



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91467 (13) C2
(51) МПК (2009)
G01N 21/17
G01N 1/38
G01N 33/15
A61K 31/197 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СУМІШ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ АВТЕНТИЧНОСТІ ПРИ КОНТРОЛІ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ "ГЛІЦИН ТАБЛЕТКИ ПІД'ЯЗИЧНІ 0,1 Г", СПОСІБ ЙОГО ПРИГОТУВАННЯ ТА СПОСІБ ОЦІНЮВАННЯ АВТЕНТИЧНОСТІ ПРИ КОНТРОЛІ ЯКОСТІ ЗАЗНАЧЕНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1

(21) а200908212
(22) 06.03.2008
(24) 26.07.2010
(86) PCT/RU2008/000130, 06.03.2008
(31) 200700597
(32) 07.03.2007
(33) EA
(46) 26.07.2010, Бюл.№ 14, 2010 р.
(72) КОМИССАРОВА ІРИНА АЛЕКСЄЄВНА, RU, СОЛДАТЕНКОВА ТАТЬЯНА ДМІТРІЄВНА, RU, ГУДКОВА ЮЛІЯ ВАСІЛЬЄВНА, RU, КОНДРАШОВА ТАТЬЯНА ТІХОНОВНА, RU, БУРБЕНСКАЯ НАТАЛІЯ МІХАЙЛОВНА, RU
(73) НСКОММЕРЧЕСКОЄ УЧРЕЖДЕНІЄ "НАУЧНО-ІССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЦИТОХИМИИ І МОЛЕКУЛЯРНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ", RU
(56) EA 007615 B1, 29.12.2006
RU 2 012 869 C1, 15.05.1994
SU 1 361 477 A1, 23.12.1987
Государственная фармакопея СССР, Министерство здравоохранения СССР, 11 изд., М., Медицина, 1987, вып. 1, с. 34-39
(57) 1. Суміш для визначення автентичності при контролі якості лікарського засобу "Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г", метаболічного засобу, стрессопротекторної, антистрессорної, ноотропної й нейропротекторної дії для однократного прийому й курсового лікування, що містить амінооцтову кислоту 0,1 г й водорозчинну метилцелюлозу марки МЦ-100 - 0,001 г у формі мікрокапсул неагломерованих кристалів, покритих полімерною плівкою метилцелюлози водорозчинної марки МЦ-100, або гранул, і магнію стеарат 0,001 г, із часом розпаду таблетки не менше 10 хв і не більше 20 хв та міцністю не менше 10 Н і не більше 30 Н, що включає у співвідношенні 100:0,5 50 % етиловий спирт й розтерті у порошок таблетки "Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г", при цьому величина світлопропускання 4 мл суміші при товщині шару 10 мм і довжині хвилі 700±2 нм у порівнянні з 50 % етиловим спиртом лежить у діапазоні від 90 до 100 %.

2

2. Спосіб готування суміші для визначення автентичності при контролі якості лікарського засобу "Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г", метаболічного засобу, стрессопротекторної, антистрессорної, ноотропної й нейропротекторної дії для однократного прийому або курсового лікування, що містить амінооцтову кислоту 0,1 г і водорозчинну метилцелюлозу марки МЦ-100 - 0,001 г у формі мікрокапсул - неагломерованих кристалів, покритих полімерною плівкою метилцелюлози водорозчинної марки МЦ-100, або гранул, і магнію стеарат 0,001 г, із часом розпаду таблетки не менше 10 хв і не більше 20 хв та міцністю не менше 10 Н і не більше 30 Н, включає розчинення 1,25 г розтертих у порошок таблеток у 250 мл 50 % етилового спирту протягом 20 хв при 40 °С у приладі для визначення розчинення при швидкості обертання лопатевої мішалки 200 об/хв, витримування отриманої суміші протягом 10 хв при кімнатній температурі, відбирання 4 мл суміші й вимірювання величини світлопропускання на спектрофотометрі при довжині хвилі 700±2 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм відносно 50 % етилового спирту.

3. Спосіб визначення автентичності при контролі якості лікарського засобу "Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г", метаболічного засобу, стрессопротекторної, антистрессорної, ноотропної й нейропротекторної дії для однократного прийому й курсового лікування, що містить амінооцтову кислоту 0,1 г, водорозчинну метилцелюлозу марки МЦ-100 - 0,001 г у формі мікрокапсул неагломерованих кристалів, покритих полімерною плівкою метилцелюлози водорозчинної марки МЦ-100, або гранул, і магнію стеарат 0,001 г, із часом розпаду таблетки не менше 10 хв і не більше 20 хв та міцністю не менше 10 Н і не більше 30 Н, що включає готування водно-спиртової суміші розчиненням 1,25 г розтертих у порошок таблеток у 250 мл 50 % етилового спирту протягом 20 хв при 40 °С у приладі для визначення розчинення при швидкості обертання лопатевої мішалки 200 об/хв, витримування отриманої суміші протягом 10 хв при кімнатній темпе-

(19) UA (11) 91467 (13) C2

ратурі, відбирання 4 мл суміші й вимірювання величини світлопропускання на спектрофотометрі при довжині хвилі 700 ± 2 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм відносно 50 % етилового спирту, готування водної суміші розчиненням 2,5 г розтертих у порошок таблеток у 250 мл води очищеної, протягом 20 хв при 37°C у приладі для визначення розчинення при швидкості обертання лопатевої мішалки 150 об/хв, витримання приготовленої суміші

Галузь застосування

Винахід стосується хіміко-фармацевтичної галузі промисловості, а конкретно суміші для визначення автентичності при контролі якості лікарського засобу «Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г», способу його приготування та способу оцінювання автентичності при контролі якості зазначеного лікарського засобу.

Передумови створення винаходу

Лікарський засіб «Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г» (далі препарат Гліцин) активує процеси гальмування у центральній нервовій системі, виявляє властивість α_1 адреналітика, має стресопротекторну, антистресорну, ноотропну та нейропротекторну дію.

Для виробництва лікарського засобу «Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г» використовуються мікрокапсули у вигляді покритих оболонкою з метилцелюлози водорозчинної марки МЦ-100 неагломерованих кристалів амінооцтової кислоти й магнію стеарат.

Досвід багаторічного використання препарату Гліцин виявив, що максимальну ефективність має таблетка із часом розпаду від 10 до 20 хвилин, міцністю 10 - 30 Н, яка містить 0,101 г гліцину мікрокапсулованого та 0,001 г магнію стеарат. Розчинення лікарської форми зі вказаним складом та фізико-хімічними властивостями супроводжується утворенням виняткових структур, які й обумовлюють максимальну терапевтичну дію. У свою чергу, характер та ступінь структурування при використанні певних методичних заходів дозволяє у водному середовищі кількісно оцінити якісний склад таблетки (ЕА В1 № 7615, МПК 8 G01N21/17, 2006).

При виробництві препарату Гліцин з урахуванням складу та низького вмісту допоміжних речовин найбільші складнощі виникають із дотриманням інтервалу часу розпаду, оскільки амінооцтова кислота добре розчиняється у воді. Ці складнощі легко подолати при дотриманні складу маси для таблетування, у якій гліцин присутній як особлива структура інгредієнта - у формі мікрокапсул (неагломерованих кристалів амінооцтової кислоти, покритих оболонкою - плівкою водорозчинної метилцелюлози марки МЦ-100), а сама таблетка як «речовина» являє собою особливу структуру композиції, отриману при умовах пресування, що максимально зберігають цілісність мікрокапсул.

Використання гліцину мікрокапсулованого та суворе дотримання певного складу маси для таблетування (RU С1 № 2171673, МПК 7 A61K9/50, 2001) дозволяє одержати таблетку з керованим часом розпаду.

протягом 10 хвилин, відбирання 4 мл суміші й вимірювання величини світлопропускання на спектрофотометрі при довжині хвилі 700 ± 2 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм щодо води очищеної, а також визначення різниці між величиною світлопропускання водно-спиртової суміші й величиною світлопропускання водної суміші з наступним порівнянням отриманого значення з діапазоном від 30 до 50 %.

Отримання високоефективної таблетки препарату «Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г» вимагає точного дотримання кількісного та якісного складу, використання певної структури інгредієнта (Гліцину мікрокапсулованого), що входить до маси для таблетування, та певної структури остаточної речовини - лікарської форми, що може бути досягнуто при високій культурі виробництва.

Враховуючи певні складнощі при виробництві препарату «Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г» (відносно часу розпаду), а також відсутність у Державних стандартах якості лікарських засобів простих, доступних методів визначення допоміжних речовин, несумлінними виробниками у комерційних цілях та для необгрунтованого здешевлення технології порушується склад препарату відносно допоміжних речовин. Досвід таких порушень показує, що в препараті знижуються й у ряді випадків зникають фармакологічні ефекти. У цьому плані варто вказати, що за 140 років після відкриття амінооцтової кислоти фармакологічні ефекти були отримані тільки при певній структурі лікарської форми й способі її застосування.

Відома суміш для визначення автентичності складу лікарського засобу «Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г», що включає в співвідношенні 100:1 воду очищену й порошок, отриманий здрібнюванням таблетки, з величиною світлопропускання 4 мл суміші при товщині шару 10 мм і довжині хвилі 700 ± 2 нм, у порівнянні з водою очищеною, в діапазоні від 50 до 70% (Фармакопейна стаття ФС 42-0159-05; ЕА В1 № 7615, МПК 8 G01N21/17, 2006).

Практичний досвід виявив, що зазначена контрольна суміш дозволяє оцінити порушення автентичності складу для речовин, розчинних та нерозчинних у воді. Велика кількість допоміжних речовин та витонченість виробників у частині порушення складу препарату вимагає для виявлення фальсифікатів додаткових методів оцінки.

Суть винаходу

Завдання, на рішення якого спрямована ця група винаходів, полягає в розроблянні суміші та способу визначення автентичності при контролі якості лікарського засобу «Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г», метаболічного засобу, стресопротекторної, антистресорної, ноотропної та нейропротекторної дії для однократного прийому й курсового лікування, що містить гліцин 0,101 г у формі мікрокапсул (неагломерованих кристалів, вкритих полімерною плівкою метилцелюлози водорозчинної марки МЦ-100) або гранул та магнію стеарат 0,001 г із часом розпаду таблетки не менше 10 хв. і не

більше 20 хв. та міцністю не менше 10 Н і не більше 30 Н.

Ставиться завдання оцінки автентичності всього складу препарату, що звичайно досягається при якісному й кількісному визначенні кожного компонента, тобто завдання кількісної перевірки (оцінки) якісного складу таблетки з урахуванням характеру взаємодії лікарського засобу й допоміжних речовин самостійно у водно-спиртовому середовищі (50% етилового спирту) та додатково у порівнянні з показниками кількісної оцінки якісного складу таблетки з урахуванням характеру взаємодії лікарського засобу й допоміжних речовин у водному середовищі.

Новий засіб контролю автентичності повинен доповнювати методи контролю якості препарату «Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г», які вже застосовуються і які в сукупності з новим методом повинні дати можливість переконатися в необхідній якості лікарського препарату, що забезпечує максимальну його терапевтичну ефективність.

Поставлені завдання вирішуються тим, що готується суміш для визначення автентичності лікарського засобу «Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г», що включає в співвідношенні 100:0,5 50% етиловий спирт й розтерті у порошок таблетки «Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г».

Суміш готується розчиненням 1,25 г розтертих у порошок таблеток у 250 мл 50% етилового спирту протягом 20 хв при 40°C у приладі для визначення розчинення при швидкості обертання лопаткової мішалки 200 об/хв. Суміш витримується протягом 10 хв. при кімнатній температурі.

Визначення автентичності при контролі якості лікарського засобу «Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г» включає готування водно-спиртової суміші з використанням 50% етилового спирту, як це описано вище. Потім здійснюється відбирання 4 мл цієї суміші й вимірювання величини світлопропускання на спектрофотометрі при довжині хвилі 700±2 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм відносно 50% етилового спирту. Готують водну суміш розчиненням 2,5 г розтертих у порошок таблеток у 250 мл води очищеної, протягом 20 хв. при 37°C у приладі для визначення розчинення при швидкості обертання лопаткової мішалки 150 об/хв., витримують приготовлену суміш протягом 10 хвилин, відбирають 4 мл суміші й вимірюють величину світлопропускання на спектрофотометрі при довжині хвилі 700±2 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм щодо води очищеної. Далі визначають різницю між величиною світлопропускання водно-спиртової суміші та величиною світлопропускання водної суміші з наступним порівнянням отриманого значення з діапазоном від 30 до 50%.

Описана суміш та технологія дозволяють ефективно перевіряти автентичність препарату «Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г», оскільки не передбачені дійсною сполукою допоміжні речовини мають розчинність або у воді, або в спирт, що відрізняється від розчинності дійсних компонентів. Допоміжні речовини, які вводяться несумлінними виробниками у сполуку для одержання необхідного часу розпаду і які мають зв'язуючий ефект і добре розчинні у воді, збільшують величину світло-

пропускання понад 70% до 90% (замість 50-70%), а додавання допоміжних речовин, які є нерозчинними у воді (типу тальку, крейди й т.ін.) і які мають різний ступінь розчинності в спирт, встановлюється завдяки дослідженню суміші на основі 50% етилового спирту з наступною оцінкою різниці величини світлопропускання для водно-спиртової та водної сумішей.

Приклади реалізації винаходу

Контроль якості препарату «Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г» для кожної серії здійснюється у лабораторіях відділів контролю якості на підприємствах, що виготовляють лікарські засоби, та в дослідних лабораторіях центрів з контролю якості.

Одночасно або послідовно готують водно-спиртову й водну суміші.

Водно-спиртову суміш готують розчиненням 1,25 г (точна навіска) розтертих у порошок таблеток в 250 мл 50% етилового спирту. Розчинення здійснюється протягом 20 хв. при 40°C у приладі для визначення розчинення «Ервека» типу «лопатка мішалка» при швидкості обертання 200 об/хв.

Суміш витримують протягом 10 хв. при кімнатній температурі, відбирають 4 мл суміші й вимірюють величину світлопропускання на спектрофотометрі при довжині хвилі 700±2 нм у кюветі товщиною шару 10 мм відносно 50% етилового спирту.

Водну суміш готують розчиненням 2,5 г розтертих у порошок таблеток у 250 мл води очищеної. Розчинення здійснюють протягом 20 хв. при 37°C у приладі для визначення розчинення типу «лопатка мішалка» «Ервека» при швидкості обертання мішалки 150 об/хв.

Суміш витримують протягом 10 хвилин при кімнатній температурі, відбирають 4 мл та вимірюють величину світлопропускання на спектрофотометрі при довжині хвилі 700±2 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм щодо води очищеної.

Величина світлопропускання водно-спиртової суміші повинна лежати в діапазоні 90-100%, а величина світлопропускання водної суміші - у діапазоні 50-70%.

Визначають різницю між величинами світлопропускання водно-спиртової суміші й водної суміші. Значення різниці у діапазоні значень від 30% до 50% відповідає препарату «Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г» належного складу та якості, що має необхідний терапевтичний ефект.

Підтвердження взаємозв'язку певного кількісного, якісного складу препарату «Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г» й величин світлопропускання ілюструються в таблиці, що відображає результати аналізів, проведених відповідно з представленими нижче прикладами.

Приклад 1.

1,25 г розтертих у порошок таблеток препарату «Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г» розчиняли в 250 мл 50% етилового спирту протягом 20 хв. при температурі 40°C у приладі визначення розчинення «Ервека» типу «лопатка мішалка». Швидкість обертання мішалки 200 об/хв.

Таблетки білого кольору з елементами мармурності мали час розпаду 10 -20 хв., міцність 10 - 30 Н. Таблетки містили 0,101 г гліцину мікрокапсуло-

ваного й магнію стеарат 0,001 г. Після розчинення протягом 20 хв. таблеток, отриманих після здрибнювання порошку, суміш витримували протягом 10 хв. при кімнатній температурі, після чого відбирали 4 мл й в кюветі з товщиною шару 10 мм визначали світлопропускання на спектрофотометрі проти розчинника (50% етиловий спирт) при довжині хвилі 700 ± 2 нм.

Величина світлопропускання 98,6%.

2,5 г розтертих у порошок таблеток (склад й фізико-хімічні властивості зазначені вище) препарату «Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г» розчиняли в 250 мл води протягом 20 хв. при температурі 37°C у приладі для визначення розчинення «Ервека» типу «лопатева мішалка». Швидкість обертання 150 об/хв.

Після розчинення порошку протягом 20 хв. суміш витримували протягом 10 хв. при кімнатній температурі, після чого відбирали 4 мл й в кюветі з товщиною 10 мм визначали світлопропускання на спектрофотометрі проти розчинника (вода очищена) при довжині хвилі 700 ± 2 нм.

Величина світлопропускання склала 63%.

Різниця між величинами світлопропускання водно-спиртової й водної сумішей становить 35,6%.

Аналогічно готувалися й досліджувалися суміші з використанням таблеток, що містять амінооцтову кислоту 0,1 г, водорозчинну метилцелюлозу марки МЦ-100 - 0,001 г - у формі гранул, та магнію стеарат 0,001 г, як речовини, що опудрює.

Результати представлені у таблиці.

Приклад 2.

1,25 г розтертих у порошок таблеток препарату, що містить амінооцтової кислоти 0,1 г, водорозчинної метилцелюлози марки МЦ-100 - 0,001 г й кальцію стеарату 0,001 г, розчиняли в 250 мл 50% етилового спирту та досліджували аналогічно Прикладу 1.

Величина світлопропускання склала 63%.

2,5 г розтертих у порошок таблеток препарату, що містять амінооцтової кислоти 0,1 г, водорозчинної метилцелюлози марки МЦ-100 - 0,001 г й кальцію стеарату 0,001 г, розчиняли в 250 мл води та проводили дослідження аналогічно Прикладу 1.

Величина світлопропускання склала 62%.

Різниця між величинами світлопропускання водно-спиртової й водної сумішей склала 1%.

Приклад 3.

1,25 г розтертих у порошок таблеток, що містять в одній таблетці 0,1 г амінооцтової кислоти, 0,001 г водорозчинної метилцелюлози марки МЦ-100, 0,0005 г магнію стеарату, 0,0005 г кальцію стеарату, розчиняли в 250 мл 50% етилового

спирту й проводили дослідження аналогічно Прикладам 1, 2.

Величина світлопропускання - 70%.

2,5 г розтертих у порошок таблеток, що містять в одній таблетці 0,1 г амінооцтової кислоти, 0,001 г водорозчинної метилцелюлози марки МЦ-100, 0,0005 г магнію стеарат й 0,0005 г кальцію стеарат розчиняли в 250 мл води й проводили дослідження аналогічно Прикладам 1, 2.

Величина світлопропускання - 62%.

Різниця між величинами світлопропускання водно-спиртової й водної сумішей - 8%.

Приклад 4.

Для одержання водно-спиртової й водної сумішей використовувалися таблетки, що містять амінооцтової кислоти 0,1 г, водорозчинної метилцелюлози марки МЦ-100 - 0,0005 г, магнію стеарату 0,0005 г.

Всі дослідження проводилися аналогічно Прикладам 1, 2.

Величина світлопропускання водно-спиртової суміші - 99%, водної - 79%, різниця - 20%.

Приклад 5.

Для одержання водно-спиртової й водної сумішей використовувалися таблетки (препарат Гліцисед-КМП серій 14.08.05, 15.09.05.), що містять амінооцтової кислоти 0,1 г та в невідомих кількостях допоміжні речовини: ойдрагіт RS-30D, віск монтано-вогліколевий, полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний, кальцію стеарат. Дослідження проводили аналогічно Прикладам 1, 2. Величина світлопропускання водно-спиртової суміші, відповідно - 74,7%, 72,7%, водної - 55%, 59,5%, різниця - 19,7%, 13,2%.

Приклад 6.

Для одержання водно-спиртової й водної сумішей використовувалися таблетки (препарат Громецин серій 05.07.06, 07.07.06) із вказівкою в інструкції складу амінооцтової кислоти 0,1 г, водорозчинної метилцелюлози марки МЦ-100 - 0,001 г і магнію стеарату 0,001 г. Дослідження проводили аналогічно Прикладам 1, 2. Величина світлопропускання водно-спиртової суміші, відповідно - 97,1%, 98,3%, водної - 76,9%, 90,1%, різниця - 20,2%, 8,2%.

Приклад 7.

Для одержання водно-спиртової й водної сумішей використовувалися таблетки (фірми ТОВ «Вічер-Фарм») із вказівкою складу амінооцтової кислоти 0,1 г, водорозчинної метилцелюлози марки МЦ-100 - 0,001 г і магнію стеарату 0,001 г, серія 03.03.04. Дослідження проводили аналогічно Прикладам 1, 2. Величина світлопропускання водно-спиртової суміші - 77,9%, водної - 38,0%, різниця - 39,9%.

Таблиця

№ пп	Кількісний та якісний склад	Величина світло пропускання у 50% етиловому спирті (1), %	Величина світло пропускання води (2), %	Різниця між величинами (1-2), %
1	- амінооцтова кислота 0,1 г, - водорозчинна метилцелюлоза марки МЦ-100 -0,001г, - магнію стеарат - 0,001 г	98,6 99,7	63,0 60,2	35,6 39,5
2	- амінооцтова кислота 0,1 г, - водорозчинна метилцелюлоза марки МЦ-100 -0,001г, - кальцію стеарат - 0,001 г	63	62	i
3	- амінооцтова кислота 0,1 г, - водорозчинна метилцелюлоза марки МЦ-100 -0,001г, - магнію стеарат - 0,0005 г, - кальцію стеарат - 0,005 г	70,6	62,5	8,1
4	- амінооцтова кислота 0,1 г, - водорозчинна метилцелюлоза марки МЦ-100 - 0,0005 г, - лактози-0,001 г, - магнію стеарат - 0,0005 г	99,2	79	20,2
5	- амінооцтова кислота 0,1 г, - ойдрагіт RS-30D, - віск монтаново гліколевий, - полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний, - кальцію стеарат	74,7 72,7	55 59,5	19,7 13,2
6	- амінооцтова кислота 0,1 г, - водорозчинна метилцелюлоза марки МЦ-100, - магнію стеарат	97,1 98,3	76,9 90,1	20,2 8,2
7	- амінооцтова кислота 0,1 г, - водорозчинна метилцелюлоза марки МЦ-100 - 0,001г, - магнію стеарат- 0,001 г	77,9	38,0	39,9