

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ПРЕПАРАТА В КАПСУЛАХ «ДИАПЛАНТ»

Фарес Р., Бобрицкая Л.А., Назарова Е.С.

*Национальный фармацевтический университет,
Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарст-
венных средств и изделий медицинского назначения»,
г. Харьков, Украина
Lora2015dm@gmail.com*

Разработка и стандартизация методов контроля качества является неотъемлемой частью проведения фармацевтической разработки лекарственного препарата. Поэтому разработка спецификации на готовый препарат и методов контроля качества и проведение валидации аналитических методик является обязательным этапом разработки нового лекарственного препарата.

Задачей наших исследований была разработка и валидация методов контроля качества капсул «Диаплант» – оригинального комбинированного препарата, содержащего действующие вещества нифуроксазид и плантаглюцид, для комплексного лечения острых кишечных инфекций.

Разработка и валидация методики количественного определения нифуроксазида в лекарственном препарате «Диаплант» проводились методом абсорбционной спектрофотометрии в видимой области с использованием аналитического оборудования: спектрофотометр UV-VIS HP 8453 фирмы «Hewlett Packard» (США), весы электронные Sartorius BA-210S (Германия), мерная посуда класса А.

Метод абсорбционной спектрофотометрии имеет ряд преимуществ перед другими методами анализа, а именно высокая чувствительность, точность измерений, селективность и доступность аналитического оборудования. Экспериментально подобраны оптимальные условия проведения анализа. Концентрацию раствора нифуроксазида для испытания подбирали с таким расчетом, чтобы оптическая плотность находилась в диапазоне 0,2-0,8. Параллельно, при тех же условиях, проводили измерения оптической плотности Фармакопейного стандартного образца (ФСО) нифуроксазида.

Нормирование содержания нифуроксазида на момент выпуска установлено в пределах 90 – 110%, а в процессе хранения 80 – 120% от номинального содержания.

Типичные УФ-спектры поглощения испытуемого раствора, раствора ФСО нифуроксазида и раствора «плацебо», полученные при проведении теста «Количественное определение. Нифуроксазид», приведены на рис. 1.

Из рис. 1 видно, что ультрафиолетовый спектр поглощения испытуемого раствора (2), полученного в разделе "Количественное определение. Нифуроксазид", в области от 320 нм до 450 нм имеет максимум поглощения при длине волны (368 ± 2) нм, который совпадает с максимумом поглощения раствора ФСО нифуроксазида (1), что свидетельствует о специфичности и является основанием для использования УФ-спектра для идентификации нифуроксазида. УФ-спектры

поглощения раствора «плацебо» (3), не имеют поглощения в диапазоне длин волн от 320 нм до 450 нм и не будут влиять на количественное определение нифуроксазида, при длине волны 368 нм, тем самым подтверждая селективность и специфичность методики.

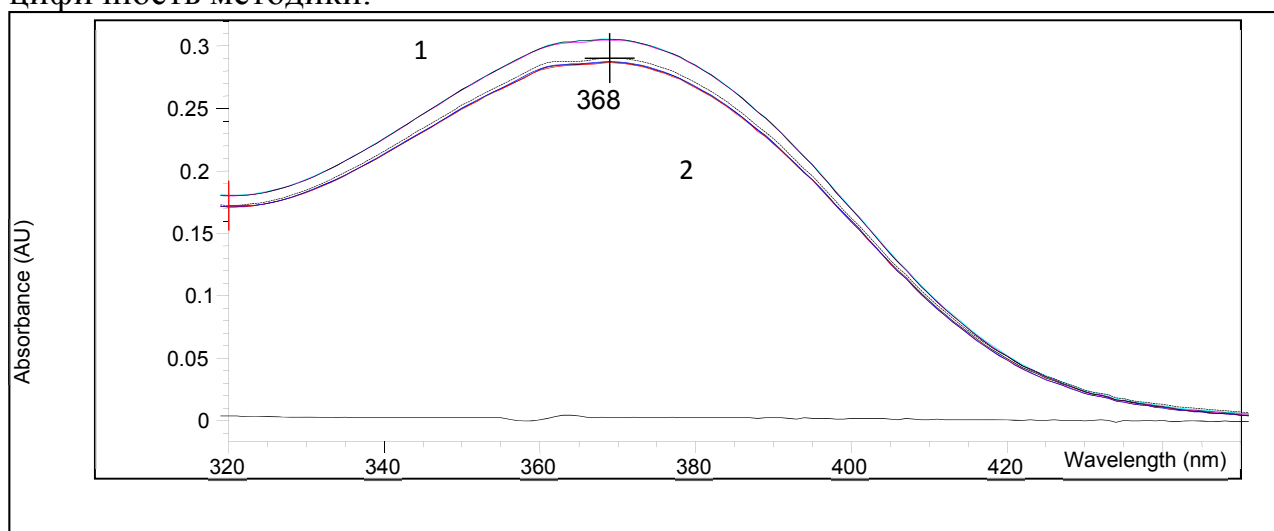


Рис. 1. УФ-спектры, полученные при разработке методики количественного определения нифуроксазида в препарате «Диаплант», капсулы:

- 1 - раствор ФСО нифуроксазида
- 2 - испытуемый раствор препарата «Диаплант»
- 3 - раствор «плацебо»

Проведенная валидация методики подтвердила ее пригодность и соответствие критериям приемлемости. Данными по валидации подтверждено, что методика количественного определения нифуроксазида позволяет проводить контроль препарата методом абсорбционной спектрофотометрии в видимой области в необходимом диапазоне, с достаточной специфичностью, правильностью и сходимостью. Валидационные характеристики свидетельствуют о корректности методики количественного определения при допусках для действующего вещества $\pm 5\%$.

Аналитические исследования плантаглюцида в капсулах «Диаплант» проводили методом абсорбционной спектрофотометрии в видимой области на спектрофотометре UV-VIS HP 8453 фирмы «HewlettPackard» (США), методом жидкостной хроматографии на хроматографе фирмы «Waters», США и методом тонкослойной хроматографии. В работе использовали стандартные образцы (СО) глюкозы, арабинозы, ксилозы, рамнозы, галактозы, кислоты галактуроновой для приготовления растворов сравнения.

Фармако-технологические испытания (средняя масса содержимого капсулы, однородность массы, распадаемость) проводили в соответствии с требованиями общих статей ГФУ.

В результате проведенных исследований составлена спецификация для контроля качества капсул «Диаплант», которая представлена в табл. 1.

Таблица 1

Спецификация для капсул «Диаплант»

Наименование показателя	Допустимые нормы	Методы контроля
1	2	3
Описание	Твердые желатиновые капсулы № 00 белого цвета, наполненные желто-коричневым порошком со специфическим запахом. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФУ, ст. «Капсулы»	По п. 1 МКК (визуально) ГФУ*, ст. «Капсулы»
Идентификация Нифуроксазид	Ультрафиолетовый спектр поглощения испытуемого раствора, полученного в разделе "Количественное определение. Нифуроксазид", в области от 320 нм до 450 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны (368 ± 2) нм	По п. 2.1, 8.1 МКК, ГФУ*, 2.2.25 (метод абсорбционной спектрофотометрии)
Глюкоза, галактоза, рамноза, арабиноза, ксилоза, галактуроновая кислота или глюкуроновая	На хроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться зоны, окрашенные в буроватого цвета (глюкоза, галактоза, рамноза); в розовый цвет (арабиноза, ксилоза); в буровато-розовый цвет (кислота галактуроновая или глюкуроновая) на уровне зон на хроматограмме смеси растворов СО глюкозы, галактозы, рамнозы, арабинозы, ксилозы, кислоты галактуроновой или глюкуроновой. Допускается наличие бурой зоны на старте	По п. 2.2, МКК, ГФУ*, 2.2.27 (метод тонкослойной хроматографии)
Кальций	Качественная реакция (с) на кальций	По п. 2.3, МКК, ГФУ*, 2.3.1 (N)
Средняя масса содержимого капсул	От 589,0 мг до 651,0 мг (620,0 мг \pm 5 %)	По п. 3 МКК, ГФУ*, 2.9.5
Однородность массы	Отклонения в массе отдельных таблеток допускается в пределах + 7,5% от средней массы содержимого капсул. Только две массы с 20 могут иметь отклонения от средней массы содержимого капсул более 7,5%, но не более чем вдвое	По п. 4 МКК ГФУ*, 2.9.5
Однородность дозированных единиц Нифуроксазид	Препарат отвечает требованиям ГФУ*, 2.9.40	По п. 5 МКК ГФУ*, 2.9.40 (расчетно-весовой метод)
Распадаемость	Не более 30 мин	По п. 6 МКК ГФУ*, 2.9.1 (с дисками)
Микробиологическая чистота	Общее число аэробных микроорганизмов (ТАМС) – критерий приемлемости: 103 КОЕ/г). Общее число дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС) – критерий приемлемости: 102 КОЕ/г). Escherichiacoli: отсутствие в 1 г.	По п. 7 МКК, ГФУ*, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4
Количественное определение Нифуроксазид (C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₅) - на момент выпуска - в процессе хранения	В 1 капсуле: От 190,0 мг до 210,0 мг От 180,0 мг до 220,0 мг	По п. 8.1 МКК, ГФУ*, 2.2.25 (метод абсорбционной спектрофотометрии)

1	2	3
Восстанавливающие сахара в пересчете на глюкозу	От 17,0 мг до 42,0 мг	По п. 8.2 МКК, ГФУ*, 2.2.25 (метод абсорбционной спектрофотометрии) или По п. 8.3 МКК, ГФУ*, 2.2.29 (метод жидкостной хроматографии)

*действующее издание ГФУ.

На основании результатов изучения стабильности для капсул «Диаплант» предложено хранение в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C и установлен срок годности 2 года.

Список использованных источников

1. European Pharmacopoeia. – 8th ed. – Strasbourg: EDQM. – 2013.
2. Samuelsen AB. The traditional uses, chemical constituents, and biological activities of *Plantago major*. A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 2000, 71:1–21.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 4. *Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»*. 2011. – 540 с.
4. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015.- Т. 1. - 1128 с.
5. Назарова Е.С. Разработка методов контроля качества комбинированного препарата «Диаплант» / Е.С. Назарова, Р. Фарес, Л.А. Бобрицкая // Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации : материалы республиканской науч.-практ. конф. (Ташкент, 13-14 октября, 2015 г.). – Ташкент, 2015. – С. 60-61.6.
6. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / Под ред. Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева, А.В. Бурдейна и др.; Разработчики В.Л. Багирова, А.И. Гризодуб, Т.Х. Чибилев и др. – М.: Фармацевтическая промышленность, 2007. – 58 с.
7. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. –2004. – С. 187.