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

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ТАБЛЕТОК С ОРНИДАЗОЛОМ

Е.С. Назарова[1], канд. фарм. наук, **Л.А. Бобрицкая**[2], канд. фарм. наук, **Е.А. Рубан**[2], докт. фарм. наук , профессор

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

E-mail: lenanazarova1969@rambler.ru

Представлена технология и валидация методики теста «Растворение» для антимикробного препарата «Мерадазол» с использованием метода абсорбционной спектрофотометрии. Кинетика высвобождения препарата «Мерадазол» подобна таковой с референтным препаратом «Тиберал». Проведенные валидационные исследования подтверждают специфичность, линейность, прецизионность (сходимость), правильность, диапазон применения предложенной методики.

Ключевые слова: *стандартизация, орнидазол, таблетки, тест «Растворение».*

Современная концепция фармацевтической системы качества основана на рекомендациях ICH [1, 2], согласно которым качество новых лекарственных средств обеспечивается на этапе их разработки и последующем внедрении в промышленное производство, т.е. оценивается и совершенствуется на протяжении всего срока их «жизненного цикла».

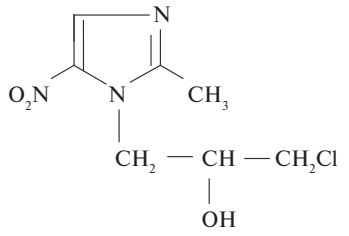
Цель работы – разработка технологии и валидация методики проведения теста «Растворение» лекарственного препарата «Мерадазол».

Экспериментальная часть

Объект исследования – таблетки «Мерадазол» (покрытые пленочной оболочкой); референтный препарат в форме таблеток «Тиберал». Аналитические исследования проводили на спектрофотометре UV-1700, на приборе для растворения твердых дозированных форм «Erweka».

Таблетки в оболочке «Мерадазол» получают методом влажной грануляции. В состав таблетки-ядра входят вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза, пласдон S-630, натрия крахмала гликолят, крахмал картофельный, магния стеарат, аэросил, тальк.

Одним из главных технологических показателей контроля качества является тест «Растворение». Лекарственное вещество орнидазол (см. структурную формулу) – производное 5-нитроимидазолов (5-НИМЗ) - 1 - (3-хлор-2-гидроксипропил)-2-метил-5-нитроимидазола, представляет собой кристаллический порошок слегка желтоватого цвета, растворимый в метаноле, хлороформе и метиленхлориде [3].



Структурная формула орнидазола

Согласно данным литературы, для количественного определения орнидазола в *in bulk* и твердой лекарственной форме разработаны и провалидированы 2 спектрофотометрических метода [4], основанных на реакциях орнидазола с парадиметиламинобензальдегидом при температуре 37°С (метод А) и триметоксибензальдегидом при температуре 80°С (метод В) при максимуме поглощения при длине волны 505 и 385 нм соответственно. Следует отметить, что в предложенных методах для приготовления раствора сравнения и испытуемых растворов навеску орнидазола или растертых таблеток растворяют в дистиллированной воде с добавлением 3 г гранул цинка и 10 мл соляной кислоты при температуре 80°С в течение 10 мин, получая конечный раствор с концентрацией орнидазола 100 мкг/мл. Дальнейшие реакции также проводят при повышенных температурах. Необходимость нагревания исходных растворов свидетельствует об ограниченной растворимости орнидазола в водных растворах. Найдены и другие публикации о

количественном определении орнидазола с использованием именно водных растворов [5].

Степень высвобождения орнидазола при проведении теста «Растворение» предложено контролировать в соответствии с требованиями ГФУ I изд., дополнение 2, 2.9.3, при следующих условиях: прибор типа «Вращающаяся корзинка», скорость вращения которого должна быть 100 об/мин; среда растворения – 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной, как среда растворения, близкая к желудочному соку; растворение – 45 мин. Количественное определение орнидазола в среде растворения предложено проводить методом абсорбционной спектрофотометрии.

В ходе изучения кинетических кривых растворения орнидазола для исследуемого препарата «Мерадазол» и референтного препарата «Тиберал» установлено, что для исследуемых препаратов наблюдается эквивалентность профилей растворения в среде 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной. Высвобождение орнидазола составило более 85% через 15 мин. Следовательно, исследуемые препараты можно отнести к категории «очень быстро растворимые».

Ультрафиолетовый спектр поглощения раствора орнидазола в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной в области от 220 до 320 нм имеет максимум при длине волны (276 +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 +20% от нормированной (75–115%) величины растворения, т.е. 55–135%. Методика анализа характеризуется достаточной сходимостью и правильностью во всем диапазоне концентраций от 55 до 135%. Расчет параметров линейной зависимости Yi = b • Xi + a был проведен методом наименьших квадратов (табл. 1.). Высокое значение коэффициента корреляции (r=0,99985) удовлетворяет требованиям критерия приемлемости (r=0,99839) и подтверждает линейность зависимости между взятым («истинным») и найденным количеством орнидазола в области от 55 до 135%. Линейность методики подтверждается во всем диапазоне – зоне концентраций от 55 до 135%.

Нормирование по показателю «Растворение» установлено, согласно требованиям ГФУ, Q = 75%. Расчет неопределенности пробоподготовки выполнен по расчетной формуле методики контроля качества с использованием подхода к допустимой неопределенности мерной посуды (табл. 2):

$$\Delta_{Sp}, \% = \sqrt{0{,}4^2 + 0{,}23^2 + 0{,}6^2 + 0{,}12^2 + 0{,}5^2 + 0{,}6^2 + 0{,}23^2} = 1{,}12\%.$$

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛИНЕЙНОЙ ЗАВИСИМОСТИ ДЛЯ ОРНИДАЗОЛА

b	S_b	a	S_a	S_r	r
0,99399	0,00645	0,4534	0,64016	0,50908	0,99985 > 0,99839

Таблица 2

РАСЧЕТ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ПРОБОПОДГОТОВКИ ДЛЯ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ»

Операция пробоподготовки	Параметр расчетной формулы	Неопределенность, %
Раствор сравнения		
Взятие навески орнидазола, 50 мг	m_0	$\Delta_m = \frac{0{,}2}{m_0} \cdot 100\%$
Доведение до объема в мерной колбе, 25 мл	25	0,23
Взятие аликвоты пипеткой 1 мл	1	0,6
Доведение до объема в мерной колбе, 100 мл	100	0,12
Исследуемый раствор		
Взятие объема мерным цилиндром, 1000 мл	1000	0,5
Взятие аликвоты пипеткой, 1 мл	1	0,6
Доведение до объема в мерной колбе, 25 мл	25	0,23

Суммарная неопределенность анализа:

$$\Delta_{AS}, \% = \sqrt{1{,}12^2 + 0{,}3^2} = 1{,}16\ \% \le \Delta_{Astreop} = 3{,}0\ \%.$$

Таким образом, полная прогнозируемая неопределенность результатов для тестов «Растворение» меньше критического значения $\Delta_{Astreop}$ = 1,6%, т.е. методика будет давать корректные результаты в других лабораториях по этому показателю.

Выводы

1. Разработана методика определения орнидазола при проведении теста «Растворение» в препарате «Мерадазол» с использованием метода абсорбционной спектрофотометрии.

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; ½: 3–44.

3. Drug master file (for ornidazole) / «AARTI DRUGS LIMITED». – INDIA, 2007. – P. 68.

4. Quantitative spectrophotometric determination of ornidazole tablet formulations using ibuprofen sodium as hydrotropic solubilizing agent / R. K. Maheshwari, S. R. Bishnoi, D. Kumar (et al.) // Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures, 2010. Vol. 5; 1: 97–100.

5. Spectrophotometric Method for Determination of Ornidazole / G. Mubeen, V. Prakash, P.L Somashekar (et al.) // International Journal of ChemTech Research, 2009. Vol. 1; 2: 318–321.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A DISSOLUTION TEST PROCEDURE FOR ORNIDAZOLE TABLETS

E.S. Nazarova, PhD[1]; L.A. Bobritskaya, PhD[2]; Professor E.A. Ruban, PhD[2]
[1]State Research Center for Drugs and Medical Products, Kharkov
[2]National Pharmaceutical University, Kharkov

The paper describes the technology and validation of a dissolution test procedure for the antimicrobial drug Meradazol, by using absorption spectrophotometry. The release kinetics of Meradazol is similar to that of the reference drug Tiberal. The validation investigations confirm the specificity, linearity, precision (convergence), correctness, and application range of the proposed procedure.

Key words: standardization, ornidazole, tablets, Dissolusion test.

© **Коллектив авторов**, 2013
УДК 615.322:582.892]:615.453.6].07

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПРЕПАРАТА «ЖЕНЬШЕНЯ ТАБЛЕТКИ»

В.А. Куркин, докт. фарм. наук, профессор, **А.С. Акушская**, **С.В. Первушкин**, докт. фарм. наук, профессор, **Н.Н. Желонкин**, канд. фарм. наук

Самарский государственный медицинский университет

E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

Обоснован состав и технология нового лекарственного средства из корней женьшеня настоящего «Женьшеня таблетки» (*Panax ginseng* C.A.Meyer). Разработана методика количественного определения суммы сапонинов в пересчете на гинзенозид Rg_1 в таблетках методом спектрофотометрии с использованием 70% серной кислоты при аналитической длине волны 526 нм. Среднее содержание сапонинов в серии таблеток составляет 3,17–3,47 мг. Ошибка единичного определения с доверительной вероятностью 95% составляет ±4,51%.

Ключевые слова: *женьшень настоящий, сапонины, жидкий экстракт, таблетки, спектрофотометрия, стандартизация.*

Корни женьшеня настоящего (*Panax ginseng* C.A.Meyer.) широко применяются для производства лекарственных средств, в частности настойки женьшеня и целого ряда зарубежных препаратов [2] и БАДов [8].

Спектр их применения в медицинской практике – ускорение процессов адаптации, стимуляция защитных сил организма, повышение работоспособности, резистентности к экстремальным воздействиям. Указанное фармакологическое действие обусловлено богатым химическим составом растения – сапонинами, полисахаридами, эфирным маслом, полиацетиленами, витаминами [3, 5]. Ведущая группа биологически активных веществ (БАВ) женьшеня представлена тритерпеновыми сапонинами.

Разработка импортозамещающих лекарственных средств на основе отечественных сырьевых источников является приоритетным направлением развития фармацевтической промышленности, отраженным в Стратегии развития отрасли «Фарма-2020» [7].

Цель работы – обоснование состава, технологии и стандартизации нового лекарственного препарата «Женьшеня таблетки».

Экспериментальная часть

В качестве основы для получения таблеток женьшеня использованы вспомогательные вещества (ВВ) – лактоза (наполнитель) и микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) (связующее вещество) в соотношении 2:3. Лекарственной субстанцией являлся экстракт женьшеня жидкий, полученный методом перколяции на 70% этиловом спирте в соотношении «сырье : экстрагент» 1:1.

Рекомендуемая дозировка настойки женьшеня (соотношение «сырье : экстрагент» 1:10), содержащая 0,51±0,02% суммы гинзенозидов [4], – 20 капель 2 раза в день. Принимая во внимание, что в