

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕГЛУМИНА АКРИДОНАЦЕТАТА В КОРРИГИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

Лукша Е.А.¹, Корнеева И.Н.¹, Савченко И.А.¹, Погодин И.С.¹, Иванова Е.В.¹, Володина Т.А.¹, Оздоев М.-Б.М.¹

¹ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12), e-mail: irina0458@yandex.ru

Предложены методики определения подлинности и доброкачественности циклоферона в составе лекарственного сиропа, которые в дальнейшем могут использоваться при стандартизации лекарственной формы по основному действующему веществу – меглумина акридиноацетату. Определение подлинности и количественного содержания меглумина акридонацетата в составе сиропа проводили методом спектрофотометрии. Разработанная методика количественного определения меглумина акридонацетата была валидирована по таким параметрам, как линейность, правильность и прецизионность. Установлено, что предложенный спектрофотометрический метод определения меглумина акридонацетата в лекарственной форме является воспроизводимым, точным и линейным, что характеризует его надежность в выбранных условиях. Показана возможность включения предлагаемых методик в нормативную документацию, регламентирующую качество корригированной лекарственной формы - сиропа, содержащего основное действующее вещество - субстанцию циклоферона.

Ключевые слова: меглумина акридонацетат, циклоферон, лекарственная форма, сироп, спектрофотометрическое определение, подлинность, количественное содержание.

THE DETERMINATION OF MEGLUMINE AKRIDONATSETATA IN THE CORRECTED DOSAGE FORMS

Luksha E.A.¹, Korneeva I.N.¹, Savchenko I.A.¹, Pogodin I.S.¹, Ivanova E.V.¹, Volodina T.A.¹, Ozdoev M.-B.M.¹

¹Omsk State Medical University Russian Ministry of Health, Omsk, Russia (644099, Omsk, Lenin str., 12), e-mail: irina0458@yandex.ru

The techniques of determining the authenticity and purity of the drug in the composition cycloferon syrup, which can later be used in the standardization of dosage form of the main active ingredient - acridinoacetat meglumine. Determining the authenticity and quantitative content in the composition of meglumine acridonacetat syrup was carried out by spectrophotometry. The developed method of quantifying meglumine acridonacetat has been validated by parameters such as linearity, accuracy and precision. We found that the proposed spectrophotometric determination meglumine acridonacetat in the dosage form is reproducible, accurate and linear, what characterizes reliability under selected conditions. We showed the possibility of inclusion of the suggested methods in the regulatory documents regulating the quality of the corrected dosage form - syrup containing the main active substance - substance cycloferon.

Keywords: meglumine acridonacetat, cycloferon, dosage form, syrup, spectrophotometric determination, authenticity, quantitative content.

Создание оригинальных отечественных препаратов так называемого полного цикла производства - от субстанции до лекарственной формы, является актуальной и приоритетной задачей российской фармации в современных условиях. Особое внимание следует уделять расширению номенклатуры детских лекарственных средств, обладающих интерферон-индуцирующей активностью. Одним из представителей данной группы препаратов является Циклоферон, который широко применяется как средство неспецифической профилактики острых респираторных заболеваний и гриппа у детей во время сезонного подъема заболеваемости [2; 4].

С целью устранения негативных факторов при приеме таблетированной формы и повышения комплаентности к приему лекарства у детей, сотрудниками фармацевтического факультета ОмГМУ была разработана скорректированная лекарственная форма – сироп, содержащий в качестве действующего вещества субстанцию циклоферона [3].

На следующем этапе необходимо провести исследование по нормированию показателей подлинности, чистоты и количественного содержания циклоферона в составе лекарственного сиропа.

Целью данной статьи является представление результатов исследования по разработке валидированных методик определения подлинности и доброкачественности циклоферона в составе лекарственного сиропа.

Материалы и методы исследования

Определение подлинности состава лекарственной формы проводили спектрофотометрически на приборе UNICO 2802S (UNICO, США). Оптическую плотность измеряли в интервале длин волн от 200 до 500 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения использовали 0,1 М раствор натрия гидроксида.

Для определения подлинности циклоферона был приготовлен раствор А: 0,028 г препарата в 100 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и проведены разведения от 0,0056 до 0,00028%.

При разработке методики количественного определения меглумина акридоната в сиропе руководствовались методиками его количественного определения в пересчете на акридонуксусную кислоту, приведенными в нормативных документах [6-8].

Методика. Около 4,0 г препарата (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 0,1 М растворе натрия гидроксида, доводят тем же растворителем до метки, перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл и доводят объем раствора до метки 0,1 М раствором натрия гидроксида. Измеряют оптическую плотность раствора в максимуме поглощения при 409 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. Одновременно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (PCO) акридонуксусной кислоты. Раствор сравнения - 0,1 М раствор натрия гидроксида.

Приготовление раствора PCO. Около 0,05 г (точная навеска) акридонуксусной кислоты помещают в мерную колбу на 50 мл и доводят объем до метки 0,1 М раствором натрия гидроксида. 1 мл полученного раствора переносят в колбу вместимостью 50 мл и доводят объем до метки 0,1 М раствором натрия гидроксида.

Содержание акридонуксусной кислоты (X) в мг в 1 мл препарата вычисляют по формуле (1), а содержание акридонуксусной кислоты (X) в г в 100 г препарата вычисляют по формуле (2):

$$X = \frac{2,5 \times A_x \times a_0 \times \rho \times 1000}{a_x \times A_0} \quad (1),$$

$$X = \frac{2,5 \times A_x \times a_0 \times 100}{a_x \times A_0} \quad (2),$$

где A_x – значение оптической плотности испытуемого раствора,
 A_0 – значение оптической плотности раствора акридонуксусной кислоты,
 a_x – точная навеска препарата, взятая для испытания в граммах,
 a_0 – точная навеска акридонуксусной кислоты в граммах,
 ρ – плотность сиропа (1,34 г/мл),
 2,5 – разведение испытуемого препарата.

Результаты и их обсуждение

В таблице 1 приведены результаты спектрофотометрического определения подлинности циклоферона в лекарственной форме с учетом проведенных разведений.

Таблица 1

Зависимость значений оптической плотности растворов лекарственной формы от разведения

Разведения	Концентрация растворов, %	Максимумы (длина волны - значение оптической плотности)	
		референтные пики	нереферентные пики
0,028 г в 100 мл (раствор А)	0,02800	-	-
5 мл раствора А в 25 мл	0,00560	392 нм – 1,0589 409 нм – 1,0488	-
4 мл раствора А в 25 мл	0,00448	392 нм – 0,7844 409 нм – 0,7795	251 нм – 2,5202 253 нм – 2,5157
3 мл раствора А в 25 мл	0,00336	392 нм – 0,6068 409 нм – 0,6024	251 нм – 2,4492 253 нм – 2,4557
2 мл раствора А в 25 мл	0,00224	392 нм – 0,3866 409 нм – 0,3846	257 нм – 2,1903
1 мл раствора А в 25 мл	0,00112	392 нм – 0,1876 409 нм – 0,1875	257 нм – 1,2730
0,5 мл раствора А в 25 мл	0,00056	391 нм – 0,1382 408 нм – 0,1342	257 нм – 0,7765
0,25 мл раствора А в 25 мл	0,00028	391 нм – 0,0793 408 нм – 0,0758	257 нм – 0,3472

На рис. 1 приведены спектры в УФ-видимой области растворов лекарственной формы.

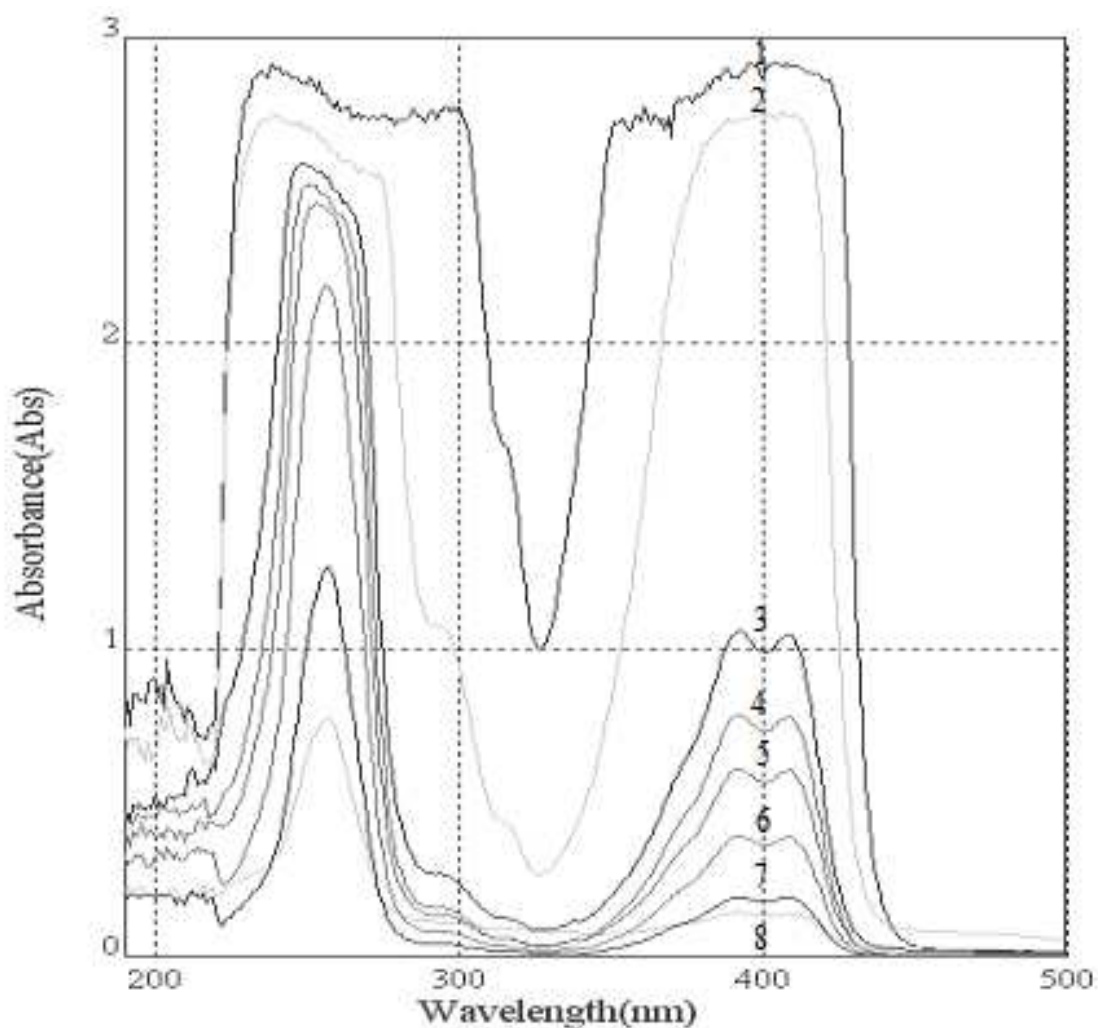


Рис. 1. Электронные спектры поглощения растворов меглумина акридоацетата: 1 - 0,028% раствор; 2 - 0,0056% раствор; 3 - 0,00448% раствор; 4 - 0,00336% раствор; 5 - 0,00224% раствор; 6 - 0,00112% раствор; 7 - 0,00056% раствор; 8 - 0,00028% раствор

На основании результатов определения подлинности были выявлены максимумы поглощения циклоферона в сиропе в области от 200 до 500 нм, при этом значения длин волн максимумов нерезерентных пиков не постоянны, в связи с чем было предложено проводить количественное определение на длине волны максимума 409 нм.

Важнейшим критерием оценки аналитической методики служит доказательство ее валидности, включающей взаимосвязанную систему характеристик – линейность, прецизионность (воспроизводимость) и точность [1; 5]. В связи с чем предложенная методика количественного определения меглумина акридоацетата была валидирована по указанным показателям.

Линейность и аналитическая область методики была подтверждена анализом 7 проб разных концентраций в диапазоне от 70 до 130% от концентрации, принятой за 100%. Для обоснования линейной зависимости предлагаемой методики строили градуировочный график зависимости оптической плотности растворов от концентрации, рассчитывали

уравнение регрессии и коэффициент корреляции. Графическая зависимость проведенных исследований отражена на рис. 2. По оси абсцисс (X) – концентрация, г/мл; по оси ординат (Y) – оптическая плотность.

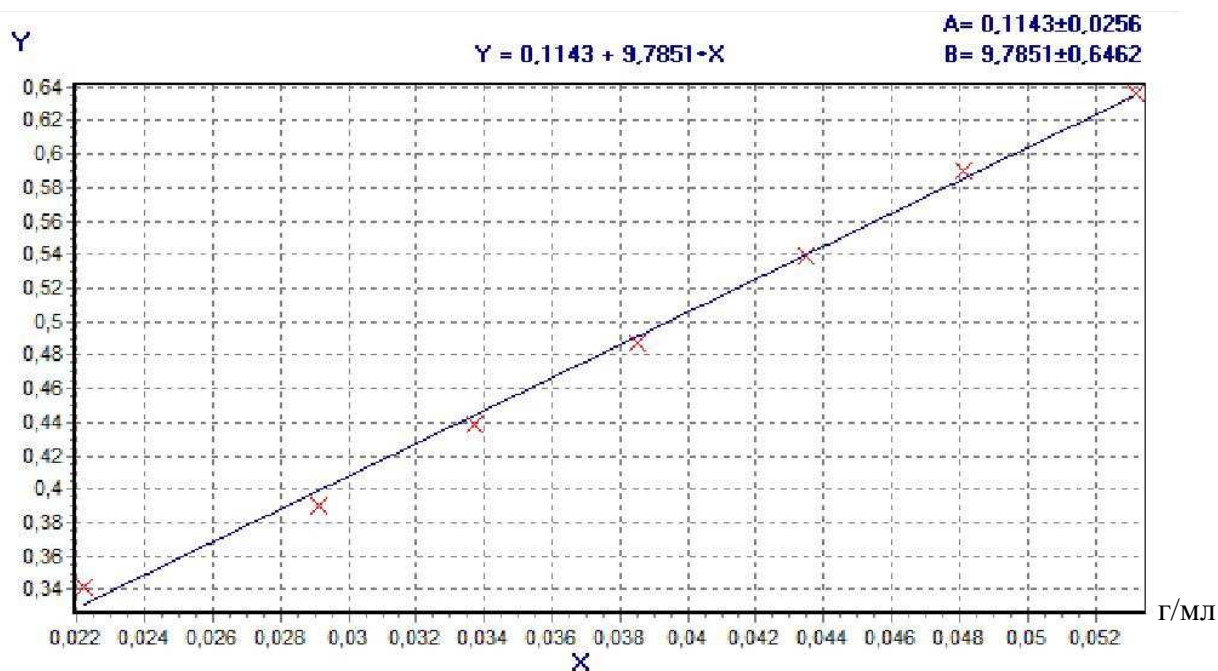


Рис. 2. Градуировочный график зависимости оптической плотности от содержания меглумина акридоацетата в лекарственной форме

Установлено, что в заданной области концентраций меглумина акридоацетата в лекарственной форме график имеет линейный характер и описывается уравнением $Y=9,7851 \cdot X+0,1143$. Коэффициент корреляции (r) равен 0,998, что позволяет использовать предложенную методику для количественного определения меглумина акридоацетата в сиропе в данном диапазоне концентраций.

Для установления *прецизионности (воспроизводимости)* проводили 6 параллельных определений, затем вычисляли величину стандартного отклонения (SD) и относительного стандартного отклонения (RSD). Результаты определения воспроизводимости методики количественного определения меглумина акридоацетата в исследуемом сиропе приведены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты определения воспроизводимости методики количественного определения меглумина акридоацетата в сиропе

Навеска сиропа, г	Оптическая плотность	Найдено циклоферона, г/100 г сиропа	Метрологические характеристики (P=0,95)
3,9751	0,3419	2,2201	$\bar{X}=2,2284$ SD=0,0089
3,9850	0,3435	2,2211	

3,9945	0,3468	2,2273	$\Delta x=0,0093$ $RSD=0,40\%$
4,0031	0,3480	2,2407	
3,9980	0,3465	2,2268	
4,0005	0,3469	2,2347	

Согласно полученным данным величина относительного стандартного отклонения в предложенной методике составляет менее 5%, что характеризует надежность анализа в выбранных условиях [1].

Определение *правильности* проводили на трех уровнях концентраций анализируемого вещества (80, 100, 120%). Оценка проводилась путем сравнения полученного результата с ожидаемым значением. В результате получены 9 значений открываемости (R), для которых вычисляли величину стандартного отклонения (SD) и относительного стандартного отклонения (RSD). Данные, полученные при изучении правильности спектрофотометрической методики определения меглумина акридоната в сиропе, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Метрологические характеристики установления правильности спектрофотометрической методики определения меглумина акридоната в сиропе

Уровень	Навеска сиропа, г	Меглумина акридоната в сиропе, г	Найдено меглумина акридоната в сиропе, г	R, %	Метрологические характеристики (P=0,95)
1	3,0889	0,0695	0,0682	98,13	$R=98,73\%$ $SD=0,4359$ $\Delta x=0,34$ $RSD=0,44\%$
1	3,1289	0,0704	0,0697	99,01	
1	3,1067	0,0699	0,0689	98,57	
2	3,8889	0,0875	0,0863	98,67	
2	3,8844	0,0874	0,0868	99,31	
2	3,8399	0,0864	0,0852	98,61	
3	4,6711	0,1051	0,1045	99,43	
3	4,6622	0,1049	0,1033	98,47	
3	4,4578	0,1003	0,0986	98,35	

Результаты определения правильности методики показали, что теоретические и экспериментальные значения количественного содержания меглумина акридоната в сиропе практически полностью совпадают. Величина относительного стандартного отклонения не превышает 5%, а открываемость составляет 98,73%, что характеризует правильность методики как удовлетворительную и согласуется с требованиями нормативной документации [1; 5].

Заключение

На основании проведенных исследований были предложены спектрофотометрические методики определения подлинности и количественного содержания меглумина акридоната в составе лекарственной формы. Установлено, что методика

количественного определения меглумина акридоната в пересчете на акридонуксусную кислоту является точной, линейной и воспроизводимой. Полученные результаты могут быть рекомендованы для установления норм качества сиропа и разработки проекта фармакопейной статьи на лекарственную форму.

Список литературы

1. ГОСТ Р ИСО 5725-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. В 6 ч. – Введ. 23.04.02. – М. : Госстандарт России; Изд-во стандартов, 2002.
2. Лысенко И.М., Федоришко Н.Н., Поплавский И.В. Индукторы интерферона в профилактике, комплексном лечении и реабилитации острых респираторных инфекций у детей // Материалы международной научно-практической конференции, посвящённой 20-летию ОАО «Белагроздравница» филиала «Санаторий «Радон» (13 ноября 2013 г., г. Гродно). – С. 218-228.
3. Оздоев М.-Б.М., Иванова Е.В., Володина Т.А. Разработка состава пероральной лекарственной формы меглумина акридоната // Вестник НОМУС. Сборник материалов Научной сессии 2014 [Электронный ресурс]. - ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», 2014. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
4. Регистр лекарственных средств (РЛС) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru> (дата обращения: 04.05.2015).
5. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / под ред. Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева, А.В. Бурдейна, М.А. Гетьмана, А.А. Малина. – М.: Фармацевтическая промышленность, 2007. – 58 с.
6. ФСП 42-0320-1700-06. Циклоферон, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 125 мг/мл. Изменение № 2. – Введ. 2010. – 05.03. – ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия, 2010. – 10 с.
7. ФСП 42-1702-07. Циклоферон, линимент 5%. - Введ. 2008. – 14.03. – СПб. : ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», 2008. – 10 с.
8. ФСП 42-03201701-06. Циклоферон, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 150 мг. Изменение № 1. – Введ. 2010. – 05.03. – ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия, 2010. – 10 с.

Рецензенты:

Гришин А.В., д.фарм.н., профессор, ректор АНО ДПО «Сибирская фармацевтическая академия», г. Омск;

Ливзан М.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск;