

I.I.ГЕРАЩЕНКО, д-р фармац. наук, В.А.ЛУЦЕНКО, аспірант

Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України

ОСОБЛИВОСТІ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ МЕДИЧНИХ СОРБЕНТІВ

Ключові слова: ентеросорбенти, ідентифікація, чистота, адсорбційна активність, кількісне визначення

Медичні сорбенти посіли належне місце в арсеналі сучасних лікарських засобів. Препарати цієї групи, насамперед ентеросорбенти, користуються стабільним попитом у населення, а їхній асортимент у країнах СНД неухильно розширюється. Можна констатувати: метод ентеросорбції завдяки доступності й ефективності виявився затребуваним за умов, що склалися в медичній галузі на пострадянському просторі. Серед чинників, що сприяють розповсюдженню ентеросорбентів в Україні слід назвати: брак економічних умов для виробництва синтетичних препаратів-брендів специфічної дії; екологічне неблагополуччя, що спонукає до вживання біоактивних дієтичних добавок, у тому числі із сорбційним механізмом дії; запровадження концепції самолікування з відповідним збільшенням продажу безрецептурних препаратів, до яких належать і сорбенти. Отже, актуальною є потреба у подальшому опрацюванні й уніфікації методів контролю якості препаратів сорбційної дії. Метою роботи було розглянути сучасні підходи до фарманалізу сорбентів; виконати порівняльне вивчення адсорбційної активності кількох ентеросорбентів, що з'явилися на фармацевтичному ринку України останнім часом. Показники якості сорбентів мають забезпечувати їхню фармакологічну дію і необхідний рівень безпечності. Розробникам сорбентів до аналітичної нормативної документації рекомендується включати такі розділи [2]: опис; ідентифікація; розмір часток; насипна густина; pH водної витяжки; речовини, розчинні у воді; речовини, розчинні у HCl (для пероральних сорбентів); специфічні домішки; органічні домішки (речовини, розчинні в етанолі); залишкові розчинники; втрата в масі при висушуванні; залишок після спалювання, або сульфатна зола (для органічних і вуглецевих сорбентів); залишок після прожарювання (для неорганічних сорбентів); важкі метали; арсен (для неорганічних сорбентів); мікробіологічна чистота; адсорбційна активність; кількісне визначення. Розглянемо особливості фармацевтичного аналізу медичних сорбентів.

Ідентифікація. Тест тотожності за допомогою хімічних випробувань або спектральних досліджень дає можливість встановити лише тип сорбенту за хімічною природою: вуглецевий, алюмосилікатний, кремнійорганічний чи інший. Наприклад, ідентифікацію сорбентів на основі силоксанового зв'язку ентеросгелю (ФС 42У-67-62-96) та силіксу (ФС 42У-82/224-889-00) виконують за допомогою кольорової реакції утворення кремнемолібдатної кислоти або можливе проведення загальної реакції на силікати згідно з вимогами ДФУ. Для ідентифікації вуглецевих сорбентів доцільна реакція на повне спалювання (карбовіт, ТФС 42У-9-93; вугілля активоване, ДФУ, доп. 2 [5]). ІЧ-спектроскопію у порівнянні зі стандартом пропонують для ототожнення силіксу та силіконового полімеру симетикону (USP 30, ВР 2009). Тотожність алюмосилікатного сорбенту клімонту, сучасної розробки російських фахівців, підтверджують ІЧ-спектрофотометрією та хроматографічним методом [1]. Приналежність поліфепану до поліфенольних сполук доводять кольоровою реакцією з розчином флороглюцину (ФС 42-2793-27).

Для більш чіткої ідентифікації залишають фармакотехнологічні випробування. Наприклад, розділ «Розмір часток» і «Насипну густину» можна віднести до характеристик тутож ости, оскільки ці показники бувають різними для окремих видів хімічно однакових сорбентів. Іноді корисною виявляється мікроскопія часток сорбенту: їхня форма може бути характерною для даного сорбенту [2]. Різні за ступенем полімеризації препарати полівінілпіролідону, полівінілового спирту, диметикону, а також мікроクリсталічної целюлози (МКЦ), можна ідентифікувати віскозиметричним методом (для диметикону і МКЦ – згідно з ВР 2009).

Випробування на чистоту. Оскільки ентеросорбенти вживають у великих дозах, що сягають десятків грамів, важливим є визначення домішок. Класичний метод хімічного аналізу, який полягає у попередньому розчиненні досліджуваної речовини, для сорбентів не застосовують: домішки визначають у фільтраті, одержаному після обробки сорбенту водою, хлористоводневою кислотою, іноді спиртом, тобто визначають речовини, десорбовані з поверхні препарату.

«Специфічні домішки» – це контроль технологічних домішок: неорганічних, до яких відносяться катіони металів і аніони, та індивідуальних органічних речовин. Наприклад, досить жорсткі вимоги висувають до вугілля активованого [5]: у складі препарату нормують вміст хлоридів, сульфатів, сульфідів, заліза, міді, свинцю, цинку, арсену; речовин, розчинних у воді; речовин, розчинних в кислоті; забарвлених речовин, розчинних у лузі; речовин, розчинних у 96 % спирті, та флуоресціюючих речовин. Для колайдного гідратованого кремнезему (ВР 2009) регламентують вміст заліза (не більше ніж 0,03 %), хлоридів (не більше ніж 0,1 %), сульфатів (не більше ніж 1 %), важких металів (не більше ніж 0,0025 %). Для силіксу, під час синтезу якого побічно утворюється хлороводень, нормується вміст хлоридів (не більше ніж 0,025 %), а також сульфатів (не більше ніж 0,02 %), заліза (не більше ніж 0,02 %), важких металів (не більше ніж 0,001 %) і міш'яку (не більше ніж 0,0001 %). Для ентеросгелю нормують вміст хлоридів (не більше ніж 0,002 %) і важких металів (не більше ніж 0,001 %); для поліфепану – заліза (не більше ніж 0,06 %), сульфатів (не більше ніж 0,05 %) і важких металів (не більше ніж 0,001 %). Загальний контроль органічних неспецифічних домішок здійснюють через визначення вмісту речовин, розчинних в етанолі (або в ефірі). Визначення виконують за масою залишку, що утворився після висушування відфільтрованого 96 % спирту, певний об'єм якого кип'ятили з наважкою вугілля активованого ([5], не більше ніж 0,5 %), або за масою залишку, що утворився після висушування елюату, одержаного в результаті пропускання ефіру через хроматографічну колонку, заповнену певною кількістю МКЦ (ВР 2009, не більше ніж 0,05 %).

Тест «Залишкові розчинники» проводять, якщо у виробництві сорбенту використовували неорганічні та органічні розчинники. «Втрата у масі при висушуванні» може бути зумовлена наявністю залишкових розчинників, зазвичай води. Наприклад, для поліфепану цей показник становить не менше ніж 60,0 % і не більше ніж 70,0 %. Сухий залишок після висушування ентеросгелю має становити від 7,5 % до 11,0 %.

Тест «Залишок після спалювання» (або «Сульфатна зола») зазвичай застосовують для органічних і вуглецевих сорбентів. Для неорганічних сорбентів визначають «Залишок після прожарювання» (або «Втрата в масі при прожарюванні», яка, наприклад, для силіксу становить не більше ніж 5,0 %). Часто виконання цього тесту поєднують із визначенням важких металів.

Для сорбентів, призначених для вживання *per os*, важливим є тест на розчинення у хлористоводневій кислоті, оскільки ця кислота наявна у шлунку: при кип'ятінні в 0,1 M розчині HCl сорбент не повинен втрачати масу більше, ніж на певну зада-

ну величину [2]. У ВР 2009 встановлюють норму маси залишку, який утворюється в результаті висушування промивної рідини після обробки МКЦ хлористоводневою кислотою (не більше ніж 2,0 %). Згідно з вимогами ДФУ [5] вугілля активоване обробляють розведеною азотною та хлористоводневою кислотами, маса сухого залишку після висушування фільтрату — не більше ніж 3 %.

До критеріїв чистоти відноситься тест «рН водної витяжки», який є важливим для ентеросорбентів, оскільки кислотні або лужні домішки можуть впливати на pH у шлунку. Випробування виконують потенціометрично або нормують об'єм кислоти (лугу), необхідний для зміни кольору індикатора.

Адсорбційна активність. Це випробування є ключовим для сорбентів. Для оцінювання загальної активності здавна застосовують тест з розчином метиленового синього, який увійшов до фармакопей різних країн. Наприклад, згідно з ГФ X 0,1 г порошку вугілля активованого при збовтуванні мають знебарвлювати 16 мл 0,15 % розчину метиленового синього. Цей напівкількісний тест простий у виконанні, дає візуальний результат. За умов повного знебарвлення сорбція становить не менше ніж 240 мг метиленового синього на 1 г вугілля. Подібне випробування з метиленовим синім застосовують для глини білої (ГФ X): адсорбційна активність препарату становить не менше ніж 14 мг/г [4]. Для атапульгіту згідно з вимогами USP 30 і ВР 2009 адсорбційна активність за метиленовим синім становить не менше ніж 65 мг/г і 60 мг/г відповідно. Адсорбція метиленового синього клімонтом варіє у межах 10–21 мг на 1 г [1]. Згідно з ФС 42-2793-27 адсорбційна здатність поліфепану за метиленовим синім становить не менше ніж 30 мг/г. Тест з метиленовим синім застосовують для карбовіту (ТФС 42У-9–93). Натомість, для вугілля активованого у ДФУ і ВР 2009 запропоновано тест з феназоном, залишкову концентрацію якого визначають броматометрично. У 100 г вугілля активованого, у перерахунку на суху речовину, має адсорбуватися не менше ніж 40 г феназону [5]. Показника адсорбції метиленового синього недостатньо для характеристики сорбенту, призначеного для сорбції певних сполук. Якщо сорбент призначено для сорбції білків або важких металів, то саме сорбцію цих речовин треба контролювати при визначенні специфічної адсорбційної активності. Вважається [2], що доцільно визначати обидва показники. Наприклад, для силіксу згідно з ФС 42У-82/224-889-00 визначають білоксорбційну активність (не менше ніж 220 мг/г за желатиною) і адсорбцію метиленового синього (не менше ніж 5 мг/г). Подібний підхід використано для визначення адсорбційної активності синтетичного цеоліту NaA [6]: адсорбція цеолітом желатини становить 270,4 мг/г, метиленового синього — 7,42 мг/г. Адсорбційна активність ентеросгелю стосовно двох барвників, конго червоного і метилового оранжевого, має бути не менше ніж 3,2 мкмоль/г. За USP 30, для вугілля активованого, крім визначення адсорбції метиленового синього (не менше ніж 200 мг/г, йодометрично, зворотне титрування), досліджують адсорбцію стрихніну (не менше ніж 100 мг/г, відсутність осаду після додавання до фільтрату розчину йодиду калію-ртуті).

З цієї точки зору корисними є дослідження специфічності адсорбційних властивостей медичних сорбентів. Зокрема в роботі [8] упорядковані дані з адсорбції з сироватки крові загального білка, альбумінів, глобулінів, глюкози, холестерину, тригліциридів, сечовини, натрію, кальцію та фосфору такими відомими сорбентами як активоване вугілля, вугілля СКН, мікрокристалічна целюлоза, лігносорб, полісорб і хітозан. Одержані результати можуть бути корисними для стандартизації цих препаратів.

Кількісне визначення. Цей розділ не є основним для сорбентів. Такий розділ недоцільний для хімічно однорідних сорбентів, наприклад вуглецевих. Кількіс-

не визначення не виконують для МКЦ (ВР 2009) і поліфепану. Проте для органосилоксанів це випробування є необхідним – для характеристики балансу органічної і неорганічної частин. Наприклад, у складі ентеросгелю визначають вміст кремнію і вуглецю. Кремній у вигляді діоксиду кремнію визначають гравіметрично, виконуючи мінералізацію препарату шляхом нагрівання з концентрованими H_2SO_4 і HNO_3 з подальшим прожарюванням при температурі 1000 °C. Вміст вуглецю визначають за допомогою елементного аналізатора CHN або іншим способом. Кількісне визначення має значення для природних сорбентів, які являють собою суміш мінералів. Наприклад, для кількісного визначення «Клі蒙ту» (містить цеоліти, мінерали родини монтморилоніту-каолініту, а також кальцит і кварц), запропоновано оцінку вмісту заліза (від 2 % до 6 %) і алюмінію (від 11 % до 15 %) комплексометрично, а також вмісту кремнію (від 53 % до 65 %) спектрофотометрично у вигляді відновленого кремнемолібдатного комплексу [1]. Для кількісного визначення диметикону USP 30 пропонує ІЧ-спектроскопію у порівнянні зі стандартом; межі кількісного вмісту при цьому становлять 97–103 %. Кількісне визначення силіксу виконують гравіметричним методом: після нагрівання наважки препарату з концентрованими H_2SO_4 і HNO_3 з подальшим прожарюванням при температурі 900 °C залишається діоксид кремнію, якого в препараті має бути не менше ніж 99,0 % і не більше ніж 100,5 %. Інший підхід до встановлення вмісту SiO_2 полягає у визначенні маси залишку, який утворюється після рочинення препарату у фтористоводневій кислоті з подальшим випарюванням та спалюванням (не менше ніж 99,0 % і не більше ніж 100,5 %, USP 30).

Експериментальна частина

Для ілюстрації нами визначено адсорбційну активність кількох препаратів сорбційної дії, наявних на фармацевтичному ринку України. Для проведення досліджень були використані методики, описані в роботах [3, 7]. Як видно з одержаних результатів (таблиця), для характеристики адсорбційної активності препаратів активованого вугілля (№ 1, 2) підходящим є тест з метиленовим синім, натомість для силіксу більш специфічним є випробування з розчином білка. Через повільну дифузію сорбата у пори вугільні сорбенти реалізують свій адсорбційний потенціал поступово, у той час як на непористих препаратах (№ 3–5) адсорбція відбувається набагато швидше. Несподівано високою виявилась адсорбція метиленового синього «білим вугіллям» (№ 4) – адже його інгредієнтам, діоксиду

Таблиця

Адсорбційна активність деяких ентеросорбентів. Час перемішування з розчином тест-речовини – 1 і 4 год

№	Досліджувані препарати	Адсорбційна активність, мг/г			
		тест з метиленовим синім, $\Gamma_{max} = 240 \text{ мг/г}$		желатиновий тест, $\Gamma_{max} = 750 \text{ мг/г}$	
		=1 год	=4 год	=1 год	=4 год
1	«Активоване вугілля», таблетки, АТ «Стомар», м.Харків	190 *)	237 *)	не адсорбує	не адсорбує
2	Добавка дієтична «Сорбекс», капсули, ТОВ «ПРО-ФАРМА», м.Київ	64,5	84	< 10	< 10
3	«Силікс», порошок, ЗАТ «Біофарма», м.Київ	73	72	337	335
4	Добавка дієтична «Біле вугілля», таблетки, ТОВ «Омніфарма Київ»	225 *)	228 *)	165 *)	181 *)
5	БАД «Целюлоза мікрокристалічна «Анкір-Б», таблетки, ЗАТ «Евалар», Росія	22,8	19,4	не адсорбує	не адсорбує

Примітка: *) у перерахунку на нерозчинний залишок у складі таблетки

кремнію та МКЦ, узятым окремо, ця властивість непритаманна. Через високу адсорбційну активність «білого вугілля» спірним є віднесення цього препарату до дієтичних добавок, а не до лікарських засобів.

В и с и о в к и

1. Через великі терапевтичні дози ентеросорбентів жорсткі вимоги висуваються до чистоти цих препаратів. Домішки визначають у фільтраті після обробки поверхні сорбенту водою або 0,1 М HCl.

2. Визначення кількісного вмісту не є обов'язковим випробуванням для медичних сорбентів. Натомість, ключовою кількісною характеристикою є показник адсорбційної активності. Найбільш суттєвим є визначення специфічної адсорбційної активності.

1. Берліанд А.С., Котлова Л.И., Федосеев К.И., Шахов Г.Г., Бекетов Б.Н. // Тез. VII конф. «Аналитика Сибири и Дальнего Востока. – 2004», 11–16 октября 2004 г., Новосибирск.
2. Георгієвский В.П., Гризодуб А.И. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П.Георгієвского и Ф.А.Конєва. – Х.: ООО «Рирег», 1996. – 784 с.
3. Геращенко І.І., Артеменко І.О., Паховчшин С.В. // Фармац. журн., 2008. – № 4. – С. 70–73.
4. Государственная фармацевтика СССР: 10-е изд. – М.: Медицина, 1968. – С. 141, 161.
5. Державна Фармакопея України: 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 2008. – С. 394–395.
6. Зайцев О.І., Комісаренко А.М., Ковалчук Н.І. // Ліки. – 2003. – № 1–2. – С. 106–108.
7. Маркелов Д.А., Ницак О.В., Геращенко І.І. // Хим.-фармац. журн. – 2008. – Т. 42, № 7.– С. 30–33.
8. Мартынов А.К., Соломеников А.В., Арсениев Н.А. и др. // Эфферентная терапия, 2007. – Т. 13, № 3. – С. 26–31.

Надійшла до редакції 17.03.2010.

І.І.Геращенко, В.А.Луценко

ОСОБЕННОСТИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКИХ СОРБЕНТОВ

Ключевые слова: энтеросорбенты, идентификация, чистота, адсорбционная активность, количественное определение

Сформулированы принципы фармацевтического анализа медицинских сорбентов. Основным показателем качества препаратов данной группы является адсорбционная активность. Проведено сравнение адсорбционной активности некоторых энтеросорбентов, зарегистрированных в Украине.

I.I.Gerashchenko, V.A.Lutsenko

PECULIARITIES OF QUALITY CONTROL OF MEDICINAL SORBENTS

Key words: enterosorbents, identification, purity, adsorption activity, quantitative estimation

S U M M A R Y

The principles of pharmaceutical analysis of the medicinal sorbents have been formulated. Adsorption activity is stated as a main index of quality for the preparations of this group. It was carried out a comparison of adsorption activity of some enterosorbents registered in Ukraine.