

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации  
и выдачи патента: 2006.12.29

(21) Номер заявки: 200600147

(22) Дата подачи: 2005.12.16

(51) Int. Cl. G01N 21/17 (2006.01)  
G01N 1/38 (2006.01)  
A61K 31/195 (2006.01)

(54) СМЕСЬ ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА "ГЛИЦИН  
ТАБЛЕТКИ ПОДЪЯЗЫЧНЫЕ 0,1 г" И СПОСОБ ЕЕ ПРИГОТОВЛЕНИЯ

(43) 2006.12.29

(96) 2005000089 (RU) 2005.12.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
НЕКОММЕРЧЕСКОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
"НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ ЦИТОХИМИИ И  
МОЛЕКУЛЯРНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ"  
(RU)

(72) Изобретатель:

Комиссарова Ирина Алексеевна,  
Солдатенкова Татьяна Дмитриевна,  
Гудкова Юлия Васильевна, Кондрашова  
Татьяна Тихоновна, Бурбенская Наталья  
Михайловна (RU)

(56) реферат STN Internation: база данных CA:  
Kontoyannis C.G. Quantitative determination of  
CaCO<sub>3</sub> and glycine in antacid tablets by Laser  
Raman Spectroscopy. J. Pharm. Biomed. Anal.  
1995 Jan; 13 (1): 73-6 [on line] AN:122:142723  
[найдено 25.05.2006]

THE INTERNATIONAL PHARMACO-  
POEIA World Health Organization, Geneva 2003  
v. 5, p.p. 18-27, 245, 330-341

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ  
СССР, Десятое издание, М., "Медицина" 1968,  
с. 667-669

SU-A-371734

SU-A-1361477

GB-A-1485340

реферат Entrez PubMed: Refaat IH.  
High-performance liquid chromatographic  
determination of alpha-amino acids in  
pharmaceutical dosage forms using aqueous  
mobile phase containing copper (II) ions.  
Boll. Chim. Farm. 2002. Jan-Feb; 141 (1): 57-  
62 [on-line] PMID: 12064059 [найдено  
26.05.2006]

Чернобровкин М.Г. и др.  
Определение аминокислот в препарате  
"Элгации" Фармация (Россия). 2004 № 5,  
с. 18-20

реферат Entrez PubMed: Swanepoel E.  
et al.: Fluorimetric method of analysis for D-  
Norpseudoephedrine hydrochloride, glycine  
and L-glutamic acid by reversed-phase high-  
performance liquid chromatography J.  
Chromatogr A. 1996 Apr 5; 729 (1-2): 287-91  
[on line] PMID: 9004951 [найдено  
26.05.2006]

РЛС-2003: статья "Глицин" ([on line]  
EAN: 4601687000015 [найдено 25.05.2006]

реферат STN Internation: база данных  
CA: Fukami J. et al.: Evaluation of rapidly  
disintegrating tablets containing glycine and  
carboxymethylcellulose. Int. J. Pharm. 2006  
Mar 9; 310 (1-2):101-9 [on line] AN:  
122:142723 [найдено 25.05.2006]

(57) Изобретение относится к химико-фармацевтической отрасли промышленности, а конкретно к смеси для контроля качества лекарственного средства «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» и способу ее приготовления. Способ включает получение смеси для проведения анализа растворением 2,5 г растертых в порошок таблеток в 250 мл воды очищенной и измерение светопропускания на спектрофотометре при длине волны 700±2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно воды очищенной. Растворение 2,5 г растертых в порошок таблеток в 250 мл воды осуществляют в течение 20 мин при 37°C в приборе для определения растворения с лопастью мешалкой при скорости ее вращения 150 об./мин. После растворения смесь выдерживают в течение 10 мин, а затем отбирают 4 мл для определения светопропускания. Смесь для контроля качества препарата включает в соотношении 100:1 воду и растертый порошок таблеток, содержащих в одной таблетке 0,101 г микрокапсул неагломерированных кристаллов аминокислотной кислоты, покрытых полимерной пленкой метилцеллюлозы водорастворимой марки МЦ-100, и 0,001 г стеарата магния. Коэффициент светопропускания смеси в сравнении с водой очищенной лежит в диапазоне от 50 до 70% на длине волны 700±2 нм для 4 мл смеси при толщине слоя 10 мм.

007615

B1

B1

007615

Изобретение относится к химико-фармацевтической отрасли промышленности, а конкретно к смеси для контроля качества лекарственного средства «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» и способу ее приготовления.

Лекарственный препарат «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» производится на основе аминокислотной кислоты, содержащейся во всех клетках организма. Аминокислотная кислота - это метаболит широкого спектра действия. Препарат активизирует процессы торможения в центральной нервной системе, обладает стресс-протекторным и антистрессорным эффектом, способствует повышению умственной работоспособности.

Для производства лекарственного препарата (таблетки 0,102 г±7,5%) используются микрокапсулы в виде покрытых оболочкой из метилцеллюлозы водорастворимой марки МЦ-100 неагломерированных кристаллов аминокислотной кислоты и магний стеариновокислый.

Фармакопейная статья ФС 42-3491-98 предусматривает ряд испытаний для проверки качества лекарственного препарата «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» стресспротекторного, антистрессорного, ноотропного и нейропротекторного действия, для однократного приема или курсового лечения, в форме таблетки для подъязычного применения, содержащей аминокислотную кислоту 0,100 г, метилцеллюлозу водорастворимую марки МЦ-100 0,001 г и магния стеарат 0,001 г, с массой 0,102 г±7,5%, с временем распадаемости не менее 10 мин и не более 30 мин.

Проверяются подлинность, средняя масса, время распадаемости, наличие посторонних примесей, микробиологическая чистота, количественное содержание аминокислотной кислоты.

Известно, что для проверки подлинности 0,05 г порошка растертых таблеток растворяют в 50 мл воды в течение 2 мин. К 10 мл полученного раствора прибавляют 0,2 мл раствора нингидрина в ацетоне и нагревают до появления синевато-фиолетового окрашивания.

Пятно на хроматограмме препарата, полученное при испытании на посторонние примеси, должно быть на одном уровне с пятном стандартного образца вещества-свидетеля.

Количественное определение аминокислоты проводится титрованием.

Лекарственный препарат «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г», как и иные твердые лекарственные формы, выпускаемый на разных предприятиях, при равных дозах лекарственного средства (фармакологически активного вещества) и одинаковом содержании и идентичности вспомогательных компонентов, может существенно различаться по фармакологическому действию (терапевтическому эффекту).

Эти различия обусловлены технологическими факторами: способами измельчения, увлажнения, режимами микрокапсулирования, температурой сушки, параметрами прессования, которые как в совокупности, так и отдельно могут способствовать появлению полиморфных модификаций лекарственного вещества.

В частности, прессование оказывает существенное влияние на изменение удельной поверхности и размера частиц за счет упругой и пластической деформации, частичного разрушения прессуемого материала и, главное, возникновения фазовых контактов.

Существенным фактором, способным повысить или уменьшить активность действующего вещества и лекарственной формы, являются вспомогательные ингредиенты.

Это обусловлено тем, что вспомогательные вещества обладают своими определенными физико-химическими свойствами, которые в различных условиях могут по-разному проявляться. На этапах технологического процесса получения твердых лекарственных форм между исходными компонентами возникают физико-химические взаимодействия, способные изменить активность лекарственного вещества и придать новые функции вспомогательным компонентам. Подобное явление меняет представление об индифферентности вспомогательных веществ и требует коррективы в подходах к контролю качества лекарственных средств, заключающейся не только в определении содержания лекарственного вещества, времени распадаемости и растворения, но и в оценке физико-химического взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ, в том числе в водной среде и биологических жидкостях. От взаимодействия компонентов твердой лекарственной формы зависят не только скорость высвобождения активного вещества, но и степень выраженности фармакологического эффекта (Тенцова А.И., Ажгихин И.С., «Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств (Введение в биофармацию)», М., Медицина, 1974, стр. 107-122).

В соответствии с этим бесконтрольно не может меняться не только доза лекарственного вещества, но и количественный и качественный состав вспомогательных компонентов. Для контроля изменений качественного или количественного состава вспомогательных веществ и технологии производства должны существовать и разрабатываться простые и доступные методы исследования, позволяющие при сертификации продукции обнаруживать наличие нарушений как производственных, так и фармацевтических факторов.

Предусмотренные фармакопейной статьей ФС 42-3491-98 средства и методы контроля качества лекарственного средства «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» не дают возможности проверить, соответствует ли качественный и количественный состав вспомогательных веществ установленному, соблюдается ли технология получения препарата, предусматривающая использование микрокапсул в виде фракции активного компонента и смазывающего компонента - магния стеариновокислого. Соответственно, невозможно гарантировать, что выпускаемое лекарственное средство обеспечивает необходимый терапевтический эффект, поскольку даже значительные отклонения состава и технологии приготовления лекарственного препарата «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» не обнаруживаются известными и предусмотренными фармакопейной статьей ФС 42-3491-98 методами контроля.

Задача, на решение которой направлена настоящая группа изобретений, заключается в создании средства контроля качества, в том числе контроля за соблюдением состава лекарственного препарата «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» стресспротекторного, антистрессорного, ноотропного и нейропротекторного действия, препарата, используемого в форме таблеток сублингвальных по 0,1 г, содержащих глицин микрокапсулированный - неагломерированные кристаллы аминокислоты, покрытые полимерной пленкой метилцеллюлозы водорастворимой марки МЦ-100, и магний стеарат.

Ставится задача оценки подлинности всего состава препарата (что обычно достигается при качественном и количественном определении каждого компонента), т.е. задача количественной проверки качественного состава таблетки: с учетом характера взаимодействия лекарственного вещества и вспомогательных компонентов в водной среде. Новое средство контроля качества должно дополнять уже применяющиеся известные методы контроля качества препарата «Глицин таблетки подъязычные 0,1», которые в совокупности с новым средством должны дать возможность убедиться в необходимом качестве лекарственного препарата, обеспечивающем его максимальную терапевтическую эффективность.

Очевидно, что средства проведения контроля должны быть простыми и предусматривать использование доступного оборудования.

Поставленные задачи решаются тем, что смесь для контроля качества лекарственного средства «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» стресспротекторного, антистрессорного, ноотропного и нейропротекторного действия для однократного приема или курсового лечения, в форме таблеток, содержащих глицин микрокапсулированный - неагломерированные кристаллы аминокислоты, покрытые полимерной пленкой метилцеллюлозы водорастворимой марки МЦ-100, и магния стеарат, с временем распадаемости не менее 10 мин и не более 20 мин, прочностью на раздавливание не менее 10 Н и не более 30 Н, включает в соотношении 100:1 воду и растертый порошок таблеток, содержащий  $0,98\% \pm 7,5\%$  аминокислоты,  $0,01\% \pm 7,5\%$  метилцеллюлозы водорастворимой марки МЦ-100 и  $0,01\% \pm 7,5\%$  стеарата магния. Коэффициент светопропускания 4 мл смеси при толщине слоя 10 мм и длине волны  $700 \pm 2$  нм в сравнении с водой очищенной лежит в диапазоне от 50 до 70%.

Способ приготовления смеси включает растворение 2,5 г растертых в порошок таблеток в 250 мл воды очищенной в течение 20 мин при  $37^\circ\text{C}$  в приборе для определения растворения при скорости вращения лопастной мешалки 150 об/мин. Далее смесь выдерживают в течение 10 мин, отбирают 4 мл и измеряют светопропускания на спектрофотометре при длине волны  $700 \pm 2$  нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно воды очищенной.

Контроль качества препарата «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» для каждой серии производится в лабораториях отделов контроля качества на предприятиях, производящих лекарственные средства, и в испытательных лабораториях центров по сертификации.

Вначале приготавливают смесь растворением 2,5 г растертых в порошок таблеток в 250 мл воды очищенной. Растворение осуществляют в течение 20 мин при  $37^\circ\text{C}$  в приборе для определения растворения типа «лопастная мешалка» «Эрвека» при скорости вращения мешалки 150 об/мин.

Далее смесь выдерживают в течение 10 мин.

Отбирают 4 мл смеси и измеряют светопропускания на спектрофотометре при длине волны  $700 \pm 2$  нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно воды очищенной.

Величина светопропускания в диапазоне значений 50-70% соответствует препарату «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» надлежащего качества, обладающему необходимым терапевтическим эффектом и содержащему аминокислоту 0,100 г, метилцеллюлозу водорастворимой марки МЦ-100 0,001 г, магний стеариновокислый 0,001 г.

На этапе проверки подлинности также проводится качественный анализ активного ингредиента препарата - аминокислоты.

Для этого отбирают 1 мл полученной первоначально смеси до ее выдержки, к которому прибавляют 9 мл воды очищенной и 0,2 мл раствора нингидрина в ацетоне (0,85 г нингидрина в 50 мл ацетона). Состав нагревают до появления синевато-фиолетового окрашивания.

Пятно на хроматограмме, соответствующее аминокислоте, полученное при испытании препарата на посторонние примеси, должно быть на одном уровне с пятном стандартного образца глицина.

Другие этапы контроля проводятся по стандартным методикам. Проверяется время распадаемости таблеток, которое должно соответствовать диапазону 10-20 мин. Проверяется прочность таблеток на раздавливание.

Подтверждение взаимосвязи определенного качественного состава препарата «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» и величины светопропускания иллюстрируется в таблице, отражающей результаты анализов, проведенных в соответствии с представленными ниже примерами.

Пример 1.

2,5 г таблеток препарата «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» растворяли в 250 мл воды в течение 20 мин при температуре  $37^\circ\text{C}$  в приборе для определения растворения типа «лопастной мешалки» «Эрвека». Скорость вращения мешалки 150 об/мин.

Таблетки с элементами мраморности имели время распадаемости в пределах 10-20 мин, прочность в пределах 10-30 Н. Таблетки содержали  $0,1 \pm 7,5\%$  аминокислоты,  $0,001 \pm 7,5\%$  водорастворимой метилцеллюлозы марки МЦ-100 и  $0,001 \pm 7,5\%$  магния стеариновокислого в одной таблетке.

После полного растворения таблеток в течение 20 мин смесь выдерживали в течение 10 мин, после чего обирали 4 мл и в кювете с толщиной слоя 10 мм фотометрировали на спектрофотометре против растворителя (вода очищенная) при длине волны  $700 \pm 2$  нм.

Коэффициент пропускания составил 65%.

Пример 2.

2,5 г растертых в порошок таблеток препарата «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» растворяли в 250 мл воды в течение 20 мин при температуре  $37^\circ\text{C}$  в приборе для определения растворения типа «лопастная мешалка» «Эрвека». Скорость вращения мешалки- 150 об/мин.

После растворения таблеток в течение 20 мин смесь выдерживали в течение 10 мин, после чего обирали 4 мл и в кювете с толщиной слоя 10 мм фотометрировали на спектрофотометре против растворителя (вода очищенная) при длине волны  $700 \pm 2$  нм.

Коэффициент пропускания составил 63%.

Пример 3.

1,25 г растертых в порошок таблеток препарата «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» аналогично примеру 2 растворяли и проводили спектрофотометрическое исследование.

Коэффициент пропускания составил 79%.

Пример 4.

5 г растертых в порошок таблеток препарата «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» аналогично примеру 2 растворяли и проводили спектрофотометрическое исследование.

Коэффициент пропускания составил 37%.

Пример 5.

2,5 г растертых в порошок таблеток, содержащих в одной таблетке 0,099 г аминокусусной кислоты, 0,002 г метилцеллюлозы и 0,001 г магния стеариновокислого, растворяли и проводили спектрофотометрическое исследование аналогично примеру 2.

Коэффициент пропускания составил 79%.

№ примера	Качественный состав	Количественный состав, % $\pm 7,5\%$	Коэффициент светопропускания %
1	аминокусусная кислота водорастворимая метилцеллюлоза марки МЦ-100 магний стеариновокислый вода	0,98 0,01 0,01 остальное	65 (60 $\pm$ 16,6)
2	аминокусусная кислота водорастворимая метилцеллюлоза марки МЦ-100 магний стеариновокислый вода	0,98 0,01 0,01 остальное	63 (60 $\pm$ 16,6)
3	аминокусусная кислота водорастворимая метилцеллюлоза марки МЦ-100 магний стеариновокислый вода	0,49 0,005 0,005 остальное	79 (75 $\pm$ 5)
4	аминокусусная кислота водорастворимая метилцеллюлоза марки МЦ-100 магний стеариновокислый вода	1,96 0,02 0,02 остальное	37 (36 $\pm$ 10)
5	аминокусусная кислота водорастворимая метилцеллюлоза марки МЦ-100 магний стеариновокислый вода	0,97 0,02 0,01 остальное	78 (75 $\pm$ 5)
6	аминокусусная кислота карбоксиметилцеллюлоза магний стеариновокислый вода	0,98 0,01 0,01 остальное	80 (80 $\pm$ 6)
7	аминокусусная кислота метилцеллюлоза водорастворимая марки МЦ-100 кальций стеариновокислый вода	0,98 0,01 0,01 остальное	45

Пример 6.

2,5 г растертых в порошок таблеток, содержащих в одной таблетке 0,1 г аминокусусной кислоты, 0,001 г карбоксиметилцеллюлозы и 0,001 г магния стеариновокислого, растворяли и проводили спектрофотометрическое исследование аналогично примеру 2.

Коэффициент пропускания составил 75-85%.

Пример 7.

2,5 г растертых в порошок таблеток, содержащих в одной таблетке 0,1 г аминокусусной кислоты, 0,001 г метилцеллюлозы водорастворимой марки МЦ-100 и 0,001 г кальция стеариновокислого, растворяли и проводили спектрофотометрическое исследование аналогично примеру 2.

Коэффициент пропускания составил 45%.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Смесь для контроля качества лекарственного средства «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» стресспротекторного, антистрессорного, ноотропного и нейропротекторного действия для однократного приема или курсового лечения, содержащего глицин микрокапсулированный 0,101 г - неагломерированные кристаллы аминокусусной кислоты, покрытые полимерной пленкой метилцеллюлозы водорастворимой марки МЦ-100, и магния стеарат 0,001 г, с временем распадаемости не менее 10 мин и не более 20 мин и прочностью не менее 10 Н и не более 30 Н, включающая в соотношении 100:1 воду и растертый порошок таблеток «Глицина таблетки подъязычные 0,1 г», при этом коэффициент светопропускания 4 мл смеси при толщине слоя 10 мм и длине волны  $700 \pm 2$  нм в сравнении с водой очищенной лежит в диапазоне от 50 до 70%.

2. Способ приготовления смеси для контроля качества лекарственного средства «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» стресспротекторного, антистрессорного, ноотропного и нейропротекторного действия для однократного или курсового лечения, содержащего глицин микрокапсулированный - неагломерированные кристаллы аминокусусной кислоты, покрытые полимерной пленкой метилцеллюлозы водорастворимой марки МЦ-100, и магния стеарат, с временем распадаемости не менее 10 мин и не более 20 мин, прочностью не менее 10 Н и не более 30 Н, включает растворение 2,5 г растертых в порошок таблеток в 250 мл воды очищенной в течение 20 мин при  $37^\circ\text{C}$  в приборе для определения растворения при скорости вращения лопастной мешалки 150 об/мин, выдержку полученной смеси в течение 10 мин, отбор 4 мл смеси и измерение светопропускания на спектрофотометре при длине волны  $700 \pm 2$  нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно воды очищенной.

