

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11)

**009336**

(13)

**B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации  
и выдачи патента: **2007.12.28**

**(51)** Int. Cl. *G01N 1/28* (2006.01)  
*G01N 21/59* (2006.01)  
*A61K 31/198* (2006.01)

**(21)** Номер заявки: **200700597**

**(22)** Дата подачи: **2007.03.07**

**(54) СМЕСЬ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ ПРИ КОНТРОЛЕ КАЧЕСТВА  
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА "ГЛИЦИН ТАБЛЕТКИ ПОДЪЯЗЫЧНЫЕ 0,1 Г",  
СПОСОБ ЕЁ ПРИГОТОВЛЕНИЯ И СПОСОБ ОЦЕНКИ ПОДЛИННОСТИ ПРИ  
КОНТРОЛЕ КАЧЕСТВА УКАЗАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

**(43)** 2007.12.28

**(56)** ФС42-0159-05

**(96)** 2007000013 (RU) 2007.03.07

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

Государственная фармакопея СССР,  
Министерство здравоохранения СССР, 11  
изд., М., Медицина, 1987, вып.1, с. 34-39  
RU-C1-2171673

В.Г. БЕЛИКОВ. Анализ лекарствен-  
ных веществ фотометрическими методами.  
Опыт работы отечественных специали-  
стов. Рос.хим.ж., 2002, т. XLVI, №4, стр.  
52-55

**(72)** Изобретатель:

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

**009336****B1**

**(57)** Изобретение относится к химико-фармацевтической отрасли промышленности, а конкретно к смеси для определения подлинности при контроле качества лекарственного средства «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г», способу её приготовления и способу оценки подлинности при контроле качества указанного лекарственного средства. Приготавливается смесь, включающая в соотношении 100:0,5 50% этиловый спирт и растертые в порошок таблетки «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г». Смесь приготавливается растворением 1,25 г растертых в порошок таблеток в 250 мл 50% этилового спирта в течение 20 мин при 40°C в приборе для определения растворения при скорости вращения лопастной мешалки 200 об/мин. Смесь выдерживается в течение 10 мин при комнатной температуре. Способ определения подлинности включает приготовление водно-спиртовой смеси с использованием 50% этилового спирта как это описано выше. Затем осуществляется отбор 4 мл этой смеси и измерение величины светопропускания на спектрофотометре при длине волны 700±2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно 50% этилового спирта. Приготавливают водную смесь растворением 2,5 г растертых в порошок таблеток в 250 мл воды очищенной, в течение 20 мин при 37°C. В отношении водной смеси проводят исследования, аналогичные исследованию водно-спиртовой смеси. Далее определяют разность между величиной светопропускания водно-спиртовой смеси и величиной светопропускания водной смеси с последующим сравнением полученного значения с диапазоном от 30 до 50%.

**B1****009336**

Изобретение относится к химико-фармацевтической отрасли промышленности, а конкретно к смеси для определения подлинности при контроле качества лекарственного средства «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г», способу её приготовления и способу оценки подлинности при контроле качества указанного лекарственного средства.

Лекарственный препарат «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» (далее препарат «Глицин») активизирует процессы торможения в центральной нервной системе, проявляет свойство  $\alpha_1$  адреналитика, обладает стресспротекторным, антистрессорным, ноотропным и нейропротекторным действием.

Для производства лекарственного препарата «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» используются микрокапсулы в виде покрытых оболочкой из метилцеллюлозы водорастворимой марки МЦ-100 неагломерированных кристаллов аминокислоты и магния стеарат.

Опыт многолетнего использования препарата «Глицин» показал, что максимальной эффективностью обладает таблетка с временем распадаемости от 10 до 20 мин, прочностью 10-30 Н, содержащая 0,101 г глицина микрокапсулированного и 0,001 г магния стеарата. Растворение лекарственной формы с указанным составом и физико-химическими свойствами сопровождается образованием особых структур, которые и обуславливают максимальное терапевтическое действие. В свою очередь, характер и степень структурирования при использовании определенных методических приемов позволяет в водной среде количественно оценить качественный состав таблетки (ЕА В1 № 7615, МПК 8 G 01N 21/17, 2006).

При производстве препарата «Глицин», с учетом состава и низкого содержания вспомогательных веществ, наибольшие сложности возникают с соблюдением интервала времени распадаемости, поскольку аминокислотная кислота хорошо растворима в воде. Эти сложности легко преодолеваются при соблюдении состава массы для таблетирования, в которой глицин присутствует как особая структура ингредиента - в форме микрокапсул (неагломерированных кристаллов аминокислоты, покрытых оболочкой - пленкой водорастворимой метилцеллюлозы марки МЦ-100), а сама таблетка как «вещество» представляет собой особую структуру композиции, полученную при условиях прессования, максимально сохраняющих целостность микрокапсул.

Использование глицина микрокапсулированного и строгое соблюдение определенного состава массы для таблетирования (RU С1 №2171673, МПК 7 А61К9/50, 2001) позволяет получить таблетку с управляемым временем распадаемости.

Получение высокоэффективной таблетки препарата «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» требует строгого соблюдения количественного и качественного состава, использования определенной структуры ингредиента (глицина микрокапсулированного), входящего в массу для таблетирования и определенной структуры окончательного вещества - лекарственной формы, что может быть достигнуто при высокой культуре производства.

Учитывая определенные сложности при производстве препарата «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» (в части времени распадаемости), отсутствие в Государственных стандартах качества лекарственных средств простых, доступных методов определения вспомогательных веществ недобросовестными производителями в коммерческих целях и для необоснованного удешевления технологии нарушается состав препарата в части вспомогательных веществ. Опыт таких нарушений показывает, что у препарата снижаются и в ряде случаев исчезают фармакологические эффекты. В этом плане следует указать, что за 140 лет после открытия аминокислоты фармакологические эффекты были получены только при определенной структуре лекарственной формы и способе ее применения.

Известна смесь для определения подлинности состава лекарственного средства «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г», включающая в соотношении 100:1 воду очищенную и порошок, полученный измельчением таблетки, с величиной светопропускания 4 мл смеси при толщине слоя 10 мм и длине волны  $700 \pm 2$  НМ в сравнении с водой, очищенной в диапазоне от 50 до 70% (Фармакопейная статья ФС 42-0159-05; ЕА В1 № 7615, МПК 8 G 01N 21/17, 2006).

Практический опыт показал, что указанная контрольная смесь позволяет оценить нарушение подлинности состава для веществ, растворимых и нерастворимых в воде. Обилие вспомогательных веществ и изощренность производителей, в части нарушения состава, требует для выявления фальсификатов дополнительных методов оценки.

Задача, на решение которой направлена настоящая группа изобретений, заключается в разработке смеси и метода определения подлинности при контроле качества лекарственного средства «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г», метаболического средства, стресспротекторного, антистрессорного, ноотропного и нейропротекторного действия для однократного приема и курсового лечения, содержащего глицин 0,101 г в форме микрокапсул (неагломерированных кристаллов, покрытых полимерной пленкой метилцеллюлозы водорастворимой марки МЦ-100) или гранул и магния стеарат 0,001 г, с временем распадаемости таблетки не менее 10 мин и не более 20 мин и прочностью не менее 10 Н и не более 30 Н.

Ставится задача оценки подлинности всего состава препарата, что обычно достигается при качественном и количественном определении каждого компонента, т.е. задача количественной проверки (оценки) качественного состава таблетки с учетом характера взаимодействия лекарственного средства и вспомогательных веществ самостоятельно в водно-спиртовой среде (50% этиловом спирте) и дополнительно в сравнении с показателями количественной оценки качественного состава таблетки с учетом характера

взаимодействия лекарственного средства и вспомогательных веществ в водной среде.

Новое средство контроля подлинности должно дополнять уже применяющиеся методы контроля качества препарата «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г», которые в совокупности с новым методом должны дать возможность убедиться в необходимом качестве лекарственного препарата, обеспечивающем максимальную его терапевтическую эффективность.

Поставленные задачи решаются тем, что готовится смесь для определения подлинности лекарственного средства «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г», включающая в соотношении 100:0,5 50% этиловый спирт и растертые в порошок таблетки «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г».

Смесь готовится растворением 1,25 г растертых в порошок таблеток в 250 мл 50% этилового спирта в течение 20 мин при 40°C в приборе для определения растворения при скорости вращения лопастной мешалки 200 об/мин. Смесь выдерживается в течение 10 мин при комнатной температуре.

Определение подлинности при контроле качества лекарственного средства «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» включает приготовление водно-спиртовой смеси с использованием 50% этилового спирта, как это описано выше. Затем осуществляется отбор 4 мл этой смеси и измерение величины светопропускания на спектрофотометре при длине волны  $700 \pm 2$  нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно 50% этилового спирта. Готовят водную смесь растворением 2,5 г растертых в порошок таблеток в 250 мл воды очищенной, в течение 20 мин при 37°C в приборе для определения растворения при скорости вращения лопастной мешалки 150 об/мин, выдержку приготовленной смеси в течение 10 минут, отбор 4 мл смеси и измерение величины светопропускания на спектрофотометре при длине волны  $700 \pm 2$  нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно воды очищенной. Далее определяют разность между величиной светопропускания водно-спиртовой смеси и величиной светопропускания водой смеси с последующим сравнением полученного значения с диапазоном от 30 до 50%.

Описанная смесь и технология позволяют эффективно проверять подлинность препарата «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г», поскольку не предусмотренные действительным составом вспомогательные вещества имеют растворимость либо в воде, либо в спирте, отличающуюся от растворимости действительных компонентов. Вводимые в состав недобросовестными производителями для получения необходимого времени распадаемости вспомогательные вещества, обладающие связующим эффектом и хорошо растворимые в воде, увеличивают величину светопропускания свыше 70 до 90% (вместо 50-70%), а добавление вспомогательных веществ, нерастворимых в воде (типа талька, мела и т.д.) и имеющих различную степень растворимости в спирте, устанавливается благодаря исследованию смеси на основе 50% этилового спирта с последующей оценкой разности величины светопропускания для водно-спиртовой и водной смеси.

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 контролю качества.

Одновременно или последовательно готовят водно-спиртовую и водную смеси.

Водно-спиртовую смесь готовят растворением 1,25 г (точная навеска) растертых в порошок таблеток в 250 мл 50% этилового спирта. Растворение осуществляется в течение 20 мин при 40°C в приборе для определения растворения «Эрвека» типа «лопастная мешалка» при скорости вращения 200 об/мин.

Смесь выдерживают в течение 10 мин при комнатной температуре, отбирают 4 мл смеси и измеряют величину светопропускания на спектрофотометре при длине волны  $700 \pm 2$  нм в кювете толщиной слоя 10 мм относительно 50% этилового спирта.

Водную смесь готовят растворением 2,5 г растертых в порошок таблеток в 250 мл воды очищенной. Растворение осуществляют в течение 20 мин при 37°C в приборе для определения растворения типа «лопастная мешалка» «Эрвека» при скорости вращения мешалки 150 об/мин.

Смесь выдерживают в течение 10 мин при комнатной температуре, отбирают 4 мл и измеряют величину светопропускания на спектрофотометре при длине волны  $700 \pm 2$  нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно воды очищенной.

Величина светопропускания водно-спиртовой смеси должна лежать в диапазоне 90-100%, а величина светопропускания водной смеси - в диапазоне 50-70%.

Определяют разность между величинами светопропускания водно-спиртовой смеси и водной смеси. Значение разности в диапазоне значений от 30 до 50% соответствует препарату «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» надлежащего состава и качества, обладающего необходимым терапевтическим эффектом.

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

Пример 1. 1,25 г растертых в порошок таблеток препарата «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г» растворяли в 250 мл 50% этилового спирта в течение 20 мин при температуре 40°C в приборе определения растворения «Эрвека» типа «лопастная мешалка». Скорость вращения мешалки 200 об/мин.

Таблетки белого цвета с элементами мраморности имели время распадаемости 10-20 мин, проч-

ность 10-30 Н. Таблетки содержали 0,101 г глицина микрокапсулированного и магния стеарата 0,001 г. После растворения в течение 20 мин таблеток, полученных после измельчения порошка, смесь выдерживали в течение 10 мин при комнатной температуре, после чего отбирали 4 мл и в кювете с толщиной слоя 10 мм определяли светопропускание на спектрофотометре против растворителя (50% этиловый спирт) при длине волны  $700 \pm 2$  нм.

Величина светопропускания - 98,6%.

2,5 г растертых в порошок таблеток (состав и физико-химические свойства указаны выше) 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 «Эрвека» типа «лопастная мешалка». Скорость вращения 150 об/мин.

После растворения порошка в течение 20 мин смесь выдерживали в течение 10 мин при комнатной температуре, после чего отбирали 4 мл и в кювете с толщиной 10 мм определяли светопропускание на спектрофотометре против растворителя (вода очищенная) при длине волны  $700 \pm 2$  нм.

Величина светопропускания составила 63%.

Разность между величинами светопропускания водно-спиртовой и водной смесей составляет 35,6%.

Аналогично готовились и исследовались смеси с использованием таблеток, содержащих аминокислоту 0,1 г, водорастворимую метилцеллюлозу марки МЦ-100 - 0,001 г - в форме гранул и магния стеарата 0,001 г в качестве опудривающего.

Результаты представлены в таблице.

Пример 2. 1,25 г растертых в порошок таблеток препарата, содержащего аминокислоту 0,1 г, водорастворимой метилцеллюлозы марки МЦ-100 - 0,001 г и кальция стеарата 0,001 г, растворяли в 250 мл 50% этилового спирта и исследовали аналогично примеру 1.

Величина светопропускания составила 63%.

2,5 г растертых в порошок таблеток препарата, содержащего аминокислоту 0,1 г, водорастворимой метилцеллюлозы марки МЦ-100 - 0,001 г и кальция стеарата - 0,001 г, растворяли в 250 мл воды и проводили исследования аналогично примеру 1.

Величина светопропускания составила 62%.

Разность между величинами светопропускания водно-спиртовой и водной смесей составила 1%.

Пример 3. 1,25 г растертых в порошок таблеток, содержащих в одной таблетке 0,1 г аминокислоты, 0,001 г водорастворимой метилцеллюлозы марки МЦ-100, 0,0005 г магния стеарата, 0,0005 г кальция стеарата, растворяли в 250 мл 50% этилового спирта и проводили исследования аналогично примерам 1,2.

Величина светопропускания - 70%.

2,5 г растертых в порошок таблеток, содержащих в одной таблетке 0,1 г аминокислоты, 0,001 г водорастворимой метилцеллюлозы марки МЦ-100, 0,0005 г магния стеарата и 0,0005 г кальция стеарата растворяли в 250 мл воды и проводили исследования аналогично примерам 1, 2.

Величина светопропускания - 62%.

Разность между величинами светопропускания водно-спиртовой и водной смесей - 8%.

Пример 4. Для получения водно-спиртовой и водной смесей использовались таблетки, содержащие аминокислоту 0,1 г, водорастворимой метилцеллюлозы марки МЦ-100 - 0,0005 г, магния стеарата 0,0005 г.

Все исследования проводились аналогично примерам 1, 2.

Величина светопропускания водно-спиртовой смеси - 99%, водной - 79%, разность - 20%.

Пример 5. Для получения водно-спиртовой и водной смесей использовались таблетки (препарат Глицисед-КМП серий 14.08.05, 15.09.05.), содержащие аминокислоты 0,1 г и в неизвестных количествах вспомогательные вещества: ойдрагит RS-30D, воск монтановогликолевый, поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский, кальция стеарат. Исследования проводили аналогично примерам 1, 2. Величина светопропускания водно-спиртовой смеси, соответственно - 74,7%, 72,7%, водной - 55%, 59,5%, разность -19,7%, 13,2%.

Пример 6. Для получения водно-спиртовой и водной смесей использовались таблетки (препарат Громецин серий 05.07.06, 07.07.06) с указанием в инструкции состава аминокислоты 0,1 г, водорастворимой метилцеллюлозы марки МЦ-100 - 0,001 г и магния стеарата 0,001 г. Исследования проводили аналогично примерам 1,2. Величина светопропускания водно-спиртовой смеси соответственно - 97,1%, 98,3%, водной -76,9%, 90,1%, разность - 20,2%, 8,2%.

Пример 7. Для получения водно-спиртовой и водной смесей использовались таблетки (фирмы ООО «Вичер-Фарм») с указанием состава аминокислоты 0,1 г, водорастворимой метилцеллюлозы марки МЦ-100 - 0,001 г и магния стеарата 0,001 г., серия 03.03.04. Исследования проводили аналогично примерам 1, 2. Величина светопропускания водно-спиртовой смеси - 77,9%, водной - 38,0%, разность - 39,9%.

Таблица

№ пп	Количественный и качественный состав	Величина светопропускания в 50% этиловом спирте (1), %	Величина светопропускания воды (2), %	Разность между величинами (1-2), %
1	- аминокусная кислота 0,1 г, - водорастворимая метилцеллюлоза марки МЦ-100 – 0,001 г, - магния стеарат – 0,001 г	98,6 99,7	63,0 60,2	35,6 39,5
2	- аминокусная кислота 0,1 г, - водорастворимая метилцеллюлоза марки МЦ-100 – 0,001 г, - кальция стеарат – 0,001 г	63	62	1
3	- аминокусная кислота 0,1 г, - водорастворимая метилцеллюлоза марки МЦ-100 – 0,001 г, - магния стеарат – 0,0005 г, - кальция стеарат – 0,005 г	70,6	62,5	8,1
4	- аминокусная кислота 0,1 г, - водорастворимая метилцеллюлоза марки МЦ-100 – 0,0005 г, - лактозы – 0,001 г, - магния стеарата – 0,0005 г	99,2	79	20,2
5	- аминокусная кислота 0,1 г, - ойдрагит RS-30D, - воск монтаново гликолевый, - поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский, - кальция стеарат	74,7 72,7	55 59,5	19,7 13,2
6	- аминокусная кислота 0,1 г, - водорастворимая метилцеллюлоза марки МЦ-100, - магния стеарат	97,1 98,3	76,9 90,1	20,2 8,2
7	- аминокусная кислота 0,1 г, - водорастворимая метилцеллюлоза марки МЦ-100 – 0,001 г, - магния стеарат – 0,001 г	77,9	38,0	39,9

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Смесь для определения подлинности при контроле качества лекарственного средства «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г», метаболического средства, стресспротекторного, антистрессорного, ноотропного и нейропротекторного действия для однократного приема и курсового лечения, содержащего аминокусную кислоту 0,1 г и водорастворимую метилцеллюлозу марки МЦ-100 - 0,001 г в форме микрокапсул неагломерированных кристаллов, покрытых полимерной пленкой метилцеллюлозы водорастворимой марки МЦ-100, или гранул и магния стеарат 0,001 г, с временем распадаемости таблетки не менее 10 мин и не более 20 мин и прочностью не менее 10 Н и не более 30 Н, включающая в соотношении 100:0,5 50% этиловый спирт и растертые в порошок таблетки «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г», при этом величина светопропускания 4 мл смеси при толщине слоя 10 мм и длине волны  $700 \pm 2$  нм в сравнении с 50% этиловым спиртом лежит в диапазоне от 90 до 100%.

2. Способ приготовления смеси для определения подлинности при контроле качества лекарственного средства «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г», метаболического средства, стресспротекторного, антистрессорного, ноотропного и нейропротекторного действия для однократного приема или курсового лечения, содержащего аминокусную кислоту 0,1 г и водорастворимую метилцеллюлозу марки

МЦ-100 - 0,001 г в форме микрокапсул - неагломерированных кристаллов, покрытых полимерной пленкой метилцеллюлозы водорастворимой марки МЦ-100, или гранул и магния стеарат 0,001 г, с временем распадаемости таблетки не менее 10 мин и не более 20 мин и прочностью не менее 10 Н и не более 30 Н, включает растворение 1,25 г растертых в порошок таблеток в 250 мл 50% этилового спирта в течение 20 мин при 40°C в приборе для определения растворения при скорости вращения лопастной мешалки 200 об/мин, выдержку полученной смеси в течение 10 мин при комнатной температуре, отбор 4 мл смеси и измерение величины светопропускания на спектрофотометре при длине волны  $700\pm 2$  нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно 50% этилового спирта.

3. Способ определения подлинности при контроле качества лекарственного средства «Глицин таблетки подъязычные 0,1 г», метаболического средства, стресспротекторного, антистрессорного, ноотропного и нейропротекторного действия для однократного приема и курсового лечения, содержащего аминокислоту 0,1 г, водорастворимую метилцеллюлозу марки МЦ-100 - 0,001 г в форме микрокапсул неагломерированных кристаллов, покрытых полимерной пленкой метилцеллюлозы водорастворимой марки МЦ-100, или гранул и магния стеарат 0,001 г, с временем распадаемости таблетки не менее 10 мин и не более 20 мин и прочностью не менее 10 Н и не более 30 Н, включающий приготовление водно-спиртовой смеси растворением 1,25 г растертых в порошок таблеток в 250 мл 50% этилового спирта в течение 20 мин при 40°C в приборе для определения растворения при скорости вращения лопастной мешалки 200 об/мин, выдержку полученной смеси в течение 10 мин при комнатной температуре, отбор 4 мл смеси и измерение величины светопропускания на спектрофотометре при длине волны  $700\pm 2$  нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно 50% этилового спирта, приготовление водной смеси растворением 2,5 г растертых в порошок таблеток в 250 мл воды очищенной, в течение 20 мин при 37°C в приборе для определения растворения при скорости вращения лопастной мешалки 150 об/мин, выдержку приготовленной смеси в течение 10 мин, отбор 4 мл смеси и измерение величины светопропускания на спектрофотометре при длине волны  $700\pm 2$  нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно воды очищенной, а также определение разности между величиной светопропускания водно-спиртовой смеси и величиной светопропускания водной смеси с последующим сравнением полученного значения с диапазоном от 30 до 50%.

