

УДК 615.453.6: 006.83:54.062

Т. М. Жидкова, Т. В. Крутських¹

ПАТ «Фармак», м. Київ

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ПОКАЗНИКІВ ТА МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК ВІТАКСОН®

У статті наведені результати з визначення набору показників якості та критеріїв їх прийнятності, а також показані розроблені методики аналітичного контролю для препарату Вітаксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з комбінацією лікарських речовин бенфотіамін та піридоксину гідрохлорид.

Ключові слова: таблетки, показники якості, критерії прийнятності, бенфотіамін, піридоксину гідрохлорид.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Одним з елементів забезпечення якості лікарського препарату є визначення і стандартизація показників якості та критеріїв їх прийнятності, а також розробка та стандартизація методів контролю. Ці дослідження проводяться на стадії фармацевтичної розробки, а їх результати у формі специфікацій та методів контролю якості удосконалюються та використовуються протягом усього життєвого циклу лікарського препарату.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

В ПАТ «Фармак» розроблено препарат Вітаксон® — таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з активними інгредієнтами бенфотіаміном та піридоксину гідрохлоридом (г/х), що є лікарським засобом для симптоматичної терапії захворювань нервової системи різного походження. Вітаксон® є аналогом оригінального препарату Мільгамма®, таблетки, вкриті оболонкою, фірми «Вьорваг Фарма», Німеччина, проте відрізняється плівковим покриттям на водній основі замість цукрового покриття у Мільгамми®, при виготовленні якого використовують органічний розчинник — етиловий спирт, що потребує уловлювання та регенерації, додаткових операцій та спеціального устаткування [5]. Також дражироване покриття значно збільшує геометричні параметри таблетки та містить цукрозу, що не-

гативно впливає на хворих з цукровим діабетом (лікування діабетичної полінейропатії).

ВИДІЛЕННЯ НЕВИРШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Піридоксину г/х є добре вивченою речовиною, що описана в ДФУ і провідних світових фармакопеях [2, 5, 7]. Бенфотіамін не описаний в жодній фармакопеї світу, якість його контролюється відповідно до специфікації вхідного контролю ПАТ «Фармак», яка складена згідно нормативної документації фірми-виробника «Yonezawa Hamari Chemicalsm Ltd», Японія. Комбіновані лікарські препарати бенфотіаміну та піридоксину г/х також не описані в фармакопеях, тому розробка і стандартизація методів контролю їх якості є актуальною.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою даної роботи є узагальнення досліджень із визначення і стандартизації показників якості таблеток Вітаксон®, вкритих плівковою оболонкою, та критеріїв їх прийнятності згідно з вимогами ДФУ до лікарських препаратів у формі таблеток [3], та розробка, стандартизація й валідація методів контролю цих показників.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розробку методики кількісного визначення лікарських речовин та супровідних домішок проводили на аналітичному хроматографі «Infinity 1260» фірми Agilent Technologies,

США. У якості стандартних зразків використовували наступні робочі стандартні зразки (РСЗ): бенфотіаміну (РСЗ ДФУ), піридоксину г/х (РСЗ ДФУ), тіаміну г/х (USP RS), бензойної кислоти («Sigma-Aldrich», Німеччина), піридоксалу г/х (фірми «Sigma-Aldrich», Німеччина).

Враховуючи вимоги ДФУ, контроль якості таблеток запропоновано проводити за такими показниками якості: «Опис», «Ідентифікація», «Середня маса», «Однорідність дозованих одиниць», «Розчинення», «Тальк і аеросил», «Вода», «Супровідні домішки», «Мікробіологічна чистота», «Кількісне визначення». Фармако-технологічні випробування за показниками «Стираність», «Стійкість до роздавлювання» та «Розпадання» проводять тільки в процесі виробництва з метою регулювання параметрів процесу в рамках робочого діапазону, тому вони не введені до специфікації на готовий лікарський препарат.

Згідно досліджень зовнішнього вигляду таблеток у процесі розробки та зберігання за показником «Опис» визначено наступне: «таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми, з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою».

Враховуючи наявність двох лікарських речовин в препараті, з метою оптимізації часу контролю для «Ідентифікації» бенфотіаміну та піридоксину г/х в препараті запропоновано використовувати метод ВЕРХ, який також застосовується у інших тестах згідно МКК на препарат для кількісного визначення активних речовин та контролю супровідних домішок. На хроматограмі випробуваного розчину, отриманій у розділі «Кількісне визначення», час утримування піків бенфотіаміну та піридоксину г/х повинен співпадати з часом утримування піків бенфотіаміну та піридоксину г/х на хроматограмі розчину порівняння з точністю $\pm 2\%$. Хроматограми, що одержані при визначенні кількісного вмісту речовин, наведено на рис. 1.

Такі показники якості як «Однорідність дозованих одиниць», «Розчинення» і «Кількісний вміст» передбачають кількісне визначення лікарських речовин. Тому нами розроблено загальну методику одночасного кількісного визначення бенфотіаміну та піридоксину г/х у таблетках та на її основі методики контролю однорідності дозованих одиниць і розчинення, з урахуванням вимог до числа одиниць випробуваного препарату, що потрібно для проведення кожного тесту, та критерій прийнятності.

Тест «Розчинення» в препараті проводять відповідно до вимог ДФУ [3]. Середовищем для розчинення обрано 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої, як більш близьке до шлункового

соку, об'ємом 900 мл з температурою $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. Експериментально встановлено, що час розчинення становить 60 хв. Визначення кількості бенфотіаміну та піридоксину г/х, що перейшли з таблетки в розчин, запропоновано проводити методом ВЕРХ.

Для розробки методики кількісного визначення діючих речовин у таблетках необхідно було підібрати умови, за яких в межах одного аналізу можливе повне розділення двох субстанцій (бенфотіаміну та піридоксину г/х) за прийнятний час. Такі умови вдалося створити за допомогою методу ВЕРХ градієнтним елююванням. В результаті проведених досліджень кількісний вміст бенфотіаміну та піридоксину г/х запропоновано визначати одночасно з використанням хроматографічної колонки «XBridge® C18», розміром $250 \times 4,6$ мм, заповненої сорбентом із розміром часток 5 мкм. Детектування проводили при довжині хвилі 280 нм. Як розчин порівняння використовували розчин, який містить РСЗ бенфотіаміну та РСЗ піридоксину г/х у 0,1 М кислоти хлористоводневої. При хроматографуванні за даними умовами час утримування піку для піридоксину г/х складає біля 4,7 хв, для бенфотіаміну – біля 7,5 хв.

До тесту «Придатність хроматографічної системи» визначені наступні вимоги: коефіцієнт розділення піків піридоксину г/х та бенфотіаміну становить не менше 5,0; відносні стандартні відхилення для паралельних інжекцій не перевищують значень, наведених в ДФУ [3]; ефективність хроматографічної колонки становить не менше 3000 теоретичних тарілок.

На підставі результатів кількісного визначення бенфотіаміну та піридоксину г/х в препараті та вимог ДФУ, введено вміст лікарських речовин в межах від 95,0 мг до 105,0 мг в перерахунку на середню масу таблетки.

Для контролю супровідних домішок в таблетках Вітаксон® запропоновано проводити випробування на їх граничний вміст. Ідентифікацію і нормування домішок виконано у відповідності з їх нормуванням в сертифікаті фірми-виробника референтного препарату. З метою визначення домішок зроблено методику з використанням методу рідинної хроматографії в градієнтному режимі за допомогою хроматографічної колонки Zorbax Eclipse XDB C18 розміром $0,25 \text{ м} \times 4,6 \text{ мм}$, із розміром часток 5 мкм. Детектування проводили при довжині хвилі 254 нм. Для порівняння використовували розчин (а), який містить РСЗ бенфотіаміну, і розчин (б), який містить РСЗ тіаміну г/х, РСЗ бензойної кислоти та РСЗ піридоксину г/х.

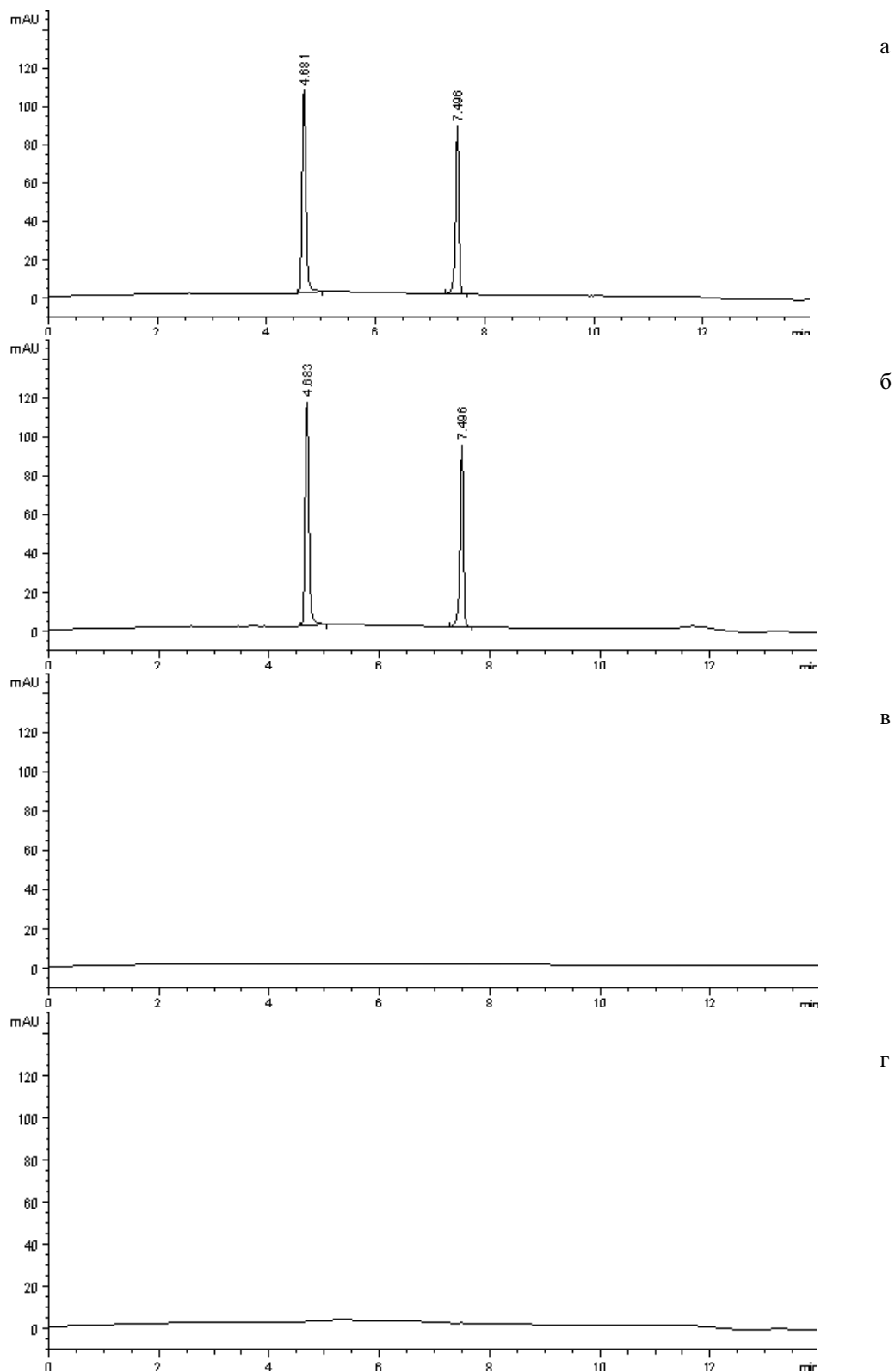


Рис. 1. Хроматограми препарату «Вітаксон®», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, для визначення тесту «Кількісне визначення»: а — випробовуваного розчину, б — розчину порівняння, в — розчинника, г — плацебо.

Умови придатності хроматографічної системи для розчину (б): згідно методики повинна виконуватися відносна часова послідовність виходу піків речовин, що визначаються; відносне стандартне відхилення для площ піків кожної речовини, що визначається, має бути не більше 15,0 %; коефіцієнт розділення піків бенфотіаміну та домішки тіаміну г/х має бути не менше 1,5.

Відповідно до вимог ДФУ з метою стандартизації методів контролю якості нами одночасно проведено валідацію розроблених методик «Розчинення» та «Кількісне визначення» за основними валідаційними характеристиками: специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність), правильність, повна прогнозована невизначеність методики [5]. Допуски вмісту (В) бенфотіаміну та піридоксину г/х в готовій лікарській формі згідно МКК складають 95,0–105 % (± 5 % від номінального вмісту), тому при проведенні валідації методики «Кількісне визначення» критеріями оцінки цієї методики були параметри для В = 5,0 %, тобто максимальна невизначеність аналізу (Δ_{As}) має бути не більше 1,6 %. У випадку тесту «Розчинення» максимальна невизначеність аналізу (Δ_{As}) має бути не більше 3,0 % [1, 3]. Перевірку лінійності, прецизійності (збіжності) та правильності проводили одночасно з використанням об'єднаної схеми експерименту в межах діапазону застосування. Виходячи з того, що діапазон застосування аналітичної

методики для випробувань на розчинення повинен бути ± 20 % від номінальної величини вивільнення [1, 3], яка для таблеток Вітаксон® встановлена на рівні не менше 75 % від вмісту, валідацію розроблених методик «Розчинення» та «Кількісне визначення» проведено в межах 55–135 % від номінального вмісту з шагом в 10 %. У табл. 1 наведено статистичну обробку результатів кількісного визначення бенфотіаміну та піридоксину г/х в таблетках Вітаксон® для оцінки прецизійності, правильності та лінійності. Вибір критеріїв прийнятності і розрахунки проводили з урахуванням рекомендацій ДФУ [3].

За результатами проведених досліджень, методика аналізу як для бенфотіаміну, так і для піридоксину г/х характеризується достатньою прецизійністю (збіжністю) (визначені відносні довірчі інтервали Δ_z , що становлять 0,43 та 1,07 % відповідно менше 1,6 % — критичного значення для збіжності результатів), та достатньою правильністю в усьому діапазоні концентрацій від 55 до 135 % (систематична похибка методики для обох речовин відповідно становить 0,22 і 0,01 % та є практично незначущою, тобто виконується критерій незначущості систематичної похибки методики).

Розрахунок параметрів лінійної залежності $Y_i = b \times X_i + a$ для бенфотіаміну та піридоксину г/х був проведений методом найменших квадратів. Результати наведені в табл. 2.

Таблиця 1

СТАТИСТИЧНА ОБРОБКА РЕЗУЛЬТАТІВ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ БЕНФОТІАМІНУ ТА ПІРИДОКСИНУ Г/Х В ТАБЛЕТКАХ ВІТАКСОН®

Величина	Значення для бенфотіаміну	Значення для піридоксину г/х
Стандартне відхилення SD_z , %	0,23	0,57
Довірчий інтервал $\Delta_z = 1,86 \cdot SD_z$, %	0,43	1,07
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{As} \geq \Delta_z$, %	1,6 1,6 > 0,43 виконується	1,6 1,6 > 1,07 виконується
Систематична похибка $\delta = Z_{cp} - 100 $, %	0,22	0,01
Критерій незначущості систематичної похибки Статистична незначущість: $\delta \leq \Delta_z/3$, % Практична незначущість: $\delta \leq 0,32 \cdot \Delta_{As}$, %	0,14 0,14 < 0,22 не виконується 0,512 0,512 > 0,22 виконується	0,36 0,36 > 0,01 виконується 0,512 0,512 > 0,01 виконується
Загальний висновок про методику	Коректна	

Таблиця 2

МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛІНІЙНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ

Величина	Значення для бенфотіаміну	Значення для піридоксину г/х	Критерії параметрів	Висновок
b	0,99875	1,00915	-	
S_b	0,00311	0,00716	-	
a	-0,07934	-0,79251	$\leq 1,14$	відповідає
S_a	0,29406	0,68007	-	
SD_0	0,23138	0,53509	-	
SD_0/b	0,23167/0,53024		$\leq 0,84$	відповідає
r	0,99997	0,99982	$\geq 0,99952$	відповідає

Таким чином, виконуються вимоги до параметрів лінійної залежності (а, r), т. ч. підтверджується лінійність методики визначення бенфотіаміну і піридоксину г/х в усьому діапазоні концентрацій 55–135 %.

Специфічність методики заснована на можливості вірогідно ідентифікувати бенфотіамін та піридоксину г/х у таблетках в присутності допоміжних речовин та досягається використанням зовнішніх стандартів: підтвердження специфічності методики проводили шляхом порівняння хроматограм випробовуваного розчину, розчину порівняння (містить РСЗ бенфотіаміну та піридоксину г/х) та розчину плацебо (рис. 1). На хроматограмі плацебо не виявлено піків, що мішають визначанню бенфотіаміну або піридоксину г/х. Показана відсутність інтерференції піків бенфотіаміну та піридоксину г/х між собою. Час утримування піків бенфотіаміну та піридоксину г/х співпадає з часом утримування піків бенфотіаміну та піридоксину г/х на хроматограмі розчину порівняння з точністю $\pm 2\%$, що підтверджує тотожність активних інгредієнтів у таблетках та їх РСЗ.

За даними валідації підтверджуються параметри хроматографічної системи: коефіцієнт розділення піків піридоксину г/х і бенфотіаміну склав 24 ($>5,0$); відносні стандартні відхилення для піків бенфотіаміну (0,25 %) та піридоксину г/х (0,39 %) не перевищують критерій прийнятності ($< 0,67\%$); ефективність хроматографічної колонки піків бенфотіаміну і піридоксину г/х становить 75486 та 26027 теоретичних тарілок відповідно (> 3000).

Для підтвердження коректності методики при відтворенні в інших лабораторіях зроблений прогноз повної невизначеності методики. Розрахунок проведений з використанням підходу до допустимої невизначеності мірного посуду та отриманих значень RSD для площ піків лікарських речовин. Результати наведені в табл. 3.

Одержані дані свідчать, що прогнозована повна невизначеність результатів як для тесту «Кількісне визначення» (0,97 % $< 1,6\%$), так і для тесту «Розчинення» (1,39 % $< 3,0\%$) не пе-

ревищує критичного значення, що свідчить про коректність методик та можливість відтворення результатів в інших лабораторіях.

Для методики «Супровідні домішки» проведено перевірку валідаційних характеристик специфічності, лінійності, межі виявлення та межі кількісного визначення для кожної з одиничних домішок, що визначаються, в інтервалі 0,10–0,60 % відносно до номінальних концентрацій бенфотіаміну та піридоксину г/х у випробовуваному розчині. Показана відсутність інтерференції піків любої з одиничних домішок, що визначаються, між собою, з піками бенфотіаміну та піридоксину г/х та з піками із розчинника та плацебо ЛП. За даними валідації підтверджуються параметри хроматографічної системи: виконується відносна часова послідовність виходу піків визначаємих речовин; відносне стандартне відхилення для площ піків любої визначаємої речовини становило не більше 1,64 % ($<15,0\%$); коефіцієнт розділення піків ЛР бенфотіамін та домішки тіаміну г/х дорівнював 3,0 ($>1,5$). Значення коефіцієнтів кореляції для любої з визначаємих одиничних домішок (0,99998 - 0,9999) задовольняють вимогам критерію прийнятності ($r = 0,995$) і підтверджують лінійність залежності. Виконуються прийнятності межі виявлення ($<0,32 * 0,5 = 0,16\%_{\text{відл}}$) по кожній з визначаємих одиничних домішок (0,011-0,014%_{відл}). Т.ч., вивчені валідаційні характеристики відповідають необхідним критеріям прийнятності, а методика придатна для визначення граничного вмісту супровідних домішок в таблетках Вітаксон® методом ВЕРХ.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Обґрунтовано вибір показників якості таблеток Вітаксон® та розроблені методики аналітичного контролю, які дозволяють об'єктивно контролювати якість препарату протягом всього його життєвого циклу.

2. Проведено валідацію розроблених методик «Розчинення» та «Кількісне визначення» бенфотіаміну та піридоксину г/х методом рідинної

Таблиця 3

РЕЗУЛЬТАТИ ПРОГНОЗУ ПОВНОЇ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ АНАЛІЗУ

Методика	Сумарна прогнозована невизначеність пробопідготовки		Невизначеність кінцевої аналітичної операції Δ_{FAO} , %		Прогнозована повна невизначеність результатів аналізу	
	Δ_{SP} , %	критерії прийнятності	бенфотіамін	піридоксину г/х	Δ_{AS} , %	критерії прийнятності
Розчинення	1,05	$\Delta_{\text{SP}} \leq 0,32 \times \Delta_{\text{AS}} = 0,96$	0,49	0,76	1,39	$\Delta_{\text{AS}} \leq 3,0\%$
Кількісне визначення	0,34	$\Delta_{\text{SP}} \leq 0,32 \times \Delta_{\text{AS}} = 0,512$			0,97	$\Delta_{\text{AS}} \leq 1,6\%$

хроматографії в препараті Вітаксон®. Встановлено, що методики відповідають вимогам ДФУ за специфічністю, правильністю, прецизійністю та лінійністю. Прогноз повної невизначеності результатів для обох тестів підтверджує коректність методик та свідчить про можливість їх відтворення в інших лабораторіях з необхідною точністю.

3. Розроблена та доведена придатність методики визначення супровідних домішок в таблетках Вітаксон® методом рідинної хроматографії.

4. Одержані результати використані при розробці нормативної документації на Вітаксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств / Под ред. член-кор. НАН Украины В.П. Георгиевского - Харьков: изд. «НТМТ», 2011 г. т. 3. - 520 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доп. 1. – Х., 2004. – 520 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доп. 2. – Х., 2008. – 620 с.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: ПІРЕГ, 2001. – 978 с.
5. Пат. 65304 Україна, МПК А61К 31/00. Лікарський засіб для симптоматичної терапії захворювань нервової системи різного походження / Жебровська Ф.І., Жидкова Т.М., Гурєєва С.М., [та ін.] (Україна). – № u201110519; заявл. 30.08.2011; Опубл. 25.11.2011, бюл. № 22.
6. European Pharmacopoeia. – 6th ed. – Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 2007. – 3308 p.
7. United States Pharmacopoeia. – XXXIII ed. – Rockville: [s.n.], 2010. – Vol. 1-3.

УДК 615.453.6: 006.83:54.062

Т. Н. Жидкова, Т. В. Крутских

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ПОКАЗНИКІВ ТА МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК ВІТАКСОН®

В статті представлені результати по определению набора показателей качества и критериев их приемлемости, а также показаны разработанные методики аналитического контроля для препарата Витаксон® - таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с комбинацией лекарственных веществ бенфотиамин и пиридоксина гидрохлорид.

Ключевые слова: таблетки, показатели качества, критерии приемлемости, бенфотиамин, пиридоксина гидрохлорид.

UDC 615.453.6: 006.83:54.062

T. M. Zhydkova, T. V. Krutskikh

STANDARDIZATION OF QUALITY ATTRIBUTES AND QUALITY CONTROL METHODS FOR VITAXON®

The article presents the results of a set of quality attributes and their acceptance criteria, as well as their analytical control methods have been established for Vitaxon® film-coated tablets with a combination of drug substances: benfotiamine and pyridoxine hydrochloride.

Key words: tablets, quality indicators, eligibility criteria, benfotiamine, pyridoxine hydrochloride.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Кафедра управління якістю, НФаУ.
Тел. 68-56-71

Надійшла до редакції:

03.09.2015 р.