть прозрачны при охлаждении до 10 °С и иметь йодное число не превышающее 140 [41].

В составе комплексных растворителей могут быть использованы спирт этиловый, глицерин, пропиленгликоль, макрогол 400, бензилбензоат, бензиловый спирт и другие [41].

Растворители, используемые для получения лекарственных форм для парентерального применения, должны отвечать требованиям фармакопейных статей по показателям «Бактериальные эндотоксины» или «Пирогенность» [23, 41].

В состав лекарственных форм для парентерального применения могут быть добавлены антимикробные консерванты, стабилизаторы, эмульгаторы, солюбилизаторы и другие вспомогательные вещества, указанные в фармакопейных статьях [23, 41].

Для повышения стабильности активных компонентов из вспомогательных веществ используют аскорбиновую, хлористоводородную, винную, лимонную, уксусную кислоты, натрия карбонат и гидрокарбонат, натрия гидроксид, калия или натрия сульфит, натрия гидросульфит или метабисульфит, натрия тиосульфат, динатрия эдетат, натрия цитрат, натрия фосфат одно- или двузамещенные, антимикробные консерванты – метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, хлорбутанол, крезол, фенол и другие [41].

Количество используемых вспомогательных веществ, если нет других указаний в фармакопейной статье, не должно превышать следующих концентраций: для веществ, содержащих ртуть и катионные поверхностно-активные вещества – 0,01 %; для веществ, подобных хлорбутанолу, крезолу и фенолу – 0,5 %; для сернистого ангидрида или эквивалентных количеств сульфита, бисульфита и метабисульфита калия или натрия – 0,2 % [23].

Инфузионные лекарственные формы обычно должны быть изотоничны по отношению к крови человека и не должны содержать антимикробных консервантов [23].

2 Экспериментальная часть

2.1 Исходные вещества. Приготовление растворов. Оборудование

В работе использовали: винпоцетин – круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета, с риской с одной стороны и фасками с двух сторон, 5 мг/табл. (производство ООО «Озон», Жигулевск, Самарская обл.); кавинтон (винпоцетин) – белые или почти белые, плоские, круглые таблетки с фаской, без запаха, с гравировкой «CAVINTON» на одной стороне, 5 мг/табл. (производство ОАО «Гедеон Рихтер», Будапешт, Венгрия); кавинтон (винпоцетин) – концентрат для приготовления раствора для инфузий бесцветный или слегка зеленоватый, прозрачный, 5 мг/мл (производство ОАО «Гедеон Рихтер», Будапешт, Венгрия).

Стандартный водный раствор винпоцетина с концентрацией $1,1 \cdot 10^{-3}$ моль/л готовили следующим образом. В мерную колбу вместимостью 25,0 мл помещали две таблетки лекарственного препарата (5 мг/табл.), 0,50 мл 0,1 М HCl, 1,25 ÷ 5,0 мл 0,1 М БРОИС и доводили объем раствора до метки дистиллированной водой. Растворы меньшей концентрации готовили разбавлением исходного стандартного раствора 0,01 М, 0,02 М или 0,005 М БРОИС с учетом соответствующего коэффициента разбавления.

Стандартный водный раствор кавинтона (концентрат для приготовления раствора для инфузий) готовили следующим образом. Для получения стандартного водного раствора винпоцетина с концентрацией $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л в мерную колбу вместимостью 25,0 мл помещали 1,79 мл ампульного раствора, 0,50 мл 0,1 М HCl, 1,25 ÷ 5,0 мл 0,1 М БРОИС и доводили объем раствора до метки дистиллированной водой. Растворы меньшей концентрации готовили разбавлением исходного стандартного

раствора 0,01 М, 0,02 М или 0,005 М БРОИС с учетом соответствующего коэффициента разбавления.

Для изготовления ИСЭ применяли электродно–активное вещество тетрафенилборат тетрабутиламмония (ТФБТБА), в качестве его растворителя – нитробензол (НБ) (ч.д.а.).

В работе также были использованы следующие реактивы: сульфаты натрия Na_2SO_4 (х.ч.) и алюминия $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18 \text{H}_2\text{O}$ (х.ч.), хлорид калия KCl (х.ч.), тетрафенилборат натрия (ТФБН) (ч.д.а.), йодид тетрабутиламмония (ТБАИ) (ч.д.а.), нитрат серебра AgNO_3 (ч.д.а.), приготовленные по точной навеске, а также 0,1 М раствор соляной кислоты HCl , приготовленный из фиксанала.

Для приготовления 50,0 мл 0,01 М раствора нитрата серебра растворяли 0,085 г навески в дистиллированной воде в мерной колбе вместимостью 50,0 мл.

Для приготовления 100,0 мл 0,01 М раствора тетрафенилбората натрия растворяли 0,342 г навески в дистиллированной воде в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

Для приготовления 100,0 мл 0,1 М раствора сульфата натрия растворяли 1,420 г соли в дистиллированной воде в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

Для приготовления 100,0 мл 0,1 М раствора сульфата алюминия растворяли 6,66 г $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18 \text{H}_2\text{O}$ в дистиллированной воде в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

Для приготовления 100,0 мл 0,1 М раствора хлорида калия растворяли 0,745 г KCl в дистиллированной воде в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

Для приготовления 0,01 М раствора сульфата натрия (сульфата алюминия и хлорида калия) в мерную колбу вместимостью 100,0 мл помещали 10 мл 0,1 М раствора соответствующего вещества и доводили объем до метки дистиллированной водой.

Для приготовления 0,02 М раствора сульфата натрия (сульфата алюминия и хлорида калия) в мерную колбу вместимостью 100,0 мл помещали 20 мл 0,1 М раствора соответствующего вещества и доводили объем до метки дистиллированной водой.

Для приготовления 0,005 М раствора сульфата натрия (сульфата алюминия и хлорида калия) в мерную колбу вместимостью 100,0 мл помещали 5 мл 0,1 М раствора соответствующего вещества и доводили объем до метки дистиллированной водой.

Потенциометрические измерения проводили с помощью рН/С–метра – микропроцессорного HI2211 и электродной пары, состоящей из вспомогательного хлоридсеребряного (ЭВЛ–1МЗ) и индикаторного электродов. В качестве индикаторного электрода выступал ионоселективный электрод с жидкостной мембраной на основе нитробензольного раствора тетрафенилбората тетрабутиламмония (ТФБТБА).

При потенциометрическом титровании применяли электродную пару, состоящую из вспомогательного хлоридсеребряного (ЭВЛ–1МЗ) и индикаторного серебряного электродов.

2.2 Методика изготовления ИСЭ с жидкостной мембраной

Основой для изготовления жидкостного ИСЭ служила полиэтиленовая насадка для шприца-дозатора. На небольшом расстоянии от узкого края насадки отрезали дно таким образом, чтобы диаметр активной зоны составлял 3 мм. В нижний конец насадки помещали небольшое количество фторопласта, пропитанного на часовом стекле жидкостным ионообменником, и тщательно уплотняли его. Затем добавляли немного ионообменника и водный раствор сравнения.

Для приготовления 10^{-2} М раствора ТФБТБА сливали 5,00 мл $1 \cdot 10^{-2}$ М йодида тетрабутиламмония (ТБАИ) и 5,00 мл $1 \cdot 10^{-2}$ М тетрафенилбората

натрия (ТФБН), образовавшийся осадок ТФБТБА растворяли в 5,00 мл нитробензола. В качестве раствора сравнения использовали $1 \cdot 10^{-2}$ М раствор ТФБН.

2.3 Методика потенциометрического определения концентрации винпоцетина

Содержание винпоцетина в растворе определяли потенциометрическим титрованием тетрафенилборатом натрия с применением в качестве детектора ИСЭ на основе ТФБТБА.

Предварительно устанавливали точную концентрацию ТФБН потенциометрическим титрованием $1 \cdot 10^{-2}$ М раствора AgNO_3 . Для этого отбирали 5,00 мл $1 \cdot 10^{-2}$ М раствора AgNO_3 и оттитровывали приготовленным раствором ТФБН с серебряным электродом. На основе экспериментальных данных (рисунок 2.1) устанавливали титр тетрафенилбората натрия ($C_{\text{эксп.}} = 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л).

Для определения содержания винпоцетина в растворе отбирали 5,00 мл его раствора и оттитровывали $5 \cdot 10^{-3}$ М ТФБН (рисунок 2.2). Конечную точку титрования определяли по дифференциальной кривой потенциометрического титрования. Экспериментально найденная концентрация винпоцетина составила $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л, что соответствует заявленному содержанию компонента в лекарственном препарате.

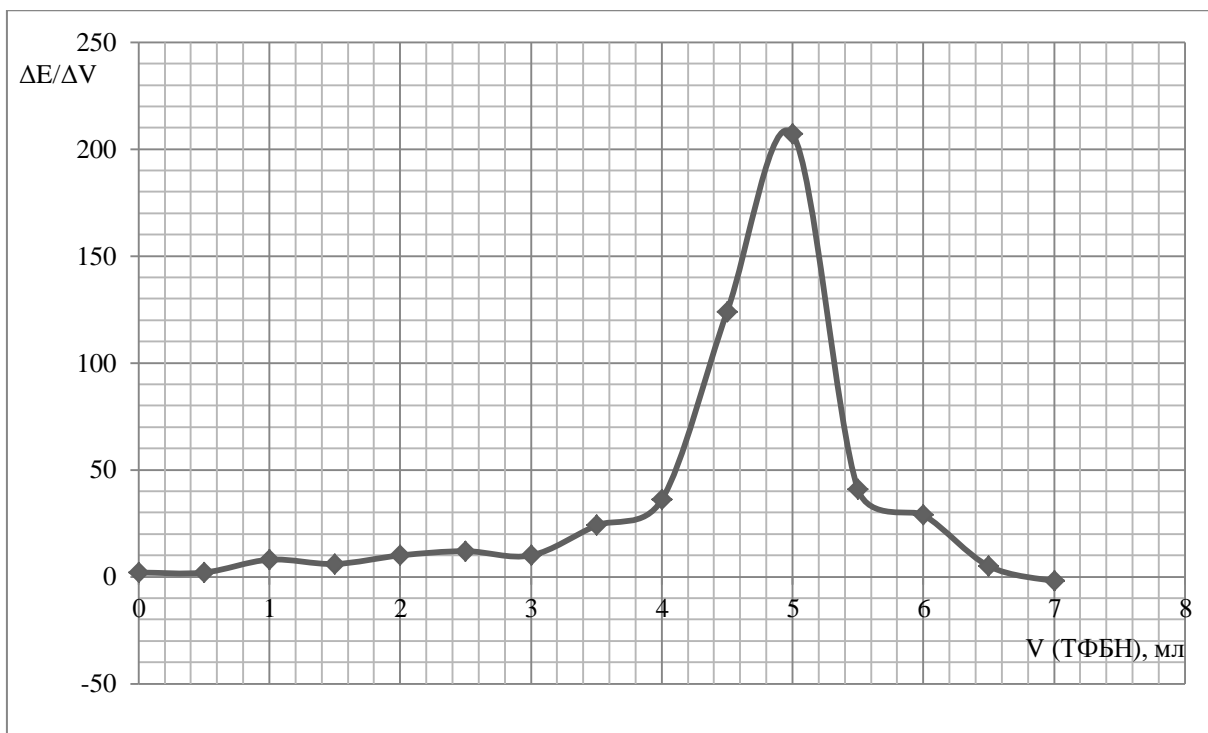


Рисунок 2.1 – Дифференциальная кривая первого порядка потенциометрического титрования $1 \cdot 10^{-2}$ М AgNO_3 раствором ТФБН

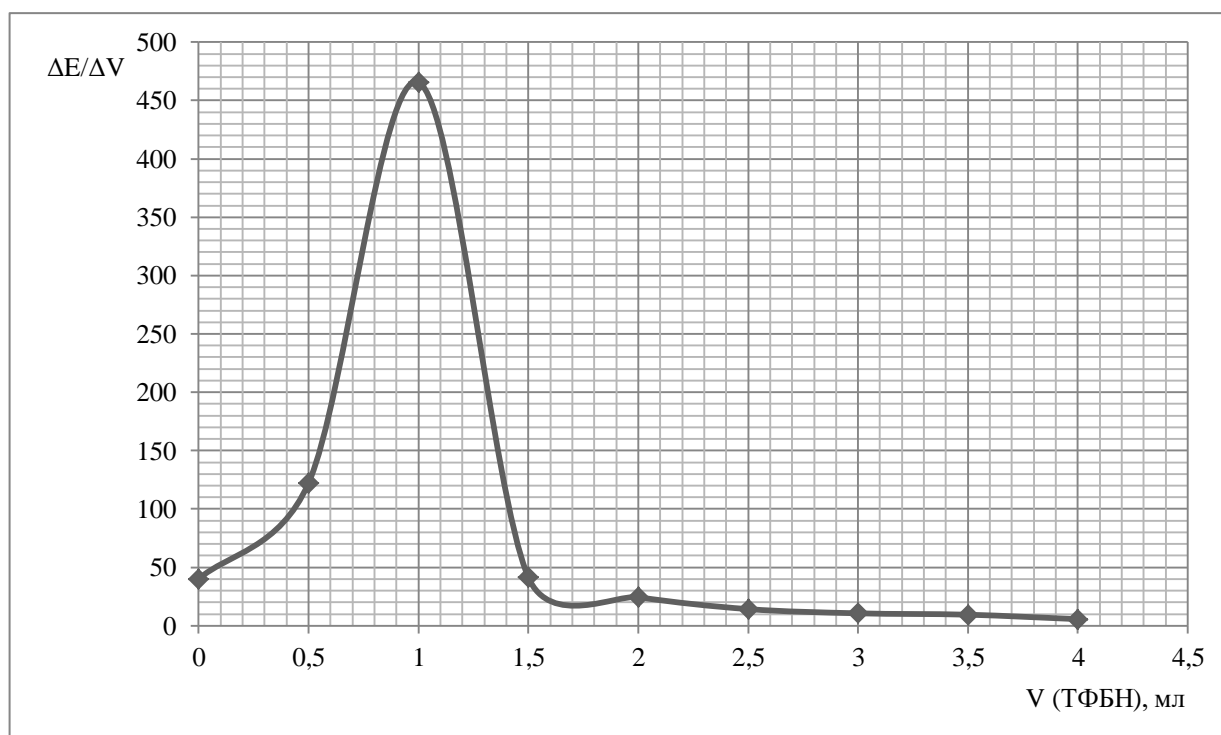


Рисунок 2.2 – Дифференциальная кривая первого порядка потенциометрического титрования раствора винпоцетина $0,5 \cdot 10^{-2}$ М раствором ТФБН

3 Результаты и их обсуждение

Известно, что ионометрические измерения следует проводить на фоне БРОИС (буферный раствор одинаковой ионной силы), поддерживающих постоянную ионную силу раствора. Основными требованиями, предъявляемыми к БРОИС, являются следующие:

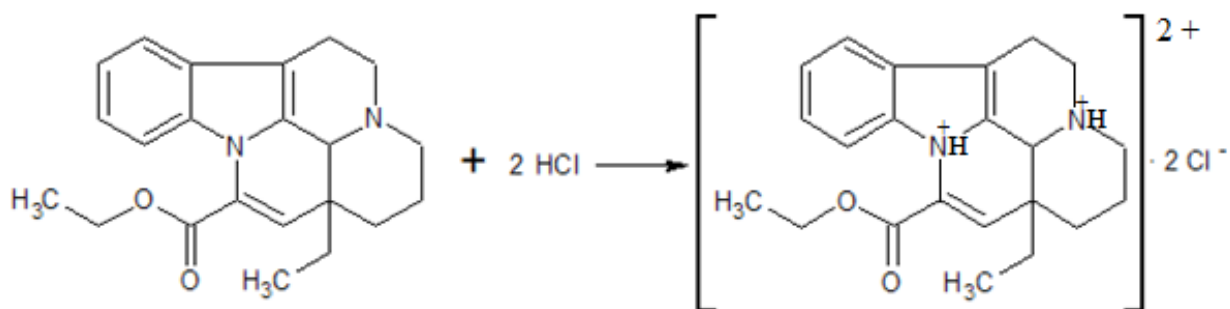
1. БРОИС должен создавать максимальную ионную силу при его минимальной концентрации.
2. Определяемый ион не должен реагировать с компонентами БРОИС.
3. Ионы БРОИС должны быть инертными по отношению к ИСЭ.

В работе в качестве БРОИС исследованы Na_2SO_4 , $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$, KCl . Выбор указанных веществ обусловлен их составом, подчиняющимся приведенным выше требованиям, а также различным значениям pH их водных растворов.

Проанализированы градуировочные зависимости $E=f(pC_i)$ (i = винпоцетин), а также электродные характеристики индикаторного электрода: крутизна электродной функции (S , мВ/рС), интервал линейности градуировочного графика (ИЛГГ, ед. рС), предел обнаружения (ПО, моль/л). В качестве индикаторного использован электрод с жидкостной мембраной на основе ТФБТБА.

3.1 Выбор БРОИС для ионометрического определения винпоцетина

Винпоцетин имеет в своем составе третичные атомы азота, которые не равноценны по своей основности. Более основным является атом азота, входящий в пятичленный цикл, менее основным – атом азота алифатического амина. Поэтому при обработке винпоцетина соляной кислотой может вступить в реакцию либо один, либо оба атома азота.



Экспериментально установлено, что лучшие результаты получены при предварительной обработке винпоцетина раствором соляной кислоты (n (винп.) : n (HCl) = 1:2). В результате реакции образуется продукт, наличие которого можно установить с применением катионселективного электрода с мембраной на основе ТФБТБА. Угол наклона градуировочного графика должен составлять примерно 30 мВ/рС, что обусловлено присутствием в растворе двухзарядного катиона.

В качестве БРОИС проанализированы растворы KCl и Na₂SO₄ (нейтральная реакция среды), а также Al₂(SO₄)₃, дополнительно создающий кислую реакцию среды. Использование веществ, гидролизующихся с созданием растворов с рН > 7 считаем нецелесообразным, поскольку может привести к разрушению бисчетвертичного аммониевого катиона.

3.1.1 Выбор БРОИС для ионометрического определения кавинтона (таблетки)

При ионометрическом определении кавинтона в таблетках оптимальным в качестве БРОИС оказалось применение веществ как с нейтральной (KCl, Na₂SO₄), так и кислой реакцией среды (Al₂(SO₄)₃) ($5,0 \cdot 10^{-3} \div 2,0 \cdot 10^{-2}$ моль/л). На их фоне величина S равна $29 \div 35$ мВ/рС, электродная функция функции $E = f \text{ рС}_i$ подчиняется уравнению Нернста в интервале $3 \div 5$ ед. рС (табл. 3.1, рис. 3.1).

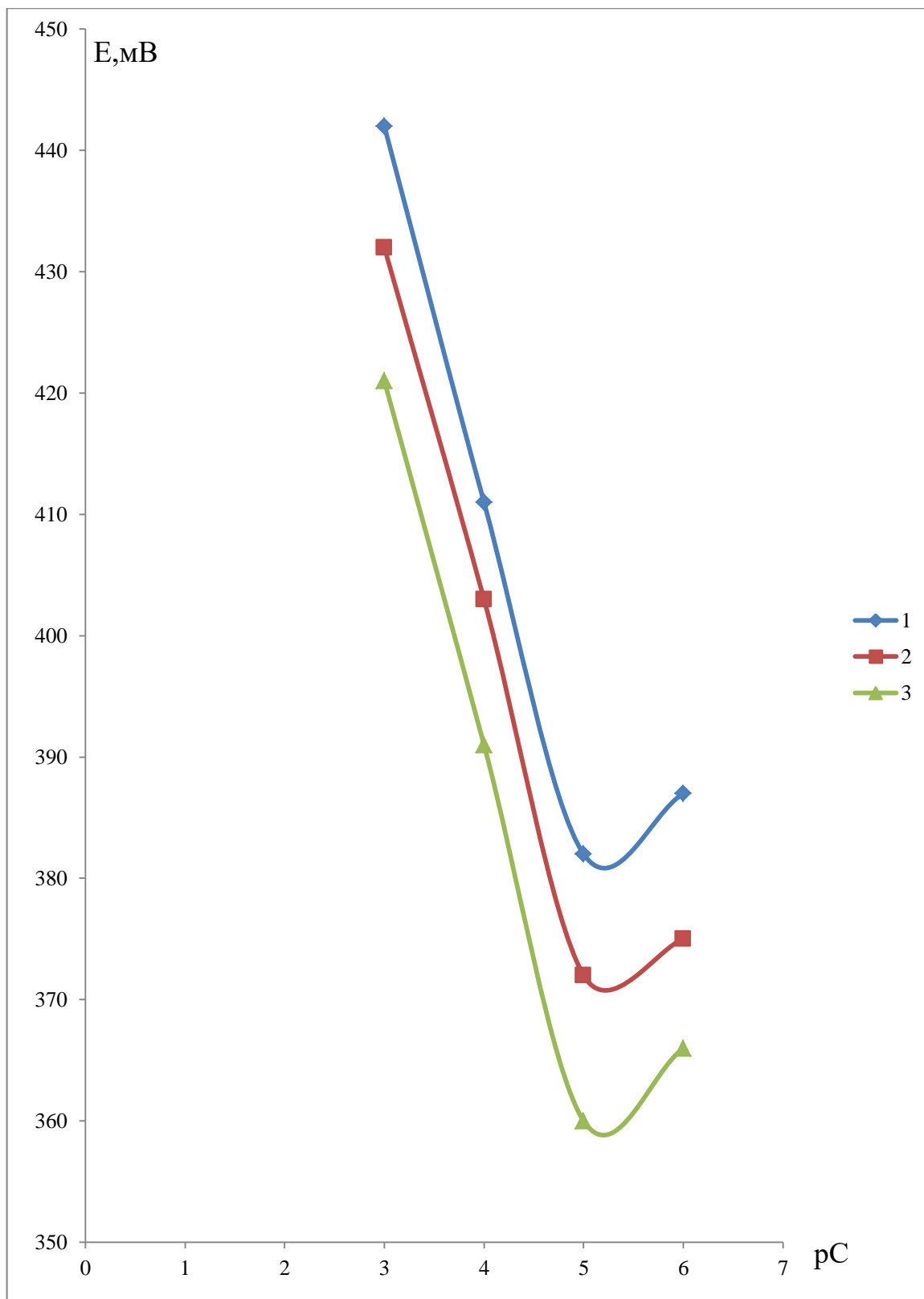


Рисунок 3.1 – Зависимость потенциала ИСЭ на основе ТБАТФБ от рС винпоцетина на фоне $5,0 \cdot 10^{-3}$ (1), $1,0 \cdot 10^{-2}$ (2), $2,0 \cdot 10^{-2}$ (3) моль/л Na_2SO_4

Таблица 3.1 – Характеристики ИСЭ для определения кавинтона (таблетки, 5 мг/табл.) на фоне различных БРОИС

БРОИС, его концентрация, моль/л		Характеристики ИСЭ		
		S, мВ/рС	ИЛГГ, ед. рС	ПО, моль/л
KCl	$5,0 \cdot 10^{-3}$	31 ± 2	$3 \div 5$	$4 \cdot 10^{-6}$
	$1,0 \cdot 10^{-2}$	30 ± 2	$3 \div 5$	$4 \cdot 10^{-6}$
	$2,0 \cdot 10^{-2}$	29 ± 1	$3 \div 5$	$5 \cdot 10^{-6}$
Na ₂ SO ₄	$5,0 \cdot 10^{-3}$	30 ± 2	$3 \div 5$	$4 \cdot 10^{-6}$
	$1,0 \cdot 10^{-2}$	30 ± 2	$3 \div 5$	$5 \cdot 10^{-6}$
	$2,0 \cdot 10^{-2}$	31 ± 2	$3 \div 5$	$4 \cdot 10^{-6}$
Al ₂ (SO ₄) ₃	$5,0 \cdot 10^{-3}$	32 ± 2	$3 \div 5$	$4 \cdot 10^{-6}$
	$1,0 \cdot 10^{-2}$	35 ± 2	$3 \div 5$	$4 \cdot 10^{-6}$
	$2,0 \cdot 10^{-2}$	34 ± 2	$3 \div 5$	$4 \cdot 10^{-6}$

3.1.2 Выбор БРОИС для ионометрического определения винпоцетина (таблетки)

На фоне Na₂SO₄, KCl и Al₂(SO₄)₃ ($5,0 \cdot 10^{-3} \div 2,0 \cdot 10^{-2}$ моль/л) получены градуировочные зависимости, характерные для катионов и подчиняющиеся уравнению Нернста в интервале концентраций $3 \div 5$ ед. рС (табл. 3.2). Однако следует отметить завышенные значения крутизны электродной функции $E = f \text{ рС}_i$: при использовании нейтральных KCl и Na₂SO₄ величины S варьируются в пределах $50 \div 57$ мВ/рС, при использовании Al₂(SO₄)₃ – $44 \div 48$ мВ/рС.

Таблица 3.2 – Характеристики ИСЭ для определения винпоцетина (таблетки, 5 мг/табл.) на фоне различных БРОИС

БРОИС, его концентрация, моль/л		Характеристики ИСЭ		
		S, мВ/рС	ИЛГТ, ед. рС	ПО, моль/л
KCl	$5,0 \cdot 10^{-3}$	57 ± 1	3 ÷ 5	$5 \cdot 10^{-6}$
	$1,0 \cdot 10^{-2}$	53 ± 2	3 ÷ 5	$4 \cdot 10^{-6}$
	$2,0 \cdot 10^{-2}$	56 ± 2	3 ÷ 5	$5 \cdot 10^{-6}$
Na ₂ SO ₄	$5,0 \cdot 10^{-3}$	50 ± 1	3 ÷ 5	$5 \cdot 10^{-6}$
	$1,0 \cdot 10^{-2}$	51 ± 2	3 ÷ 5	$5 \cdot 10^{-6}$
	$2,0 \cdot 10^{-2}$	56 ± 1	3 ÷ 5	$5 \cdot 10^{-6}$
Al ₂ (SO ₄) ₃	$5,0 \cdot 10^{-3}$	45 ± 1	3 ÷ 5	$3 \cdot 10^{-6}$
	$1,0 \cdot 10^{-2}$	44 ± 2	3 ÷ 5	$3 \cdot 10^{-6}$
	$2,0 \cdot 10^{-2}$	48 ± 2	3 ÷ 5	$4 \cdot 10^{-6}$

3.1.3 Выбор БРОИС для ионометрического определения кавинтона (концентрат для приготовления раствора для инфузий)

Для ионометрического определения кавинтона в концентрате для приготовления раствора для инфузий в качестве БРОИС оказалось эффективным применение Al₂(SO₄)₃, Na₂SO₄ и KCl ($5,0 \cdot 10^{-3} \div 2,0 \cdot 10^{-2}$ моль/л). На их фоне величина S равна 29 ÷ 34 мВ/рС, электродная функция E = f рС_i подчиняется уравнению Нернста в интервале 4 ÷ 6 ед. рС (табл. 3.3, рис. 3.2).

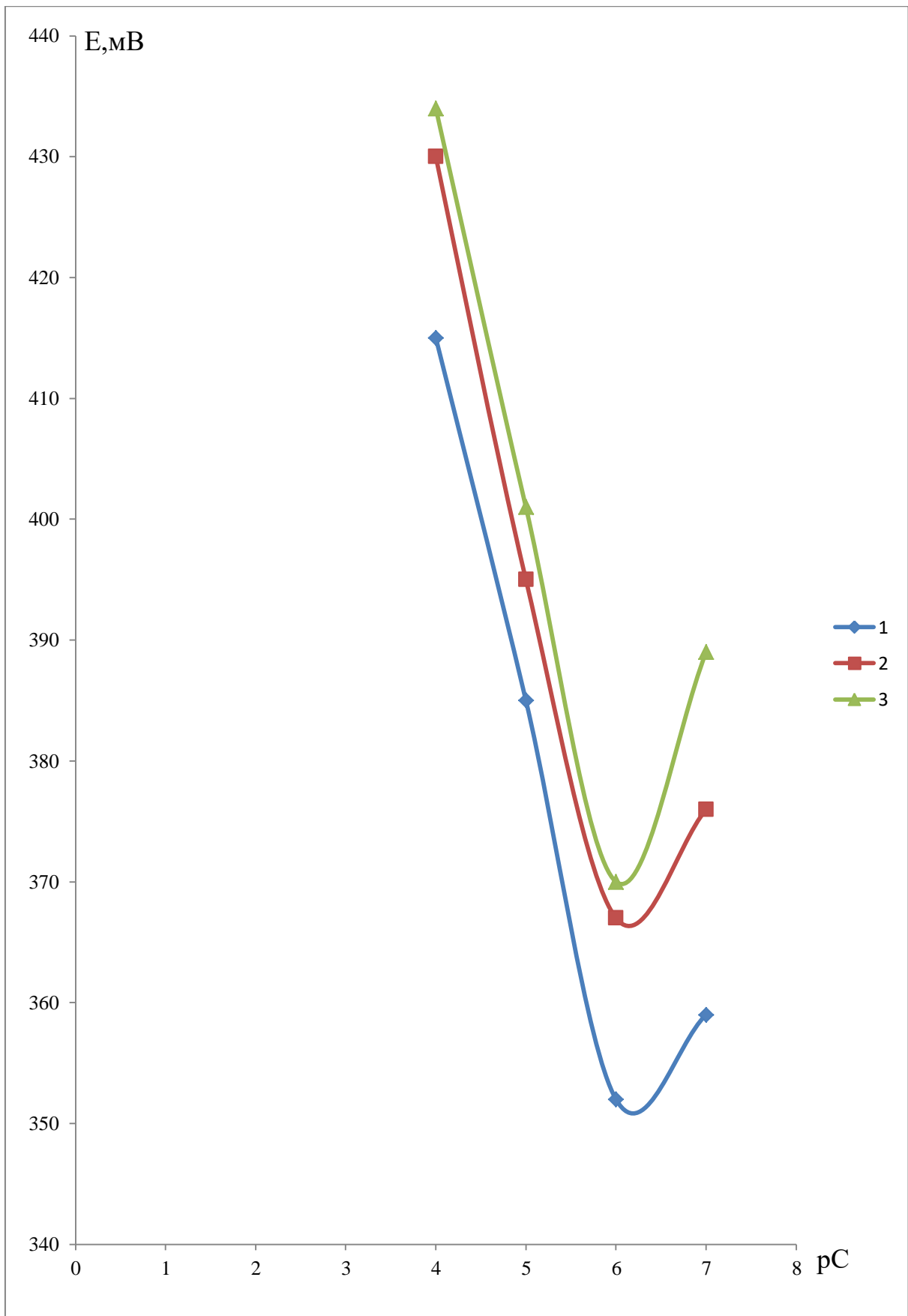


Рисунок 3.2 – Зависимость потенциала ИСЭ на основе ТБАТФБ от рС винпоцетина на фоне $1,0 \cdot 10^{-2}$ моль/л Na_2SO_4 (1), KCl (2), $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ (3)

Таблица 3.3 – Характеристики ИСЭ для определения кавинтона (для приготовления раствора для инфузий, 5 мг/мл) на фоне различных БРОИС

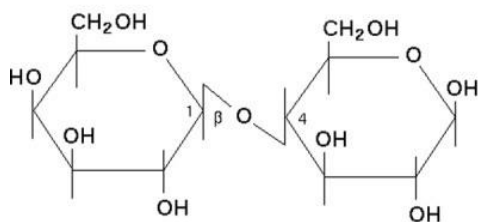
БРОИС, его концентрация, моль/л		Характеристики ИСЭ		
		S, мВ/рС	ИЛГГ, ед. рС	ПО, моль/л
KCl	$5,0 \cdot 10^{-3}$	34 ± 1	$4 \div 6$	$5 \cdot 10^{-7}$
	$1,0 \cdot 10^{-2}$	32 ± 1	$4 \div 6$	$4 \cdot 10^{-7}$
	$2,0 \cdot 10^{-2}$	33 ± 2	$4 \div 6$	$5 \cdot 10^{-7}$
Na ₂ SO ₄	$5,0 \cdot 10^{-3}$	34 ± 1	$4 \div 6$	$5 \cdot 10^{-7}$
	$1,0 \cdot 10^{-2}$	32 ± 2	$4 \div 6$	$5 \cdot 10^{-7}$
	$2,0 \cdot 10^{-2}$	32 ± 2	$4 \div 6$	$5 \cdot 10^{-7}$
Al ₂ (SO ₄) ₃	$5,0 \cdot 10^{-3}$	29 ± 2	$4 \div 5$	$6 \cdot 10^{-7}$
	$1,0 \cdot 10^{-2}$	31 ± 1	$4 \div 6$	$6 \cdot 10^{-7}$
	$2,0 \cdot 10^{-2}$	30 ± 1	$4 \div 6$	$5 \cdot 10^{-7}$

3.1.4 Обобщающие выводы по выбору БРОИС

Экспериментально рассчитанные значения крутизны электродной функции $E = f \text{ рС}_i$ и интервала линейности градуировочного графика для некоторых лекарственных препаратов, содержащих винпоцетин, достаточно различаются. Причину этого можно объяснить составом анализируемых объектов. Помимо основного активного вещества (винпоцетина) в состав препаратов входят вспомогательные вещества, которые в той или иной степени могут оказывать влияние на величину потенциала индикаторного электрода.

Рассмотрим вспомогательные вещества, входящие в состав препарата «Винпоцетин» таблетки, 5 мг/табл.:

- Лактозы моногидрат – 78,50 мг (2 табл. – 0,157 г)

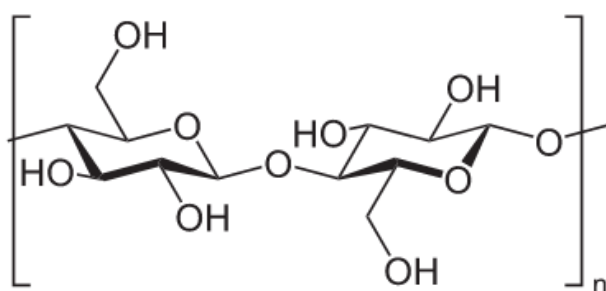


Брутто-формула: $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$;

Молярная масса: 360,3 г/моль;

Так как препарат предварительно обрабатывается соляной кислотой, то лактоза под действием минеральной кислоты может подвергаться гидролизу с образованием глюкозы и галактозы, которые в свою очередь не влияют на характеристики электродной функции $E = f pC_i$, поскольку не являются ионными соединениями [42 – 50].

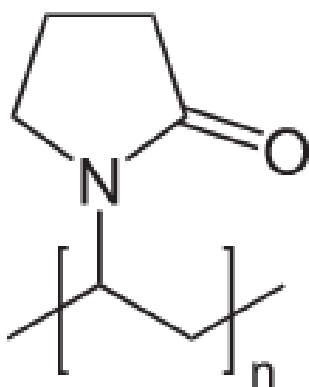
- Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ) – 10,00 мг (2 табл. – 0,02 г)



Брутто-формула: $(C_6H_{10}O_5)_n$;
Молярная масса: $324,3 \cdot n$ г/моль;

МКЦ – это продукт химической деструкции целлюлозы, отличающийся высокой степенью чистоты и высоким содержанием упорядоченной части целлюлозы с кристаллографической ориентацией макромолекул. Микрокристаллическая целлюлоза не растворима в воде и удаляется из исследуемого раствора на стадии фильтрования, поэтому она не влияет на характеристики электродной функции $E = f pC_i$ [33, 35].

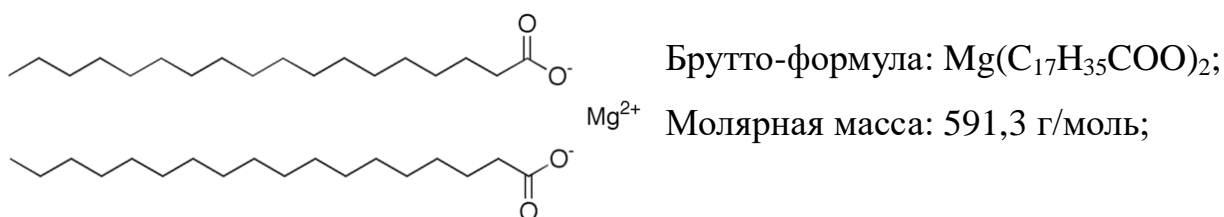
- Повидон-К25 – 3,00 мг (2 табл. – 0,006 г)



Брутто-формула: $(C_9H_9NO)_n$;
Молярная масса: 12600 ± 2700 г/моль;

Повидон в своем составе имеет третичный атом азота. Являясь полимерным соединением, проявляет очень слабые основные свойства, поэтому маловероятным является возможность образования четвертичного аммониевого соединения. Его высокая адсорбционная способность может быть причиной уменьшения концентрации ионов водорода в растворе, вследствие чего появляется однозарядный ион винпоцетина.

- Магния стеарат – 1,50 мг (2 табл. – 0,003 г)



Стеарат магния применяется в качестве антифрикционного вещества, который относится к группе смазывающих веществ. Он нерастворим в воде, поэтому при приготовлении раствора анализируемого препарата удаляется на стадии фильтрования. Тем самым исключается возможность его влияния на величину потенциала, а также на характеристики электродной функции $E = f \text{ pC}_i$ [34, 35, 37].

- Карбоксиметилкрахмал натрия – 2,00 мг (2 табл. – 0,004 г)

Крахмал используется в качестве наполнителя в производстве таблеток. Он нерастворим в воде, поэтому удаляется из раствора после фильтрования. Следовательно, данное вспомогательное вещество также не способно влиять на характеристики электродной функции $E = f \text{ pC}_i$ [36, 38].

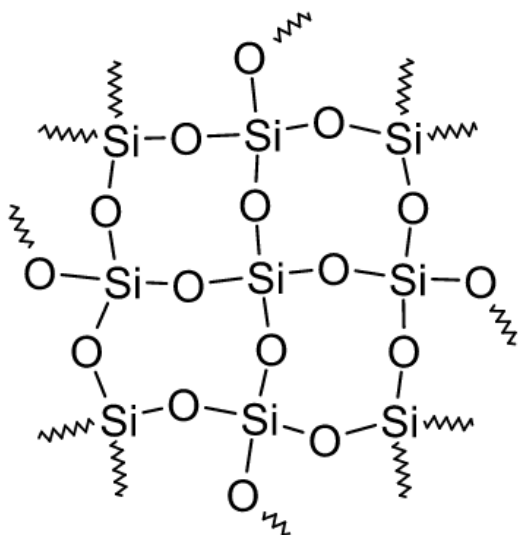
В состав препарата «Кавинтон» (таблетки 5мг/табл.) в качестве вспомогательных веществ также применяются

- стеарат магния – 2,50 мг (2 табл. – 0,005 г);

- крахмал кукурузный – 96,25 мг (2 табл. – 0,1925 г)
- моногидрат лактозы – 140 мг (2 табл. – 0,280 г)

Дополнительно в «Кавинтон» (таблетки 5 мг/табл.) вводятся следующие компоненты:

- Диоксид кремния коллоидный безводный – 1,25 мг (2 табл. – 0,0025 г)



Брутто-формула: SiO_2

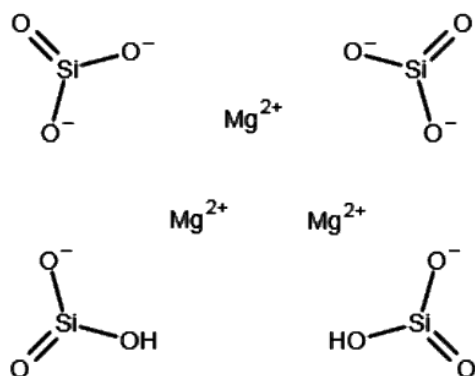
Молярная масса: $60 \cdot n$ г/моль

Коллоидный диоксид кремния нерастворим в воде, используется в качестве адсорбента. При попадании в воду присоединяет к себе гидроксильные группы и формирует сложную пространственную структуру, особенностью которой является то, что сорбция молекул продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, избыточных продуктов обмена веществ, антигенов, микроорганизмов происходит на поверхности частиц, в местах связи оксида кремния с гидроксильными группами. Сорбция идёт на поверхности, поэтому он может фиксировать и выводить вещества с любой, в том числе и с очень большой молекулярной массой (например, аллергены, микроорганизмы).

Так как данное вспомогательное вещество нерастворимо в воде, то оно вместе с адсорбированными частицами выводится из исследуемого раствора на стадии фильтрования.

Однако, не исключена вероятность того, что диоксид кремния адсорбирует также и основной компонент в исходном растворе до фильтрования, что в свою очередь и является возможной причиной сужения электродной функции $E = f pC_i$ до $3 \div 5$ ед. pC [33, 52].

- Тальк – 5,00 мг (2 табл. – 0,01 г)



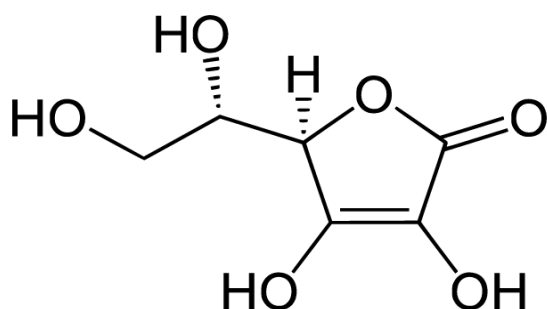
Брутто-формула: $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$

Молярная масса: 379 г/моль

Тальк используется в качестве скользящего антифрикционного вещества. Чем выше содержание скользящего вещества, тем хуже распадаемость и резорбция, что нежелательно, так как не обеспечивается необходимая концентрация лекарственного вещества. Тальк нерастворим в воде и удаляется на стадии фильтрования, поэтому он не оказывает влияния на характеристики электродной функции $E = f pC_i$ [33 – 35].

Рассмотрим вспомогательные вещества, входящие в состав препарата «Кавинтон» (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 5 мг/мл).

- Аскорбиновая кислота – 0,5 мг/мл

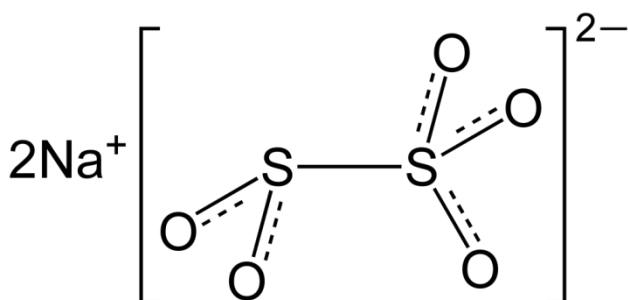


Брутто-формула: $C_8H_8O_6$

Молярная масса: 176,12 г/моль

Аскорбиновая кислота относится к слабым электролитам, диссоциация которых, главным образом, идет по первой ступени: $K_1 = 9,12 \cdot 10^{-5}$, $K_2 = 4,57 \cdot 10^{-12}$. Наличие в растворе гидрофильного аниона малой концентрации не сказывается на электрохимических параметрах катионоселективного электрода [52].

- Натрия дисульфит – 1,0 мг/мл

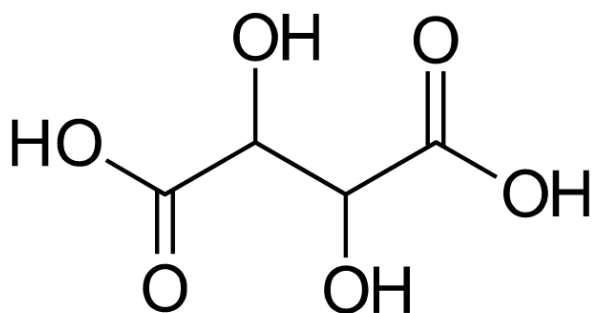


Брутто-формула: $\text{Na}_2(\text{SO}_2\text{SO}_3)$

Молярная масса: 190,11 г/моль

Дисульфит натрия входит в состав препаратов в качестве антиоксиданта, который используют для стабилизации легкоокисляющихся растворов и относится к группе прямых антиоксидантов, разрушающих гидропероксиды. Пиросульфит натрия в водном растворе подвергается гидролизу, образуя гидросульфит натрия $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{NaHSO}_3$, ионы которого не способны влиять на величину потенциала индикаторного электрода [37, 38].

- Винная кислота – 10,0 мг/мл

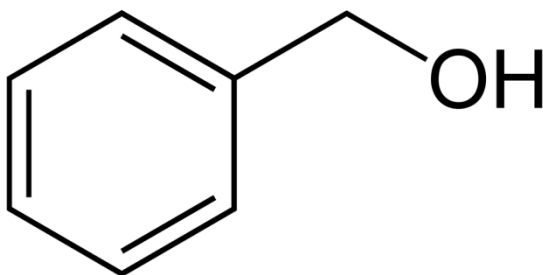


Брутто-формула: $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$

Молярная масса: 150 г/моль

Винная кислота является слабым электролитом, диссоциация протекает по двум ступеням: $K_1 = 9,12 \cdot 10^{-4}$, $K_2 = 4,27 \cdot 10^{-5}$. Наличие в растворе гидрофильного аниона малой концентрации не может влиять на характеристики катионоселективного электрода [52].

- Бензиловый спирт – 10,0 мг/мл

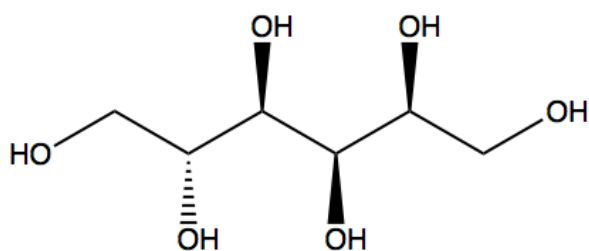


Брутто-формула: C_7H_8O

Молярная масса: 108,14 г/моль

Бензиловый спирт является консервантом – вспомогательное вещество, применяемое для предотвращения контаминации и размножения микроорганизмов в лекарственных препаратах. Спирты являются слабыми кислотами. В водном растворе кислотность спиртов снижается с увеличением молекулярной массы и разветвлённости углеводородной цепи. Бензил в бензиловом спирте является электронодонорным заместителем, который снижает кислотность спирта, что приводит к слабой диссоциации спирта. Следовательно, данное вспомогательное вещество не может оказывать влияния на характеристики электродной функции [37, 38].

- Сорбитол – 80 мг/мл



Брутто-формула: $C_6H_{14}O_6$

Молярная масса: 182,17 г/моль

Кислотность сорбитола выше, чем у бензилового спирта за счет наличия нескольких гидроксильных групп, но если его сравнивать с аскорбиновой и винной кислотами, то сорбитол обладает меньшими кислотными свойствами, а значит и его влияние на величину потенциала катионоселективного электрода должно быть минимальным [37, 38].

3.2 Анализ лекарственных препаратов

Для ионометрического определения содержания винпоцетина в препаратах «Винпоцетин» (таблетки, 5 мг); «Кавинтон» (таблетки, 5 мг); «Кавинтон» (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 5 мг/мл) использовали метод «ограничивающих растворов». Суть его заключается в следующем. Сначала измеряется разность потенциалов электродов в градуировочном растворе меньшей концентрации (E_H) потенциалопределяющих ионов, затем в исследуемом (E_X) и далее в градуировочном растворе с большей концентрацией (E_B). Концентрацию основного компонента в препаратах (C_X), рассчитывали по формуле:

$$\lg C_X = \frac{E_B - E_X}{E_B - E_H} \cdot (pC_B - pC_H) - pC_B, \quad (2)$$

где E_X – разность потенциалов электродов в исследуемом растворе, мВ;
 E_B – разность потенциалов электродов в градуировочном растворе с большей концентрацией (верхний раствор), мВ;
 E_H – разность потенциалов электродов в градуировочном растворе с меньшей концентрацией (нижний раствор), мВ;
 pC_B – показатель концентрации верхнего градуировочного раствора;
 pC_H – показатель концентрации нижнего градуировочного раствора.

Ход определения основного компонента в препаратах «Винпоцетин» и «Кавинтон» (таблетки). В мерную колбу вместимостью 25,0 мл помещали 1 таблетку препарата, добавляли 250 мкл 0,1 М HCl и 2,5 мл 0,1 М Na₂SO₄,

доводили объем раствора до метки дистиллированной водой, нерастворимый остаток отфильтровывали. Далее отбирали по 5,00 мл полученного и градуировочных растворов и измеряли разность потенциалов электродов.

Ход определения в препарате «Кавинтон» (концентрат для приготовления раствора для инфузий). Отбирали 500 мкл препарата и помещали в мерную колбу на 25,0 мл, добавляли 140 мкл 0,1 М HCl и 2,5 мл 0,1 Al₂(SO₄)₃, доводили объем до метки дистиллированной водой. Отбирали 5,00 мл полученного и градуировочных растворов и измеряли разность потенциалов электродов.

Индикаторным служил ИСЭ с жидкостной мембраной на основе нитробензольного раствора ТБАТФБ.

Так, например, при анализе препарата «Винпоцетин» (таблетки) получены следующие результаты:

$C_H = 10^{-4}$ моль/л	$E_H = 447$ мВ
$C_X = ?$	$E_X = 489$ мВ
$C_B = 10^{-3}$ моль/л	$E_B = 501$ мВ

$$\lg C_X = \frac{501 - 489}{501 - 447} \cdot (3 - 4) - 3 = -3,24$$

$$C_X = 10^{-3,24} = 5,8 \cdot 10^{-4} \text{ моль/л.}$$

В пересчете на мг/табл.: $m = C \cdot M \cdot V = 5,8 \cdot 10^{-4} \text{ моль/л} \cdot 340,454 \text{ г/моль} \cdot 0,025 \text{ л} = 0,0049 \text{ г}$ или 4,9 мг/табл.

При анализе препарата «Кавинтон» (концентрат для приготовления раствора для инфузий) получены следующие результаты:

$C_H = 10^{-4}$ моль/л	$E_H = 465$ мВ
$C_X = ?$	$E_X = 478$ мВ
$C_B = 10^{-3}$ моль/л	$E_B = 494$ мВ

$$\lg C_X = \frac{494 - 478}{494 - 465} \cdot (3 - 4) - 3 = - 3,55$$

$$C_X = 10^{-3,55} = 2,8 \cdot 10^{-4} \text{ моль/л.}$$

В пересчете на 1 мл препарата: $C_X = 5,6 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

В пересчете на мг/мл: $m = C \cdot M \cdot V = 5,6 \cdot 10^{-4} \text{ моль/л} \cdot 340,454 \text{ г/моль} \cdot 0,025 \text{ л} = 0,0048 \text{ г}$ или 4,8 мг/мл.

Для подтверждения полученных данных методом «ограничивающих растворов» применяли потенциметрическое титрование.

Результаты определения содержания винпоцетина в лекарственных препаратах представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Результаты определения содержания винпоцетина в некоторых лекарственных препаратах (n = 5, P = 0,95)

Лекарственный препарат	Найдено винпоцетина, мг			
	Метод «ограничивающих растворов»	S _r	Потенциметрическое титрование (n = 3)	S _r
«Винпоцетин» (табл., 5 мг)	4,96 ± 0,11	0,018	4,85 ± 0,20	0,039
«Кавинтон» (табл., 5 мг)	4,88 ± 0,13	0,019	4,96 ± 0,07	0,011
«Кавинтон» (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 5 мг/мл)	4,96 ± 0,12	0,019	5,06 ± 0,14	0,023

Таким образом, методику ионометрического определения винпоцетина можно использовать для анализа лекарственных препаратов. Относительное стандартное отклонение не превышает 0,019.

ВЫВОДЫ

1. Проанализированы литературные источники о свойствах и влиянии винпоцетина на организм человека, методах качественного и количественного его определения.

2. Винпоцетин, имеющий в своем составе третичные атомы азота, которые равноценны по своей основности, предварительно обработан соляной кислотой. Экспериментально установлено, что мольное соотношение винпоцетина и HCl составило 1:2. В результате получено вещество, содержащее бисчетвертичный аммониевый катион, что подтверждается значением крутизны электродной функции ($29 \div 35$ мВ/рС).

3. Изучена возможность определения винпоцетина с использованием ионоселективного электрода на основе ТФБТБА на фоне различных БРОИС. В качестве последних проанализированы растворы KCl и Na₂SO₄ (нейтральная реакция среды), Al₂(SO₄)₃ (кислая реакция среды). Использование веществ, гидролизующихся с созданием растворов с pH > 7 нецелесообразно, поскольку может привести к разрушению бисчетвертичного аммониевого катиона.

4. Показана эффективность использования сульфатов натрия и алюминия, хлорида калия в качестве БРОИС при ионометрическом определении винпоцетина в препаратах «Кавинтон» (таблетки, 5 мг) и «Кавинтон» (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 5 мг/мл). Оптимальной концентрацией фонового электролита выбрана $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л. В этих условиях крутизна электродной функции (31 ± 1 мВ/рС) равна теоретическому значению для двухзарядных ионов. Градуировочный график подчиняется уравнению Нернста в интервале 3 ÷ 5 ед. рС для препарата в таблетках и 4 ÷ 6 ед. рС для препарата в жидкой лекарственной форме.

5. При анализе препарата «Винпоцетин» (таблетки, 5 мг) на фоне Na₂SO₄, KCl и Al₂(SO₄)₃ ($5,0 \cdot 10^{-3} \div 2,0 \cdot 10^{-2}$ моль/л) получены

градуировочные зависимости, подчиняющиеся уравнению Нернста в интервале концентраций $3 \div 5$ ед. рС. Следует отметить завышенные значения крутизны электродной функции $E = f \text{ pC}_i$: при использовании нейтральных КСl и Na_2SO_4 величины S варьируются в пределах $50 \div 57$ мВ/рС, при использовании $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ – $44 \div 48$ мВ/рС. Причиной этого могут быть вспомогательные вещества, входящие в состав препарата.

6. Изучен состав лекарственных препаратов и его влияние на электрохимические характеристики ионоселективного электрода. Так, в состав препарата «Винпоцетин» в форме таблеток входит повидон-К25, который в своем составе имеет третичный атом азота. Являясь полимерным соединением, проявляет очень слабые основные свойства, поэтому маловероятным является возможность образования четвертичного аммониевого соединения. Его высокая адсорбционная способность может быть причиной уменьшения концентрации ионов водорода в растворе, вследствие чего появляется однозарядный ион винпоцетина.

Препарат «Кавинтон» в форме таблеток имеет в своем составе нерастворимый в воде коллоидный диоксид кремния, являющийся адсорбентом. В связи с этим не исключается вероятность того, что он адсорбирует также и основной компонент в исходном растворе до фильтрования, что в свою очередь и является возможной причиной сужения электродной функции $E = f \text{ pC}_i$ до $3 \div 5$ ед. рС.

7. Методика ионометрического определения винпоцетина применена для анализа лекарственных препаратов «Винпоцетин» (таблетки, 5 мг), «Кавинтон» (таблетки, 5 мг), «Кавинтон» (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 5 мг/мл). Относительное стандартное отклонение не превышает 0,019.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия : учеб. пособие / В. Г. Беликов. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : МЕДпресс-Информ, 2007. – 624 с.
2. Дементьев С. П. Фармацевтическая химия : учебник / под ред. Г. В. Раменской. – М. : БИНОМ, 2015. – 467 с.
3. Арзамасцев А. П. Фармацевтическая химия. Учебная литература для студентов фармацевтических вузов и факультетов / А. П. Арзамасцев, Э. Н. Аксенова, О. П. Андрианова, Л. И. Коваленко. – М. : ГЕОТАР-МЕД, 2004. – 660 с.
4. Боева С. А. Валидация УФ-спектрофотометрической методики количественного определения винпоцетина в суппозиториях / С. А. Боева, В. Ф. Дзюба, А. И. Сливкин, Ю. А. Полковникова // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2009. – № 2. – С. 157 – 160.
5. Глущенко Н. Н., Плетнева Т. В. Фармацевтическая химия : Учебник для студ. сред. проф. учеб. заведений / Н. Н. Глущенко, Т. В. Плетнева, В. А. Полков. – М. : Академия, 2004. – 384 с.
6. Логинова Н. В., Полозов Г. И. Введение в фармацевтическую химию : Учеб. пособие / Н. В. Логинова, Г. И. Полозов. – Мн. : БГУ, 2003. – 250 с.
7. Халецкий А. М. Фармацевтическая химия / А. М. Халецкий. – Л. : Медицина, 1966. – 706 с.
8. Афанасьев В. В., Румянцева С. А. Механизмы действия и особенности клинического применения кавинтона / В. В. Афанасьев, С. А. Румянцева // Клиническая фармакология. – 2010. – № 2. – С. 13 – 16.
9. Танащян М. М., Домашенко М. А. Опыт применения винпоцетина (Кавинтона) в клинической ангионеврологии / М. М. Танащян, М. А. Домашенко // Клиническая фармакология. – 2011. – № 2. – С. 12 – 14.

10. Гольтваница Г. А., Дутов А. А., Темникова И. В., Федотова А. В., Волкова В. А. Кавинтон в терапии и профилактике эпилепсии / Г. А. Гольтваница, А. А. Дутов, И. В. Темникова, А. В. Федотова, В. А. Волкова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2001. - № 11. – С. 59 – 61.
11. Фисенко В. П. Кавинтон (Винпоцетин): новые возможности клинического применения / В. П. Фисенко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 10. – С. 73–82.
12. Мидленко О. В. Кавинтон в лечении сотрясения головного мозга у детей / О. В. Мидленко, М. А. Мидленко // Альманах клинической медицины. – 2001. – № 4. – С. 208–210.
13. Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике / Н. Н. Яхно // Неврол. журн. – 2006 . – Т. 11 (приложение № 1). – С. 4 – 13.
14. Чуканова Е. И. Новые возможности использования препарата Кавинтон в лечении пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения / Е. И. Чуканова, А. А. Никонов, А. А. Никонова // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 11. – С. 751–757.
15. Танащян М. М. Кавинтон в терапии хронических цереброваскулярных заболеваний / М. М. Танащян, О. В. Лагода // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21, № 13. – С. 1532–1534.
16. Капашева Г. А. Опыт применения препарата «Кавинтон» в лечении дисциркуляторной энцефалопатии / Г. А. Капашева // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2010. – № 2 (26). – С. 98–100.
17. Белова Л. А., Машин В. В., Прошин А. Н., Овсянникова А. Н., Костишко Б. Б. Терапия препаратами кавинтон для инфузий и кавинтон комфорте в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта / Л. А. Белова, В. В. Машин, А. Н. Прошин, А. Н. Овсянникова, Б. Б. Костишко // Журн. неврологии и психиатрии. – 2017. – № 9. – С. 51 – 58.

18. Живолупов С. А., Самарцев И. Н., Яковлев Е. В., Бутакова Ю. С., Бодрова Т. В. Оценка эффективности винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по уровню нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови / С. А. Живолупов, И. Н. Самарцев, Е. В. Яковлев, Ю. С. Бутакова, Т. В. Бодрова // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. - № 25 (1). – С. 2 – 7.

19. Винпоцетин [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Винпоцетин>

20. Регистр лекарственных средств в России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru>

21. Реактив Драгендорфа [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://ru.wikipedia.org/wiki/Реактив_Драгендорфа

22. Данилевская Н. В., Дельцов А. А. Основы фармацевтической химии (фармакопейные методы анализа лекарственных веществ) : учеб. пособие / Н. В. Данилевская, А. А. Дельцов. – М. : Научная библиотека, 2014. – 168 с.

23. Государственная фармакопея российской Федерации / МЗ РФ. – XIII изд. в 3 т. – Москва, 2015. – 3804 с.

24. Полковникова Ю. А. Разработка методов исследования винпоцетина в микрокапсулах / Ю. А. Полковникова // Фармацевтические науки. – 2014. – № 4. – С. 75 – 78.

25. Блохин А. Б. Кавинтон – достигнутый успех и перспективы применения / А. Б. Блохин // Рус. Мед. Журн. – 2001. – Т. 9, № 12. – С. 527 – 533.

26. Степанова Э. Ф. Исследование влияния раствора винпоцетина и суспензии из микрокапсул с винпоцетином на динамику изменения объемной скорости мозгового кровотока в норме у лабораторных животных / Э. Ф. Степанова // Медицина, фармация. – 2011. – № 22 (117). – С. 32 – 34.

27. Тирапольская С. Г. Разработка методик анализа винпоцетина и кислоты янтарной при совместном присутствии / С. Г. Тирапольская, З. И. Шавлухова // Фармация и фармакология. – 2015. – № 2 (9). – С. 41 – 43.

28. Никифорова М. А. Количественное определение винпоцетина / М. А. Никифорова, Л. А. Чекрышкина, Г. П. Вдовина // Человек и лекарство : тез. докл. 9 Рос. нац. конгр. – М., 2002. – С. 670.

29. ОФС-42-0113-09. Валидация аналитических методик // Государственная фармакопея РФ. – 12-е изд. – М. : Медицина, 2010. – С. 42.

30. Арзамасцев А. П. Анализ лекарственных смесей / А. П. Арзамасцев, В. М. Печенников, Г. М. Родионова, В. Л. Дорофеев, Э. Н. Аксенова. – М. : Компания Спутник, 2000. – 275 с.

31. Максютин Н. П. Методы анализа лекарств / Н. П. Максютин, Ф. Е. Каган, Л. А. Кириченко, Ф. А. Митченко. – К. : Здоров'я, 1984. – 224 с.

32. Погодина А. П. Анализ многокомпонентных лекарственных форм / Л. П. Погодина. – Минск : Высшая школа, 1985. – 240 с.

33. Меньшутин Н. В., Мишина Ю. В., Алвес С. В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства: В 2 Т. – М. : БИНОМ, 2012. – 328 с.

34. Большаков В. Н. Вспомогательные вещества в технологии лекарственных форм / В. Н. Большаков. – Л. : 1991. – 46 с.

35. Краснюк И. И. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм : учеб. для студ. высш. учеб. заведений / И. И. Краснюк, С. А. Валевко, Г. В. Михайлова. – М. : Академия, 2006. – 592 с.

36. Егошина Ю. А., Поцелуева Л. А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве / Ю. А. Егошина, Л. А. Поцелуева // Фармацевтические науки. – 2009. – № 10. – С. 30 – 33.

37. Молчанов Г. И. Фармацевтические технологии : учеб пособие для студ. фармац. вузов и фак. / Г. И. Молчанов, А. А. Молчанов, Ю. А. Морозов. – М. : Альфа-М: ИНФРА-М, 2009. – 336 с.

38. Мурашкина И. А., Гордеева В. В. Вспомогательные вещества в фармацевтической технологии : учеб. пособие / И. А. Мурашкина, В. В. Гордеева. – Иркутск :ИГМУ, 2018. – 64 с.

39. Воскобойникова И. В., Авакян С. Б., Сокольская Т. А., Тюляев И. И., Багирова В. Л., Колхир В. К., Сакович Г. С. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И. В. Воскобойникова, С. Б. Авакян, Т. А. Сокольская, И. И. Тюляев, В. Л. Багирова, В. К. Колхир, Г. С. Сакович // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – № 1. – С. 22 – 28.

40. Бюлер Ф. Поливинилпирролидон для фармацевтической промышленности / Ф. Бюлер. – 2001. – С. 20 – 40.

41. МУ 42-51-1-93 – МУ 42-51-26-93. Организация и контроль производства лекарственных средств. Стерильные лекарственные средства. – М., 1993. – 74с.

42. Харри Дж. В. Петерс Функциональные свойства лактозы для сухой грануляции // Вспомогательные субстанции для фарминдустрии. – 2009. – № 6 (180). – С. 64 – 66.

43. Inghelbrecht S., et. al. The roller compaction of different types of lactose / S. Inghelbrecht // Int. J. of Pharm. – 1998. – N 166. – P. 135 – 144.

44. Kleinebudde P. Roll compaction / dry granulation : Pharmaceutical applications / P. Kleinebudde // European J. of Pharm. And Biopharm. – 2004. – N 58. – P. 317 – 326.

45. Gereg G. W., Cappola M. L. Roller compaction feasibility for new drug candidates, laboratory to production scale / G. W. Gereg, M. L. Cappola // Pharm. Technol. – 2002. – N 26. – P. 14 – 23.

46. Bolhuis G. K., et. al. Excipients for direct compaction – an update / G. K. Bolhuis // Pharm. Dev. Technology. – 2006. – Vol. 11. – N 1. – P. 111 – 124.

47. Boer A. H., et. al. Studies on tableting properties of lactose. Part III. The consolidation behavior of fraction of crystalline lactose monohydrate / A. H. Boer // Pharm Weekblad, Scientific edition. – 1986. – N 8. – P. 145 -150.

48. Stauch-Steffens D., et. al. Suitability of different excipients for roller compaction by using a pneumohydraulic single-punch press as a model roller-compactor / D. Stauch-Steffens // AAPS. – 2007.

49. Riepma K., et. al. The effect of dry granulation on the consolidation and compaction of crystalline lactose / K. Riepma // Int. J. of pharm.. – 1993. – N 97. – P. 29 – 38.

50. Гнездилова А. И., Куренкова Л. А. К вопросу растворимости лактозы в многокомпонентной системе / А. И. Гнездилова, Л. А. Куренкова // Молочнохозяйственный вестник. – 2012. № 3 (7). – С. 33 – 38.

51. Кремния диоксид коллоидный [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://ru.wikipedia.org/wiki/Кремния_диоксид_коллоидный

52. Лурье Ю. Ю. Справочник по аналитической химии / Ю. Ю. Лурье. – М. : Химия, 1971. – 456 с.