

А. А. ФЕДОТОВА, А. Г. ЯЛКАЕВ, В. А. КАТАЕВ, Р. А. ХАЛИКОВ, Ф. Х. КИЛЬДИЯРОВ

ПОКАЗАТЕЛЬ «РАСТВОРЕНИЕ» В ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛ

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Пушкина, 96/98, Уфа, Россия, 450008.

АННОТАЦИЯ

Цель. Разработка условий проведения теста «Растворение» для таблеток 11-дезоксимизопростола.

Материалы и методы. Испытания осуществляли на приборе типа «Лопастная мешалка». Температура среды растворения 37 ± 0.5 градусов, скорость перемешивания 50 оборотов/мин, время отбора проб – 45 мин, объем среды растворения – 500 мл. Методика количественного определения ДМП в растворе – ВЭЖХ с УФ-детекцией, обращенно-фазная хроматография. Хроматограф «Shimadzu Prominence LC-20» (Япония) с матричным фотодиодным детектором SPD-20, колонка Discovery C18 (5 мкм; 150 мм x 4,6 мм), подвижная фаза: вода-ацетонитрил (50:50), изократическое элюирование, детекция при длине волны 195 нм.

Результаты. Все испытанные серии отвечают требованиям ГФ по показателю «Растворение».

Заключение. Разработана методика выполнения теста «Растворение» для таблеток 11-дезоксимизопростола.

Ключевые слова: таблетки, ДМП, 11-дезоксимизопростол, тест «Растворение», высокоэффективная жидкостная хроматография, ацетонитрил

Для цитирования: Федотова А.А., Ялкаев А.Г., Катаев В.А., Халиков Р.А., Кильдияров Ф.Х. Показатель «Растворение» в оценке качества таблеток, содержащих 11-дезоксимизопростол. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 129-132. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-129-132.

For citation: Fedotova A.A., Yalkaev A.G., Kataev V.A., Khalikov R.A., Kildiyarov F.Kh. Dissolution test in quality assessment of tablets containing 11-deoxymisoprostol. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2018; 25(1): 129-132. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-129-132

A. A. FEDOTOVA, A. G. YALKAEV, V. A. KATAEV, R. A. KHALIKOV, F. KH. KILDIYAROV

DISSOLUTION TEST IN QUALITY ASSESSMENT OF TABLETS CONTAINING 11-DEOXYMISOPROSTOL

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University",
Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Pushkin str., 96/98, Ufa, Russia, 450008.

ABSTRACT

Aim. Development of the dissolution test method of 11-deoxymisoprostol tablets.

Materials and methods. The research was carried out on a "paddle apparatus". The media dissolution temperature is 37 ± 0.5 degrees, the stirring rate is 50 rpm, the sampling time is 45 minutes, the dissolution media volume is 500 ml. The method of quantitative determination of 11-deoxymisoprostol in sample solution – HPLC with UV-detection, reverse phase chromatography. Chromatograph "Shimadzu Prominence LC-20" (Japan) with a matrix photodiode detector SPD-20, column Discovery C18 (5 μ m; 150 mm x 4.6 mm), mobile phase: water-acetonitrile (50:50), isocratic elution, detection at a wavelength of 195 nm.

Results. All tested tablet samples meet the requirements of the State Pharmacopoeia in terms of "Dissolution test".

Conclusion. A dissolution test method of 11-deoxymisoprostol tablets has been developed.

Keywords: pills, 11-deoxymisoprostol, dissolution test, high-performance liquid chromatography, acetonitrile

Введение

Для твердых дозированных лекарственных форм одним из важных критериев оценки качества является их биологическая доступность. Её можно охарактеризовать как сумму двух показате-

лей: 1) способность к растворению твердой лекарственной формы в средах ЖКТ с высвобождением действующего вещества, 2) проницаемость лекарственного вещества через ряд биологических мембран клеток с последующим проникновением

в системный кровоток в количестве, достаточном для проявления терапевтического эффекта [1]. Определение биологической доступности можно провести двумя способами: 1) методами «in vitro», в т. ч. с помощью теста «Растворение», 2) биологическими методами «in vivo». Первый дает приближенные, но тем не менее верные результаты, соответствующие результатам при определении «in vivo». По сравнению с тестом «Растворение» биологические методы определения биодоступности могут выполняться не во всех фармацевтических лабораториях и требуют больше времени на анализ. Оценка биологической доступности таблеток, гранул, капсул проводится в соответствии с ГФ XIII, ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных препаратов». Испытание по показателю «Растворение» предназначено для определения количества действующего вещества, которое в условиях, указанных в фармакопейной статье или нормативной документации, за определенный промежуток времени должно высвободиться в среду растворения из лекарственной формы.

Статья посвящена разработке теста «Растворение» для таблеток 11-дезоксимизопростола (ДМП). ДМП представляет собой синтетический аналог простагландина E₁, обладающий утеротоническим действием [2]. При разработке таблеток на основе ДМП использовали экспериментальную субстанцию ДМП, синтезированную в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов ИОХ УНЦ РАН (Уфа).

Цель исследования: разработка условий проведения теста «Растворение» для таблеток ДМП.

Материалы и методы

В качестве объектов исследования использовали: стандарт ДМП, синтезированный в УФИХ РАН, таблетки ДМП по 0,2 г. Для приготовления подвижной фазы использовали ацетонитрил марки supergradient производства Sigma-Aldrich, воду подготавливали в соответствии с ФС.2.2.0020.15 «Вода очищенная».

Тест «Растворение» проводили согласно ГФ XIII издания на приборе «PJ-3 Tablet Four-usage Tester» (Китай). Аликвоту раствора после фильтрования упаривали на вакуумно-ротаторном испарителе «IP-1 ЛТ Labtech» (Китай). Анализ перешедшего в раствор ДМП осуществляли на хроматографе фирмы «Shimadzu» марки «Prominence LC-20» (Япония), снабженном матричным фотодиодным детектором SPD-20. Результаты исследований обработаны статистически в программе Microsoft Excel с использованием t-критерия Стьюдента в соответствии с требованиями ГФ XIII, ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента».

Результаты и обсуждение

Объектом настоящего исследования является

ся таблетированная лекарственная форма ДМП. Субстанция синтезирована в ИОХ РАН (Уфа) [3], лекарственная форма разрабатывается в БГМУ (Уфа). Это – 2-дезметоксикарбонил-2-этоксикарбонил-11-дезоксимизопропростол, производное простагландина E₁. ДМП – вязкая прозрачная маслянистая жидкость желтоватого цвета без запаха, практически нерастворимая в воде, хорошо растворимая в спирте этиловом 95%, хлороформе.

Исследуемые таблетки получены влажным гранулированием [4], имеют среднюю массу 0,2 г и содержат 200 мкг ДМП. Вспомогательные вещества: ГПМЦ, МКЦ, натрия гликолят, аэросил, магния стеарат. Рабочий стандартный образец (PCO) готовили из образца ДМП, синтезированного в ИОХ РАН. Срок годности таблеток – 2 года [5]. Растворимость изучена на 2 сериях таблеток ДМП.

При разработке методики определения растворения исследуемой лекарственной формы за основу была взята стандартная методика, описанная в ГФ XIII издания ОФС «Растворение». Лекарственная форма по скорости высвобождения действующих веществ относится к 1 группе (таблетки). Испытания осуществляли на приборе типа «Лопастная мешалка». Температура среды растворения 37±0.5 градусов, скорость перемешивания 50 оборотов/мин. Время отбора проб – 45 мин. Объем среды растворения – 500 мл. В качестве среды растворения выбрана вода, но вследствие того, что ДМП практически не растворим в воде, для увеличения сигнала при детекции концентрировали определяемое вещество путем отгонки растворителя при пониженном давлении и последующем растворением в меньшем объеме подвижной фазы.

Методика количественного определения ДМП в растворе – ВЭЖХ с УФ-детекцией [6]. Выбран обращено-фазный вариант хроматографии в изократическом режиме. В качестве элюента была использована смесь ацетонитрил-вода (50:50), детекция при длине волны 195 нм.

Испытания проводились на 6 объединенных образцах из 10 таблеток. В сосуд для проведения испытания помещают 10 таблеток. Через 45 мин отбирают 50 мл раствора, фильтруют через фильтр (PTFE) с диаметром пор 45 мкм, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

20,0 мл полученного фильтрата отгоняют при пониженном давлении и температуре не выше 35°C досуха. Перемешивают с 10 мл подвижной фазы, смывая сухой остаток со стенок колбы в течение 15 минут, и фильтруют через фильтр с диаметром пор 45 мкм, отбрасывая первые 5 мл фильтрата.

Количественное определение высвободившегося ДМП проводят методом ВЭЖХ с УФ-детекцией на приборе Shimadzu Prominence LC-20. По 20 мкл испытуемого раствора и раствора В PCO ДМП последовательно хроматографируют на жидкостном хроматографе высокого давления с детекто-

ром по УФ поглощению, получая не менее 3 хроматограмм для каждого раствора.

Количество ДМП, перешедшего в раствор из таблетки, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 500 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 50 \cdot 20 \cdot 0,2 \cdot n \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 0,4}{S_0 \cdot n}$$

где S_1 – площадь пика ДМП на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика ДМП на хроматограмме раствора В РСО;

a_0 – навеска РСО ДМП в миллиграммах;

P – содержание ДМП в РСО в процентах;

n – количество таблеток, взятых для анализа;

0,2 – номинальное содержание действующего вещества в миллиграммах в таблетке.

В раствор через 45 мин должно перейти не менее 75% (Q) ДМП.

Условия хроматографирования:

- колонка Discovery C18 (5мкм; 150 мм x 4,6 мм) и защитный картридж Phenomenex (3 мкм, 4мм x 3,0 мм), заполненные сорбентом с октадецилсилильными группами. Должен выполняться тест «Проверка пригодности хроматографической системы». Время удерживания ДМП – около 15 мин. Изократическое элюирование.

- подвижная фаза: смесь вода-ацетонитрил (50:50);

- скорость потока подвижной фазы – 1,5 мл/мин;

- детектирование при длине волны – 195 нм;

- температура колонки – $35 \pm 0,1^\circ\text{C}$.

Приготовление РСО ДМП.

Около 25 мг (точная навеска) ДМП помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл ацетонитрила, растворяют перемешиванием, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (раствор А). 1мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем 75% раствором ацетонитрила до метки (раствор Б). 10 мл раствора Б помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем 75% раствором ацетонитрила до метки и перемешивают (раствор В). Концентрация раствора В РСО ДМП равна 8 мкг/мл.

Срок годности раствора А при температуре не выше 5°C 2 суток.

На рисунках 1 и 2 представлены хроматограммы раствора РСО и испытуемого раствора.

Количество ДМП (Q), которое должно высвободиться в среду растворения за нормируемое время, выраженное в процентах от заявленного содержания ДМП по требованиям ГФ XIII – не менее 75%.

При испытании методики на серийных образцах таблеток ДМП были получены результаты, представленные в таблице:

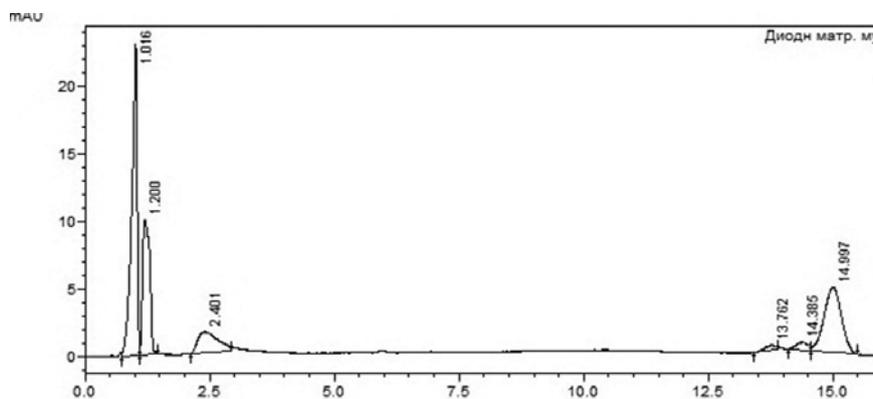


Рис. 1. Хроматограмма раствора рабочего стандартного образца ДМП.

Fig. 1. Chromatogram of the work standard solution of 11-deoxymisoprostol.

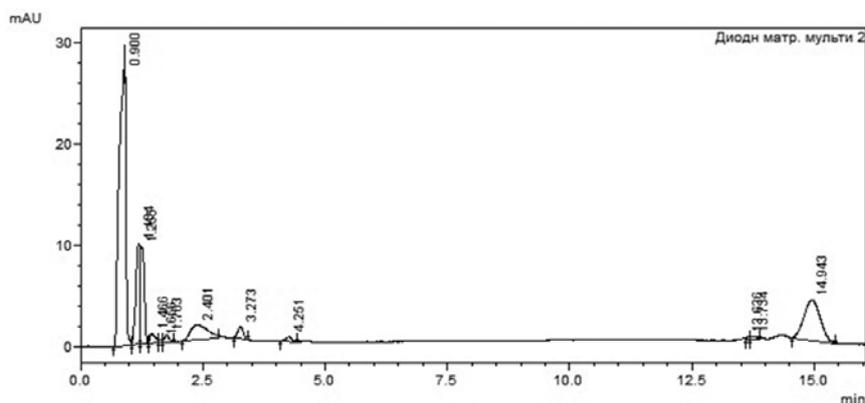


Рис. 2. Хроматограмма испытуемого раствора таблеток ДМП.

Fig. 2. Chromatogram of the test solution of 11-deoxymisoprostol pills.

Результаты испытания по показателю «Растворение» для таблеток 11-дезоксимизопростола

Dissolution test results for 11-deoxymisoprostol pills

№ серии	Степень высвобождения X, %	Среднее, степень высвобождения X _{ср} , %
3	86,16	86,24
	86,25	
	87,14	
	85,59	
	85,87	
	86,42	
5	87,34	87,94
	88,73	
	87,56	
	89,11	
	86,65	
	88,27	

Установлено, что все испытываемые серии отвечают требованиям ГФ по показателю «Растворение»: среднее количество действующего вещества, высвободившегося в раствор, должно быть не менее Q +10% от заявленного содержания действующего вещества в таблетке.

Заключение

Таким образом, разработаны условия проведения теста «Растворение» для таблеток ДМП. Разработанная методика позволяет достоверно определить высвобождение ДМП из разработанных таблеток и соответствует требованиям ОФС «Растворение».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Смехова И.Е., Перова Ю.М., Кондратьева И.А. и др. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2013; 2: 50-61.
- [Smekhova I.E., Perova Ju.M., Kondratieva I.A., Rodygina A.N., Turetskova N.N. Dissolution Studies and Modern Ways to Equivalence Evaluation of Drug Products. *Drug Development & Registration*. 2013; 2: 50-61. (In Russ., English abstract)].
- Габдрахманова С.Ф., Сапожникова Т.А., Басченко Н.Ж. и др. Влияние аналога мизопростола – 11-дезоксимизопростола на сократительную активность матки крыс и его abortивные свойства. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010; 73 (3): 18-20. [Gabdrakhmanova S.F., Sapozhnikova T.A., Baschenko N. Zh., Zarudii F.S., Ivanova N.A. Effect of 11-deoxy-16-hydroxy-16-methylprostaglandin on the contractile activity of the rat uterus and its abortive properties. *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2010; 73 (3): 18-20. (In Russ., English abstract)].
- Иванова Н.А., Шайнурова А.М., Мифтахов М.С. Простаноиды. LXIX. Синтез этилового эфира (±)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландин Е₁. *Химико-фармацевтический журнал*. 1998; 32(6): 39-40. [Ivanova N.A.,

Shainurova A.M., Miftakhov M.S. Prostanoids. Part LXIX. Synthesis of (±)-11,15-dideoxy-16-methyl-16-hydroxyprostaglandin E₁ ethyl ester. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1998; 32(6): 325-326].

5. Ялкаев А.Г., Кильдияров Ф.Х., Катаев В.А. и др. Экспериментальное исследование комбинаций вспомогательных веществ в технологии твердой дозированной лекарственной формы 11-дезоксимизопростола. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016; 11(5): 102-105. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/eksperimentalnoe-issledovanie-kombinatsiy-vspomogatelnyh-veschestv-v-tehnologii-tverdoy-dozirovannoy-lekarstvennoy-formy-11>. [Yalkaev A.G., Kildiyarov F.Kh., Kataev V.A., Fedotova A.A., Ayupova G.V. A pilot study of combinations of excipients in the technology of solid dosage form of 11-deoxymisoprostol. *Bashkortostan Medical Journal*. 2016; 11(5): 102-105. (In Russ., English abstract). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/eksperimentalnoe-issledovanie-kombinatsiy-vspomogatelnyh-veschestv-v-tehnologii-tverdoy-dozirovannoy-lekarstvennoy-formy-11>].

6. Ялкаев А.Г., Кильдияров Ф.Х., Катаев В.А. и др. Исследование стабильности таблеток 11-дезоксимизопростола. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2017; 3: 109-112. DOI: 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-109-112. [Yalkaev A.G., Kildiyarov F.Kh., Kataev V.A., Khalikov R.A., Fedotova A.A. 11-desoxymisoprostol tablets: investigation of tablet stability. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2017; 3: 109-112. (In Russ., English abstract). DOI: 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-109-112].

7. Ялкаев А.Г., Кильдияров Ф.Х., Катаев В.А. и др. Разработка и валидация методики количественного определения таблеток 11-дезоксимизопростола. *Медицинский альманах*. 2017; 3: 198-202. DOI: 10.21145/2499-9954-2017-3-198-202. [Yalkaev A.G., Kildiyarov F.Kh., Karayev V.A., Khalikov R.A., Fedotova A.A. Development and validation of quantitative determination of 11-desoxymisoprostol pills. *Medical almanac*. 2017; 3: 198-202. (In Russ., English abstract). DOI: 10.21145/2499-9954-2017-3-198-202].

Поступила / Received 27.12.2017

Принята в печать / Accepted 02.02.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Ялкаев Александр Георгиевич; e-mail: alexander-platz@mail.ru;

Россия, 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 96/98.

Corresponding author: Aleksandr G. Ialkaev; e-mail: alexander-platz@mail.ru; 96/98, Pushkina str., Ufa, Russia, 450008.