



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89887 (13) C2
(51) МПК (2009)
A61K 31/198 (2006.01)
G01N 33/15

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СУМІШ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ "ГЛІЦИН ТАБЛЕТКИ ПІД'ЯЗИЧНІ 0,1 Г" І СПОСІБ ЇЇ ГОТУВАННЯ

1

2

(21) а200809312
(22) 15.12.2006
(24) 10.03.2010
(86) РСТ/RU2006/000674, 15.12.2006
(31) 200600147
(32) 16.12.2005
(33) EA
(46) 10.03.2010, Бюл.№ 5, 2010 р.
(72) КОМИССАРОВА ІРИНА АЛЕКСЕЄВНА, RU,
СОЛДАТЕНКОВА ТАТЬЯНА ДІМІТРІЄВНА, RU,
ГУДКОВА ЮЛІЯ ВАСІЛЬЄВНА, RU, КОНДРАШОВА
ТАТЬЯНА ТІХОНОВНА, RU, БУРБЕНСКАЯ НАТА-
ЛІЯ МІХАЙЛОВНА, RU
(73) НЕКОММЕРЧЕСКОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "НАУЧ-
НО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЦИТОХИМИИ І
МОЛЕКУЛЯРНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ", RU
(56) ФС 42-3491-98
RU 2025124 С1 30.12.1994
Государственная фармакопея СССР. Министерст-
во здравоохранения СССР, 11 издание, М., "Меди-
цина", 1987, вып. 1, С. 34-39
(57) 1. Суміш для контролю якості лікарського за-
собу "Гліцин таблетки під'язичні 0,1 г" стрес-
протекторної, антистресорної, ноотропної і нейро-
протекторної дії для одноразового приймання або
курсowego лікування, який містить гліцин мікрокап-
сульований 0,101 г - неагломеровані кристали амі-
нооцтової кислоти, покриті полімерною плівкою

метилцелюлози водорозчинної марки МЦ-100, і
магнію стеарат 0,001 г, з часом розпаду не менше
10 хв. і не більше 20 хв. і міцністю не менше 10 Н і
не більше 30 Н, яка включає в співвідношенні
100:1 воду й розтертий порошок таблеток "Гліцин
таблетки під'язичні 0,1 г", при цьому коефіцієнт
світлопропускання 4 мл суміші при товщині шару
10 мм і довжині хвилі 700 ± 2 нм у порівнянні з во-
дою очищеною лежить у діапазоні від 50 до 70 %.
2. Спосіб готування суміші для контролю якості
лікарського засобу "Гліцин таблетки під'язичні 0,1
г" стрес-протекторної, антистресорної, ноотропної і
нейропротекторної дії для одноразового або курсо-
вого лікування, який містить гліцин мікрокапсу-
льований - неагломеровані кристали амінооцтової
кислоти, покриті полімерною плівкою метилцелю-
лози водорозчинної марки МЦ-100, і магнію стеа-
рат, з часом розпаду не менш 10 хв. і не більше 20
хв., міцністю не менше 10 Н і не більше 30 Н,
включає розчинення 2,5 г розтертих у порошок
таблеток в 250 мл води очищеної протягом 20 хв.
при 37°C у приладі для визначення розчинення
при швидкості обертання лопатевої мішалки 150
об/хв., витримання отриманої суміші протягом
10 хвилин, відбирання 4 мл суміші й вимірювання
світлопропускання на спектрофотометрі при дов-
жині хвилі 700 ± 2 нм у куветі з товщиною шару 10
мм відносно води очищеної.

Винахід стосується хіміко-фармацевтичної га-
лузі промисловості, а саме суміші для контролю
якості лікарського засобу «Гліцин таблетки під'язи-
чні 0,1г» і способу її приготування.

Лікарський препарат «Гліцин таблетки під'язи-
чні 0,1г» виготовляється на основі амінооцтової
кислоти, що міститься в усіх клітинах організму.
Амінооцтова кислота - це метаболіт широкого спе-
ктра дії. Препарат активує процеси гальмування в
центральної нервовій системі, має стрес-
протекторну і антистресорну дію, сприяє підви-
щенню розумової працездатності.

Для виробництва лікарського препарату (таб-
летки $0,102\text{г} \pm 7,5\%$) використовуються мікрокап-
сули у вигляді покритих оболонкою з метилцелю-
лози водорозчинної марки МЦ-100
неагломерованих кристалів амінооцтової кислоти
й магній стеариновокислий.

Фармакопейна стаття ФС 42-3491-98 передба-
чає ряд тестів для перевірки якості лікарського
препарату «Гліцин таблетки під'язичні 0,1г», стрес-
протекторної, антистресорної, ноотропної і нейро-
протекторної дії, для разового приймання або кур-
сового лікування, у формі таблетки для під'язично-
го застосування, яка містить амінооцтову кислоту

(13) C2

(11) 89887

(19) UA

0,100г, водорозчинну метилцелюлозу марки МЦ-100 - 0,001г і магнію стеарат - 0,001г, з масою 0,102г \pm 7,5% і з часом розпаду не менш 10хв. і не більше 30хв.

Перевіряються автентичність, середня маса, час розпаду, наявність сторонніх домішок, мікробіологічна чистота, кількісний вміст амінооцтової кислоти.

Відомо, що для перевірки автентичності 0,05г порошку розтертих таблеток розчиняють в 50мл води протягом 2хв. До 10мл отриманого розчину додають 0,2мл розчину нингідрину в ацетоні та нагрівають до появи синювато-фіолетового забарвлення.

Пляма на хроматограмі препарату, яка отримана при перевірці на сторонні домішки, повинна бути на одному рівні із плямою стандартного зразка речовини-свідка.

Кількісне визначення амінокислоти проводить за титруванням.

Лікарський препарат «Гліцин таблетки під'язичні 0,1г», як і інші тверді лікарські форми, що випускаються на різних підприємствах, при рівних дозах лікарського засобу (фармакологічно активної речовини) і однаковому вмісті й ідентичності допоміжних компонентів, може суттєво відрізнятись за фармакологічною дією (терапевтичним ефектом).

Ці розходження обумовлені технологічними факторами: способами здрібнювання, зволоження, режимами мікрокапсулювання, температурою сушіння, параметрами пресування, які як у сукупності, так і окремо можуть сприяти появі поліморфних модифікацій лікарської речовини.

Зокрема, пресування впливає на зміну питомої поверхні й розміру часток за рахунок пружної й пластичної деформації, часткового руйнування матеріалу, що пресується, і, головне, виникнення фазових контактів.

Істотним фактором, здатним підвищити або зменшити активність діючої речовини і лікарської форми, є допоміжні інгредієнти. Це обумовлено тим, що допоміжні речовини мають свої певні фізико-хімічні властивості, які в різних умовах можуть по-різному проявлятися. На етапах технологічного процесу одержання твердих лікарських форм між вихідними компонентами виникають фізико-хімічні взаємодії, здатні змінити активність лікарської речовини й додати нові функції допоміжним компонентам. Подібне явище змінює уявлення про індіферентність допоміжних речовин і вимагає корективів у підходах до контролю якості лікарських засобів, який полягає не тільки у визначенні вмісту лікарської речовини, часу розпаду й розчинення, але й в оцінці фізико-хімічної взаємодії лікарських і допоміжних речовин, у тому числі у водному середовищі й біологічних рідинах. Від взаємодії компонентів твердої лікарської форми залежать не тільки швидкість вивільнення активної речовини, але й ступінь виразності фармакологічного ефекту (Тенцова А.И., Ажгихин И.С., «Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств (Введение в биофармацию)», Москва, «Медицина», 1974, стор. 107-122).

Відповідно до цього, безконтрольно не може змінюватися не тільки доза лікарської речовини, але й кількісний і якісний склад допоміжних компонентів. Для контролю змін якісного або кількісного складу допоміжних речовин і технології виробництва повинні існувати й розроблятися прості й доступні методи дослідження, що дозволяють при сертифікації продукції виявляти наявність порушень як виробничих, так і фармацевтичних факторів.

Передбачені фармакопейною статтею ФС 42-3491-98 засоби і методи контролю якості лікарського засобу «Гліцин таблетки під'язичні 0,1г» не дають можливості перевірити, чи відповідає якісний й кількісний склад допоміжних речовин установленому складу, чи дотримується технологія одержання препарату, що передбачає використання мікрокапсул у вигляді фракції активного компонента й змащувального компонента - магнію стеариновокислого. Відповідно, неможливо гарантувати, що лікарський засіб, що випускається, забезпечує необхідний терапевтичний ефект, оскільки навіть значні відхилення складу й технології готування лікарського препарату «Гліцин таблетки під'язичні 0,1г» не виявляються відомими й передбаченими фармакопейною статтею ФС 42-3491-98 методами контролю.

Задача, на рішення якої спрямована ця група винаходів, полягає в створенні засобу контролю якості, у тому числі контролю за дотриманням складу лікарського препарату «Гліцин таблетки під'язичні 0,1г» стрес-протекторної, антистресорної, ноотропної і нейропротекторної дії, препарату, використовуваного у формі таблеток сублінгвальних по 0,1г, що містять гліцин мікрокапсульований - неагломеровані кристали амінооцтової кислоти, покриті полімерною плівкою метилцелюлози водорозчинної марки МЦ-100, і магнію стеарат.

Ставиться задача оцінки автентичності всього складу препарату, (що звичайно досягається при якісному й кількісному визначенні кожного компонента), тобто завдання кількісної перевірки якісного складу таблетки з урахуванням характеру взаємодії лікарської речовини й допоміжних компонентів у водному середовищі. Новий засіб контролю якості повинен доповнювати відомі методи, що вже застосовуються, контролю якості препарату «Гліцин таблетки під'язичні 0,1», які в сукупності з новим засобом повинні дати можливість переконатися в необхідній якості лікарського препарату, яка забезпечує максимальну його терапевтичну ефективність.

Очевидно, що засоби проведення контролю повинні бути простими й передбачати використання доступного устаткування.

Поставлені завдання вирішуються тим, що суміш для контролю якості лікарського засобу «Гліцин таблетки під'язичні 0,1г» стрес-протекторної, антистресорної, ноотропної і нейропротекторної дії для однократного приймання або курсового лікування, у формі таблеток, що містять гліцин мікрокапсульований - неагломеровані кристали амінооцтової кислоти, покриті полімерною плівкою метилцелюлози водорозчинної марки МЦ-100, і магнію стеарат, з часом розпаду не менш 10хв. і

не більше 20хв., міцністю на роздавлювання не менш 10Н і не більше 30Н, включає в співвідношенні 100:1 воду й розтертий порошок таблеток, що містить 0,98%±7,5% амінооцтової кислоти, 0,01%±7,5% метилцелюлози водорозчинної марки МЦ-100 і 0,01%±7,5% стеарата магнію. Коефіцієнт світлопропускання 4мл суміші при товщині шару 10мм і довжині хвилі 700±2нм у порівнянні з водою очищеною лежить у діапазоні від 50 до 70%.

Спосіб готування суміші включає розчинення 2,5г розтертих у порошок таблеток в 250мл води очищеної протягом 20хв. при 37°C у приладі для визначення розчинення при швидкості обертання лопатевої мішалки 150об./хв. Далі суміш витримують протягом 10 хвилин, відбирають 4мл і вимірюють світлопропускання на спектрофотометрі при довжині хвилі 700±2нм у кюветі з товщиною шару 10мм відносно води очищеної.

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

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

Далі суміш витримують протягом 10 хвилин.

Відбирають 4мл суміші й вимірюють світлопропускання на спектрофотометрі при довжині хвилі 700±2нм у кюветі з товщиною шару 10мм відносно води очищеної.

Величина світлопропускання в діапазоні значень 50-70% відповідає препарату «Гліцин таблетки під'язичні 0,1г» належної якості, який має необхідний терапевтичний ефект і містить амінооцтової кислоти 0,100г, метилцелюлози водорозчинної марки МЦ-100 0,001г, магнію стеариновокислого 0,001г.

На етапі перевірки автентичності також проводиться якісний аналіз активного інгредієнта препарату - амінооцтової кислоти.

Для цього відбирають 1мл первісно отриманої суміші перед її витримуванням, до якого додають 9мл води очищеної й 0,2мл розчину нингідрину в ацетоні (0,85г нингідрину в 50мл ацетону). Речовину нагрівають до появи синювато-фіолетового забарвлення.

Пляма на хроматограмі, що відповідає амінооцтової кислоті, отримана при випробуванні препарату на сторонні домішки, повинна бути на одному рівні із плямою стандартного зразка гліцину.

Інші етапи контролю проводяться за стандартними методиками. Перевіряється час розпаду таблеток, який повинен відповідати діапазону 10-20хв. Перевіряється міцність таблеток на роздавлювання.

Підтвердження взаємозв'язку певного якісного складу препарату «Гліцин таблетки під'язичні 0,1г» і величини світлопропускання ілюструється в таб-

лиці, що відображає результати аналізів, проведених у відповідності з наведеними нижче прикладами.

Приклад 1

2,5г таблеток препарату «Гліцин таблетки під'язичні 0,1г» розчиняли в 250мл води протягом 20хв. при температурі 37°C у приладі для визначення розчинення типу «лопатевої мішалки» «Ервека». Швидкість обертання мішалки 150об./хв.

Таблетки з елементами мурмуровості мали час розпаду в межах 10-20хв., міцність - у межах 10-30Н. Таблетки містили 0,1±7,5% амінооцтової кислоти, 0,001±7,5% водорозчинної метилцелюлози марки МЦ-100 і 0,001±7,5% магнію стеариновокислого в одній таблетці.

Після повного розчинення таблеток протягом 20хв. суміш витримували протягом 10 хвилин, після чого відбирали 4мл і в кюветі з товщиною шару 10мм фотометрували на спектрофотометрі проти розчинника (вода очищена) при довжині хвилі 700±2нм.

Коефіцієнт пропускання склав 65%.

Приклад 2

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

Після розчинення таблеток протягом 20хв. суміш витримували протягом 10 хвилин, після чого відбирали 4мл і в кюветі з товщиною шару 10мм фотометрували на спектрофотометрі проти розчинника (вода очищена) при довжині хвилі 700±2нм.

Коефіцієнт пропускання склав 63%.

Приклад 3

1,25г розтертих у порошок таблеток препарату «Гліцин таблетки під'язичні 0,1г» аналогічно прикладу 2 розчиняли й проводили спектрофотометричне дослідження. Коефіцієнт пропускання склав 79%.

Приклад 4

5г розтертих у порошок таблеток препарату «Гліцин таблетки під'язичні 0,1г» аналогічно прикладу 2 розчиняли й проводили спектрофотометричне дослідження. Коефіцієнт пропускання склав 37%.

Приклад 5

2,5г розтертих у порошок таблеток, що містять в одній таблетці 0,099г амінооцтової кислоти, 0,002г метилцелюлози й 0,001г магнію стеариновокислого розчиняли й проводили спектрофотометричне дослідження аналогічно прикладу 2. Коефіцієнт пропускання склав 79%.

Приклад 6

2,5г розтертих у порошок таблеток, що містять в одній таблетці 0,1г амінооцтової кислоти, 0,001г карбоксиметилцелюлози й 0,001г магнію стеариновокислого, розчиняли й проводили спектрофотометричне дослідження аналогічно прикладу 2. Коефіцієнт пропускання склав 75-85%.

Таблиця

№ прикладу	Якісний склад	Кількісний склад, % \pm 7,5%	Коефіцієнт світлопропускання, %
1	амінооцтова кислота водорозчинна метилцелюлоза марки МЦ-100 магній стеариновокислий вода	0,98 0,01 0,01 решта	65 (60 \pm 16,6)
2	амінооцтова кислота водорозчинна метилцелюлоза марки МЦ-100 магній стеариновокислий вода	0,98 0,01 0,01 решта	63 (60 \pm 16,6)
3	амінооцтова кислота водорозчинна метилцелюлоза марки МЦ-100 магній стеариновокислий вода	0,49 0,005 0,005 решта	79 (75 \pm 5)
4	амінооцтова кислота водорозчинна метилцелюлоза марки МЦ-100 магній стеариновокислий вода	1,96 0,02 0,02 решта	37 (36 \pm 10)
5	амінооцтова кислота водорозчинна метилцелюлоза марки МЦ-100 магній стеариновокислий вода	0,97 0,02 0,01 решта	78 (75 \pm 5)
6	амінооцтова кислота карбоксиметилцелюлоза магній стеариновокислий вода	0,98 0,01 0,01 решта	80 (80 \pm 6)
7	амінооцтова кислота метилцелюлоза водорозчинна марки МЦ-100 кальцій стеариновокислий вода	0,98 0,01 0,01 решта	45

Приклад 7
2,5г розтертих у порошок таблеток, що містять в одній таблетці 0,1г амінооц-тової кислоти, 0,001г метилцелюлози водорозчинної марки МЦ-100 і

0,001г кальцію стеариновокислого, розчиняли й проводили спектрофотометричне дослідження аналогічно прикладу 2. Коефіцієнт пропускання склав 45%.