

УДК 615.453.6.014.21.015.15.074

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ОРОДИСПЕРСНЫХ ТАБЛЕТКАХ «ВИТАДИКВЕР»

Ковалевская Е.Г.

ООО «Глория-Фарм», г. Химки, Московской области, мкр. Сходня, ул. Кирова, д.1 E-mail: brynetkate@mail.ru

Разработаны методики количественного определения действующих веществ в ородисперсных таблетках, содержащих дигидрокверцетин и аскорбиновую кислоту. С целью определения содержания дигидрокверцетина в таблетках использован метод ВЭЖХ. Установлено, что другие действующие и вспомогательные компоненты не дают пики на хроматограмме, совпадающие по времени миграции с пиком дигидрокверцетина, что позволило разработать достаточно точную и адекватную методику количественного определения. Кислоту аскорбиновую в таблетках определяли йодатометрическим методом, рекомендованным Государственной фармакопеей РФ 12 издания. В результате проведенных исследований установлено, что сопутствующие компоненты не мешают определению аскорбиновой кислоты указанным методом. Методика является специфичной, обладает достаточной точностью и может быть использована для объективного контроля содержания аскорбиновой кислоты в разработанных таблетках.

Ключевые слова: таблетки ородисперсные, методы анализа дигидрокверцетина и кислоты аскорбиновой.

DEVELOPMENT OF METHODIC OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF DIHYDROQUERCETIN AND ASCORBIC ACID IN ORODISPERSIBLE TABLETS "VITADIKVER"

Kovalevskaya E.G.

"Gloriya-farm", Khimki town, Moscow region, Shodnya, Kirova str., 1 E-mail: brynetkate@mail.ru

The methods of quantitative determination of active substance in orodispersible tablets were developed, which contained Dihydroquercetin and ascorbic acid. For determination of dihydroquercetin used method HPLC. It is established that other existing and accessories not give peaks in the chromatogram that coincides migration with a peak of dihydroquercetin. This result allowed to develop sufficiently accurate and adequate method of quantitative determining. Ascorbic acid was determined in tablets idatastream method, recommended by the State Pharmacopoeia of the Russian Federation 12 edition. In the definitions established that related components not interfere with the determination of ascorbic acid by the specified method. Method-specific, has sufficient accuracy and can be used for objective control of the content of ascorbic acid in developed tablets

Keywords: orodispersible tablets, methods of analysis dihydroquercetin and ascorbic acid.

В настоящее время составы, содержащие дигидрокверцетин (ДГК), представлены в основном БАД в форме традиционных таблеток и капсул. Нами разработаны состав и технология ородисперсных таблеток комплексного состава, условно названных «Витадиквер», включающих комбинацию ДГК и аскорбиновой кислоты [2]. Ородисперсные таблетки как лекарственная форма позволяют повысить биологической доступность целевых компонентов, а также комфортность приема за счет улучшенных органолептических свойств и отсутствия необходимости запивания водой [5].

Целью работы явилось разработка методов количественного определения указанных компонентов в лекарственной форме.

Материалы и методы. Для количественного определения дигидрокверцетина в таблетках «Витадиквер», за основу была взята методика определения дигидрокверцетина в

препарате «Диквертин, таблетки 20 мг» (ФСП 42-00830186-06) [3], модифицированная нами в связи с использованием другого аналитического оборудования [4]. Содержание ДГК определяли методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе «Стайер», фирмы Аквилон при следующих параметрах: колонка Luna C 18,5 мкм размером 150×4,60 мм, длина волны 290 нм, объем вводимой пробы 20 мкл. Образец ГСО дигидрокверцетина (ВФС 42-2399-94) был предоставлен ООО «Биотехнология-07», г. Нальчик.

Пробоподготовка: около 0,37 г порошка растертых таблеток (точная навеска) помещали в коническую колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 8 мл ацетонитрила, интенсивно встряхивали в течение 5-7 мин и центрифугировали при 8000 об/мин в течение 5 мин.

0,05 мл надосадочной жидкости переносили в коническую колбу вместимостью 15 мл, прибавляли 4,95 мл смеси ацетонитрил — 2,0 % муравьиная кислота (35:65 об. %), перемешивали, центрифугировали при 8000 об/мин в течение 5 мин и использовали для ввода в хроматограф.

Далее 0,02 мл полученного раствора вводили в жидкостной хроматограф с градиентным насосом и хроматографировали в следующих условиях:

Колонка	150 мм x 4,6 мм
Сорбент	Luna C-18, 5 мкм
Детектор	УФ

Аналитическая длина волны 290 нм

Подвижная фаза: А – ацетонитрил, Б – кислота муравьиная 2,0%

Условия градиента:

Время, мин	А, об %	Б, об %
0	35	65
0 – 4,0	35	65
4,0 – 10,0	70	30
Скорость потока подвижной фазы		1 мл/мин.
Продолжительность пропускания подвижной фазы		10
Температура колонки		20 °С

В этих же условиях параллельно проводят хроматографирование раствора ГСО дигидрокверцетина. Объем вводимой пробы 0,02 мл.

Для количественного определения аскорбиновой кислоты в таблетках «Витадиквер» использовали йодатометрический метод, рекомендованный Государственной фармакопеей РФ XII изд.(ОФС 42-0114-09) [1].

Результаты и их обсуждение. Хроматограммы раствора ГСО дигидрокверцетина и извлечения из таблеток «Витадиквер» приведены на рис. 1 и 2.

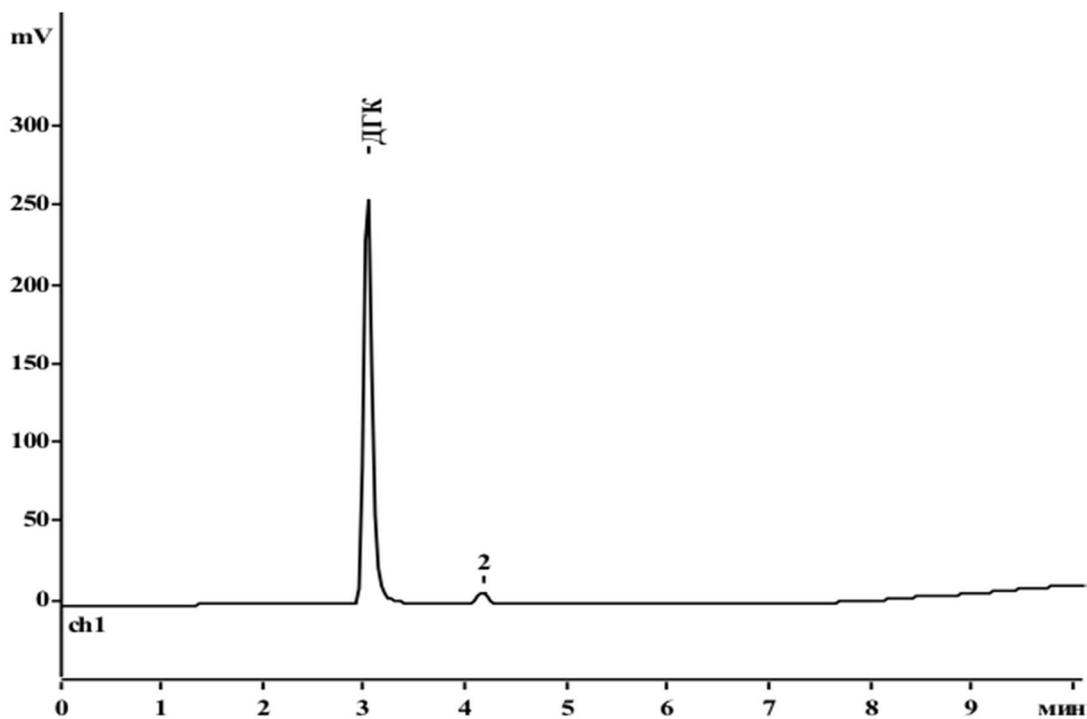


Рис. 1. Хроматограмма раствора ГСО дигидрокверцетина

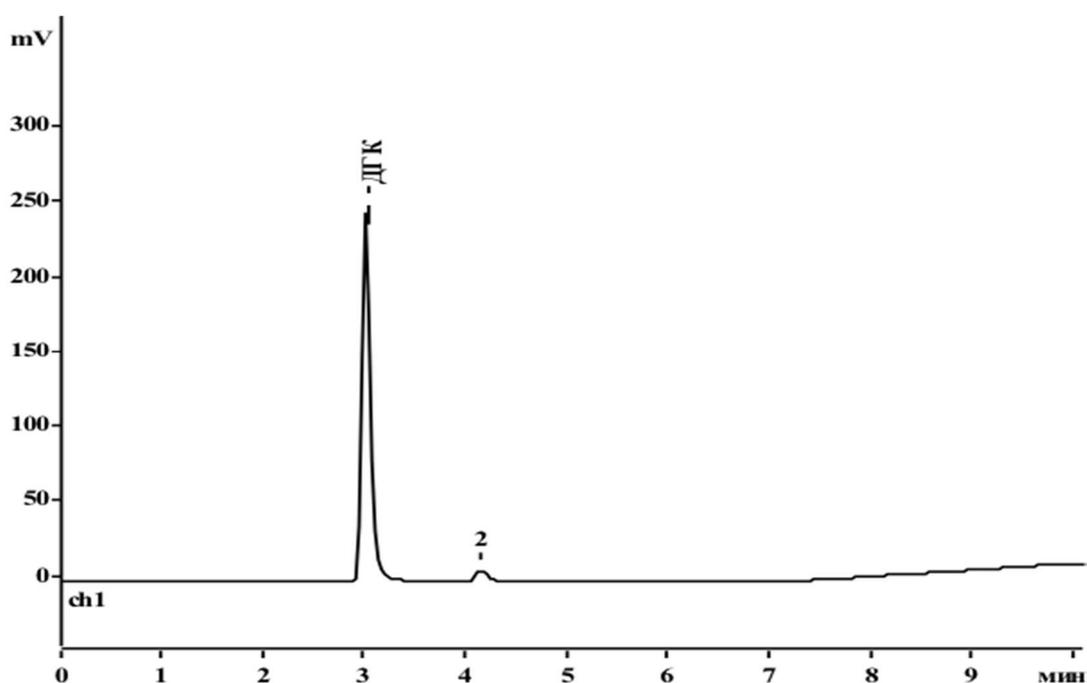


Рис. 2. Хроматограмма извлечения из таблеток Витадиквер

В этих же условиях для установления влияния сопутствующих и вспомогательных компонентов лекарственной формы проводили определение извлечения из таблеток аналогичного состава, не содержащих дигидрохверцетин. Результаты приведены на рисунке 3.

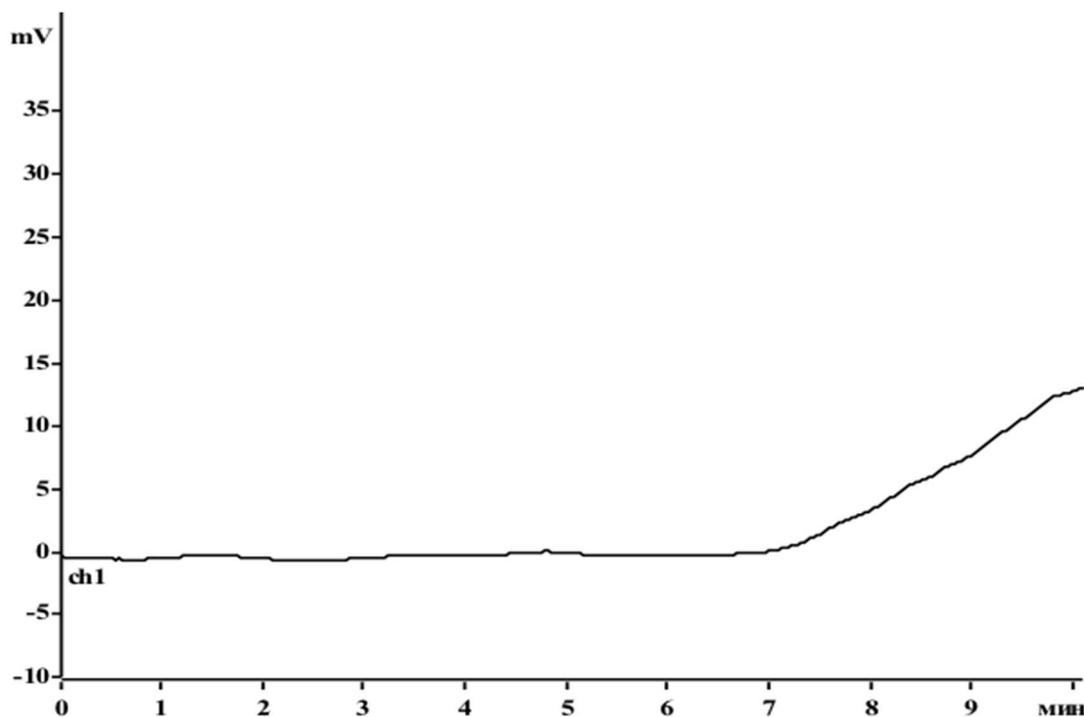


Рис. 3. Хроматограмма извлечения из таблеток, не содержащих дигидрохверцетин

Из полученных данных следует, что на хроматограмме извлечения из таблеток, аналогичных по составу таблеткам «Витадиквер», но не содержащих дигидрохверцетин, отсутствуют пики, совпадающие по времени миграции с пиком дигидрохверцетина. Данный факт свидетельствует об отсутствии влияния сопутствующих и вспомогательных компонентов лекарственной формы на количественное определение дигидрохверцетина в таблетках «Витадиквер».

Для расчета содержания дигидрохверцетина в таблетках «Витадиквер» измеряли площади пиков дигидрохверцетина на хроматограммах испытуемого раствора таблеток Витадиквер и ГСО дигидрохверцетина.

Содержание дигидрохверцетина, считая на среднюю массу одной таблетки, в граммах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot 0,05 \cdot 8 \cdot 5 \cdot P_{\text{ср}}}{S_0 \cdot a \cdot 0,05 \cdot 8 \cdot 5} = \frac{S \cdot a_0 \cdot P_{\text{ср}}}{S_0 \cdot a}, \text{ где}$$

S – площадь пика дигидрохверцетина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика на хроматограмме ГСО дигидрохверцетина;

a – навеска препарата в граммах;

a_0 – навеска ГСО дигидрохверцетина в граммах;

P_{cp} – средняя масса таблетки в граммах.

Согласно рецептуре, содержание дигидрохверцетина в таблетке, считая на среднюю массу таблетки, должно быть от 0,0185 г до 0,0215 г.

Результаты определения содержания дигидрохверцетина в пяти сериях таблеток Витадиквер приведены в таблице 1.

Таблица 1

**Результаты определения содержания дигидрохверцетина в пяти сериях таблеток
Витадиквер**

№ серии	Средняя масса таблеток, г	Содержание дигидрохверцетина (г), считая на среднюю массу таблетки*, $\pm SD$
1	0,361	0,0189 \pm 0,00037
2	0,378	0,0201 \pm 0,00040
3	0,388	0,0210 \pm 0,00042
4	0,390	0,0198 \pm 0,00039
5	0,363	0,0193 \pm 0,00038

*** Примечание:** Среднее значение из двух инъекций

Для определения кислоты аскорбиновой в таблетках «Витадиквер» были составлены 9 модельных смесей с отклонениями в ее содержании от заданного по рецептуре значения $\pm 20\%$. Результаты определения представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Результаты определения кислоты аскорбиновой в модельных смесях таблеток
«Витадиквер»**

№ п/п	Кислота аскорбиновая		
	Взято, г	Найдено, г	Найдено, %
1	0,0404	0,0397	98,27
2	0,0393	0,0395	100,51
3	0,0415	0,0407	98,07

4	0,0518	0,0509	98,26
5	0,0497	0,0501	100,80
6	0,0509	0,0507	99,61
7	0,0617	0,0612	99,19
8	0,0625	0,0615	98,40
9	0,0607	0,0611	100,66
Валидационные характеристики методики			
Линейность	r = 0,9982		
Прецизионность	SD = 1,30 RSD(%) = 1,31		
Правильность	t _{выч.} = 1,60 < t _P , f = 2,36		
Точность	R(%) = 98,07 – 100,80		

В результате определений установлено, что сопутствующие компоненты не мешают определению аскорбиновой кислоты указанным методом. Методика специфична, обладает достаточной точностью и может быть использована для объективного контроля содержания аскорбиновой кислоты в разработанных таблетках.

Выводы:

1. Разработаны методики определения количественного содержания дигидрохверцетина и кислоты аскорбиновой в ородисперсных таблетках «Витадиквер».
2. Установлено, что сопутствующие компоненты не мешают определению действующих веществ при совместном присутствии, разработанные методики отвечают всем требованиям валидации.

Список литературы

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. – 12-е изд. – Ч. 2. – М.: Науч. центр экспертизы средств мед. применения, 2010.
2. Ковалевская, Е.Г. Использование метода анализа иерархий для определения оптимального состава ородисперсных таблеток [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. - № 6. – Режим доступа: <http://www.science->

education.ru/113-11109 .

3. Количественное определение дигидрокверцетина методом ВЭЖХ / Воскобойникова И.В. [и др] // Фармация. – 1992. - № 6. – С. 74-75.
4. Тюкавкина, Н.А. ВЭЖХ как метод стандартизации нового фитопрепарата "Диквертин" / Н.А. Тюкавкина, И.А. Руленко, Ю.А. Колесник // Материалы Российской Национ. конф. "Формирование приоритетов лекарственной политики". – М., 1995. – С. 185-186..
5. Шевченко, А.М. Технологические особенности разработки состава и способов производства ородисперсных лекарственных форм/ А.М. Шевченко, Е.Г. Ковалевская // Разработка и регистрация лекарственных средств (науч.-произв. журнал). – 2014. - №1– С. 30-34.

Рецензенты:

Степанова Э.Ф., д.фарм.н., профессор кафедры технологии лекарств Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Пятигорск.

Лазарян Д.С., д.фарм.н., заведующий кафедрой фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Пятигорск.