

**ПЛОЩАДИ ПИКОВ РУТИНА
И КВЕРЦЕТИНА ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ
ИХ СОДЕРЖАНИЯ В ПЛОДАХ БОЯРЫШНИКА**

Рутин		Кверцетин	
Площадь пика • 10 ⁻⁶ , импульс	Средняя площадь пика • 10 ⁻⁶ , импульс	Площадь пика • 10 ⁻⁶ , импульс	Средняя площадь пика • 10 ⁻⁶ , импульс
0,00260	0,00264	0,0172	0,01540
0,00268		0,0121	
0,00264		0,0168	

дно спирта при нагревании на водяной бане. После растворения содержимое колбы охлаждают до комнатной температуры и доводят 70% спиртом до метки. Приготовление раствора ГСО кверцетина проводится аналогично.

Содержание рутина и кверцетина в плодах боярышника, определенное по разработанной методике, составило соответственно 0,014 и 0,0097 мг/л.

Вывод

Показана возможность идентификации и количественного определения флавоноидов рутина и квер-

цетина в плодах боярышника методом хромато-масс-спектрометрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР XI издания, вып. 2 – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
2. Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Толстиков Г.А. Природные флавоноиды. – Новосибирск: Наука, 2007. – 296 с.
3. Марахова А.И., Лисовская С.Б., Сорокина А.А., Федоровский Н.Н. Теоретические и экспериментальные подходы к разработке методики пробоподготовки для ВЭЖХ-определения флавоноидов в настоях // Развитие гомеопатического метода в современной медицине. Тезисы докладов XXI Московской международной гомеопатической конференции. – М., 2011. – С. 176–178.
4. Марахова А.И. Применение физико-химических методов в анализе биологически активных веществ лекарственных растений // Фармация. – 2009; №3: С. 52–55.

SUMMARY

CHROMATOGRAPHY/MASS SPECTROMETRIC DETERMINATION OF FLAVONOIDS IN THE HAWTHORN (*Crataegus*) FRUITS

A.S. Avrach, Ye.V. Sergunova, PhD.; Professor I.A. Samylina, PhD, Correspondent Member of the Russian Academy of Medical Sciences I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The investigation has shown that the flavonoids rutin and quercetin may be determined in the hawthorn (*Crataegus*) fruits by high performance liquid chromatography using a mass spectrometry detector.

Key words: hawthorn (*Crataegus*) fruits, rutin, quercetin, assay, chromatography/mass spectrometry.

© Коллектив авторов, 2013
УДК 615.453.6:[615.281:578.1].07

**ТАБЛЕТКИ С ВАЛАЦИКЛОВИРОМ:
РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ
МЕТОДИКИ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ»**

Е.С. Назарова¹, канд. фарм. наук, **Л.А. Бобрицкая²**, канд. фарм. наук,
Е.А. Рубан², докт. фарм. наук, профессор

¹Государственный научный центр лекарственных средств и изделий медицинского назначения, Харьков
²Национальный фармацевтический университет, Харьков

E-mail: lenanazarova1969@ Rambler.ru

Представлена методика проведения теста «Растворение» для определения валацикловира гидрохлорида методом абсорбционной спектрофотометрии. Результаты изучения кинетики высвобождения и статистической обработки подтверждают эквивалентность профилей растворения лекарственных препаратов «Герпевал 500» и «Вальтрекс™». Проведенные валидационные исследования показывают специфичность, линейность, прецизионность (сходимость), правильность, диапазон применения предложенной методики.

Ключевые слова: валацикловира гидрохлорид, таблетки, тест «Растворение».

Эффективность, безопасность и качество лекарственных препаратов – это основные характеристики, которые закладываются в основу фармацевтической разработки [1,2]. В соответствии с требованиями, предъявляемыми при регистрации лекарственных средств в Европейском Союзе, США и Японии, все аналитические методики, которые включаются в нормативную документацию, должны быть валидированы [4,5].

Цель работы – разработка и валидация методики проведения теста «Растворение» лекарственного препарата «Герпевал 500».

Экспериментальная часть

Объект исследований – субстанция валацикловира; таблетки «Герпевал 500» (покрытые оболочкой от белого до кремового цвета); референтный препарат в форме таблеток «Вальтрекс™».

Аналитические исследования проводили на спектрофотометре UV-1700, на приборе для растворения твердых дозированных форм «Erweka». В работе использовали стандартный образец (СЗ) валацикловира для приготовления раствора сравнения.

Степень высвобождения валацикловира при проведении теста «Растворение» [3] предложено контролировать, согласно требованиям Государственной фармакопеи Украины (ГФУ) 1 изд., дополнение 1, 2.9.3, N при следующих условиях: прибор с корзинкой; скорость вращения корзинки – 100 об/мин; среда растворения – 900 мл воды; время растворения – 45 мин. Результаты кинетики высвобождения [6,7] препаратов «Герпевал 500» и «Вальтрекс™» в воде и их статистическая обработка приведены в табл. 1. Анализ профилей кинетики растворения исследуемых препаратов (рис. 1) показал их эквивалентность.

Количественное определение валацикловира, перешедшее в среду растворения, предложено проводить методом абсорбционной спектрофотометрии. Ультрафиолетовый спектр поглощения раствора валацикловира в 0,1% (об/об) растворе кислоты фосфорной, который используют для разведения растворов перед измерением, имеет максимум при длине волны 253 ± 2 нм. При этой длине волны предложено проводить измерение оптической плотности испытуемых растворов и раствора сравнения.

Согласно требованиям ГФУ раздела «Валидация аналитических методик и испытаний», диапазон применения предложенной методики должен быть не менее $\pm 20\%$ от нормированной (75–115%) величины растворения, т.е. 55–135%.

Результаты анализа модельных смесей и их статистическая обработка (табл. 2) показали, что методика анализа характеризуется достаточной сходимостью и правильностью во всем диапазоне концентраций от 55 до 135%.

Приведенная линейная зависимость оптической плотности от концентрации валацикловира в нормализованных координатах (рис. 2) подтверждает линейность методики во всем диапазоне концентраций от 55 до 135%.

Для референтного препарата нормирование по показателю «Растворение» составляет не менее 75% за 45 мин. Прогнозируемая полная неопределенность результатов анализа (Δ_{AS} , %) составляет 1,28%, что не превышает максимально допустимой неопределенности анализа 3,0 %, т.е. методика будет давать корректные результаты в других лабораториях по показателю «Растворение».

Таблица 1

КИНЕТИКА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ

№ образца	Степень высвобождения, %					
	Герпевал 500			Вальтрекс™		
	время, мин					
	15	30	45	15	30	45
1	36,3	80,1	92,5	40,4	57,8	84,6
2	40,3	76,7	89,6	39,8	55,6	86,2
3	44,1	72,1	95,7	30,2	59,6	73,5
4	29,7	61,4	87,8	44,7	61,2	75,8
5	38,4	67,9	94,1	38,6	55,8	84,3
6	33,8	76,1	97,7	29,4	64,7	90,5
7	34,6	68,3	86,9	33,5	66,2	81,1
8	42,2	64,3	91,8	28,6	65,3	77,4
9	36,5	62,8	88,4	32,4	60,6	85,7
10	28,9	67,7	98,8	43,6	62,9	86,4
11	34,2	78,5	91,6	42,1	59,8	79,7
12	39,0	71,3	93,9	34,7	50,5	84,8
X_{cp}	36,5	70,6	92,4	36,5	60,0	82,5
Стандартное отклонение, S	4,4	6,2	3,8	5,7	4,6	5,0
Относительное стандартное отклонение, RSD	12	8,8	4,1	15,6	7,7	6,0
Коэффициент различия, f_1	10,3					
Коэффициент подобия, f_2	53,7					

Выводы

1. Разработана методика определения валацикловира гидрохлорида при проведении теста «Растворение» в препарате «Герпевал 500» с использованием метода абсорбционной спектрофотометрии.

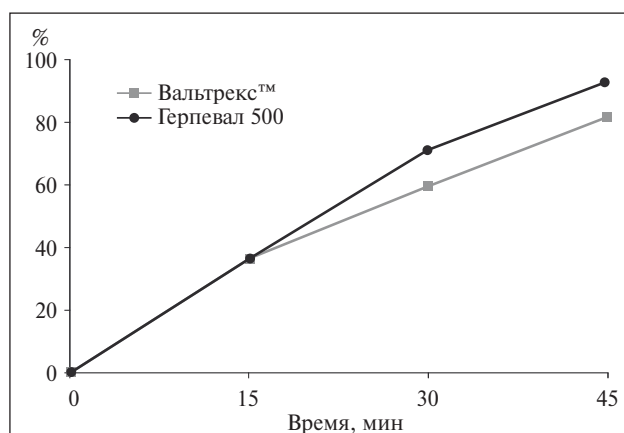
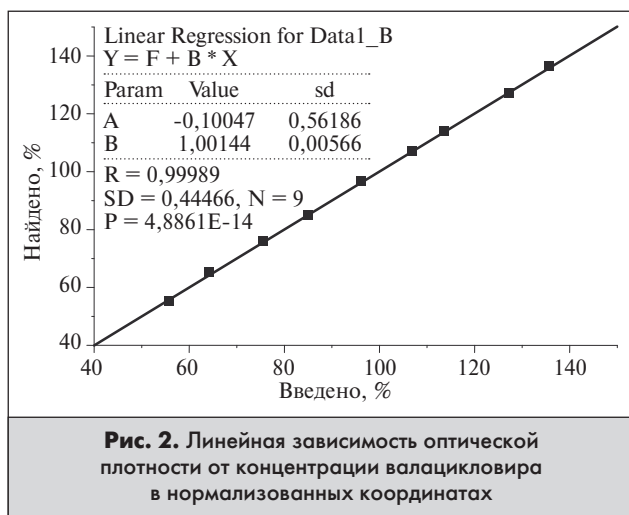


Рис. 1. Профили кинетики растворения препаратов «Герпевал 500» и «Вальтрекс™» (корзинка, 100 об/мин)

**РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА МОДЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ
И ИХ СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ»**

№ модельного раствора	Введено в % до концентрации раствора сравнения ($X_i=C_i/C^{st}$, %)	Средние оптические плотности (A_i) ($A^{st}=0,4150$)	Найдено в % до концентрации раствора сравнения ($Y_i=A_i/A^{st}$, %)	Найдено в % до введенного ($Z_i=Y_i/X_i$, %)
1	55,82	0,2285	55,07	98,65
2	64,34	0,2698	65,02	101,05
3	75,63	0,3148	75,87	100,30
4	85,07	0,3525	84,95	99,86
5	96,23	0,4004	96,49	100,27
6	107,06	0,4440	106,98	99,92
7	113,72	0,4724	113,84	100,10
8	127,43	0,5274	127,09	99,73
9	135,86	0,5652	136,19	100,24
Среднее, Z_{cp} , %				100,01
Относительное стандартное отклонение, RSD, %				0,64
Относительный доверительный интервал, $\Delta = 1,86 \cdot RSD$, %				1,19
Критическое значение для сходимости результатов (предельная неопределенность)				3,0
Систематическая погрешность $\delta = Z_{cp} - 100 $				0,01
Критерий неопределенности систематической погрешности 1) $\delta \leq \Delta/3 = 1,19/3 = 0,40$ ($0,01 \leq 0,40$) Если не выполняется требование для критерия 1), то: 2) практическая незначимость: $\delta\% \leq 0,32 \times 3,0 = 0,96\%$ ($0,01 \leq 0,96$)				Выполняется
Общий вывод о методике				Корректная



2. Валидационные исследования подтверждают специфичность, линейность, прецизионность (сходимость), правильность, диапазон применения предложенной методики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.В. Вызовы и возможности документа ICH Q10 «Фармацевтическая система качества» // Промышленное обозрение, 2008; 4 (9): 19–21.

2. Гризодуб А.И. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств // Фармаком, 2006; 1/2: 3–44.
3. Державна фармакопея України Допов. 2 / Державне підприємство Науково-експертний фармакопейний центр. – 1-е вид. – Х.: Ріпер, 2007. – 617 с.
4. Леонтьев Д.А. К созданию государственной фармакопеи Украины. К вопросу о валидации аналитических методик // Фармаком, 1999; 6: 56–58.
5. Настанова «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» (Настанова 42-3.1:2004) – К.: Морион, 2004. – 15 с.
6. Проведення порівняльних досліджень *in vitro* для підтвердження еквівалентності лікарських засобів у твердій дозованій форм системної дії. - Методичні рекомендації. – К.: Морион, 2007. – 41 с.
7. Formulation and evaluation of valacyclovir hydrochloride microcapsules / B.Pradeep, M.Nagamadhu, D. Banji (et al.) // Int J Pharm Sci, 2011; Vol 3; S. 2: 92–96.

SUMMARY

VALACYCLOVIR TABLETS: DEVELOPMENT AND VALIDATION OF DISSOLUTION TEST PROCEDURE

E.S. Nazarova, PhD¹; L.A. Bobritskaya, PhD²; Professor E.A. Ruban, PhD²

¹State Research Center for Drugs and Medical Products, Kharkov
²National Pharmaceutical University, Kharkov

The paper describes a dissolution test procedure to determine valacyclovir hydrochloride by absorption spectrophotometry. The results of a release kinetics investigation and statistical processing confirm the equivalence of the dissolution profiles of Herpeval 500 and Valtrex™. The performed validation studies show the specificity, linearity, precision (convergence), correctness, and application range of the proposed procedure.

Key words: valacyclovir hydrochloride, tablets, Dissolution test.