

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ДИМЕТИЛГЛИЦЕРОЛАТОВ КРЕМНИЯ

### А.А. Бойко

аспирант, лаборатория органических материалов,  
Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера УРО РАН (г. Екатеринбург)  
E-mail: aaboyko@list.ru

### Е.Ю. Ларченко

к.х.н., науч. сотрудник, лаборатория органических материалов,  
Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера УРО РАН (г. Екатеринбург)

### Т.Г. Хонина

д.х.н., вед. науч. сотрудник, лаборатория органических материалов,  
Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера УРО РАН (г. Екатеринбург)

### О.Н. Чупахин

академик РАН, д.х.н., научный директор, Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера УРО РАН (г. Екатеринбург)

Проведены исследования по стандартизации фармацевтической субстанции диметилглицеролатов кремния. Предложены методы контроля качества субстанции, нормированы значения показателей качества, выработан единый подход к стандартизации субстанций кремнийсодержащих производных полиолов.

**Ключевые слова:** кремнийсодержащие производные полиолов, стандартизация.

Ранее в Институте органического синтеза им. И.Я. Пастера УРО РАН была разработана серия лекарственных средств для местного лечения урологических и гинекологических заболеваний в медицине и ветеринарии [1–3]. Данные средства представляют собой жидкие лекарственные формы на основе диметилглицеролатов кремния в избытке глицерина формального состава  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$  (где  $x$  в диапазоне 0,25–2,9) с использованием антибактериальных, анальгезирующих и других активных добавок. Диметилглицеролаты кремния проявляют выраженное репаративное и регенерирующее действие, обладают высокой пенетрирующей активностью в ткани организма и способствуют проникновению в них активных лекарственных добавок.

Для внедрения лекарственных средств в медицинскую практику требуется стандартизация и государственная регистрация субстанции диметилглицеролатов кремния.

Цель работы – стандартизация в соответствии с действующими требованиями субстанции состава  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$  и создание единого подхода к стандартизации субстанций кремнийсодержащих производных полиолов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Стандартизация субстанции состава  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$  была проведена на пяти сериях в соответствии с требованиями [4–7].

Диметилглицеролаты кремния представляют собой не индивидуальное вещество диметилбис(2,3-дигидроксипропоксисилан  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2$ , а равновесную смесь низкомолекулярных продуктов межмолекулярной конденсации [8]. Поэтому итоговый перечень показателей качества для субстанций кремнийсодержащих производных полиолов отличается от перечня, рекомендованного в руководстве [5]. Большая часть показателей качества была нормирована и определена по методикам, изложенным в [7].

Для определения подлинности субстанции диметилглицеролатов кремния, имеющих состав  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ , предложен метод инфракрасной (ИК) спектроскопии и качественные химические реакции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

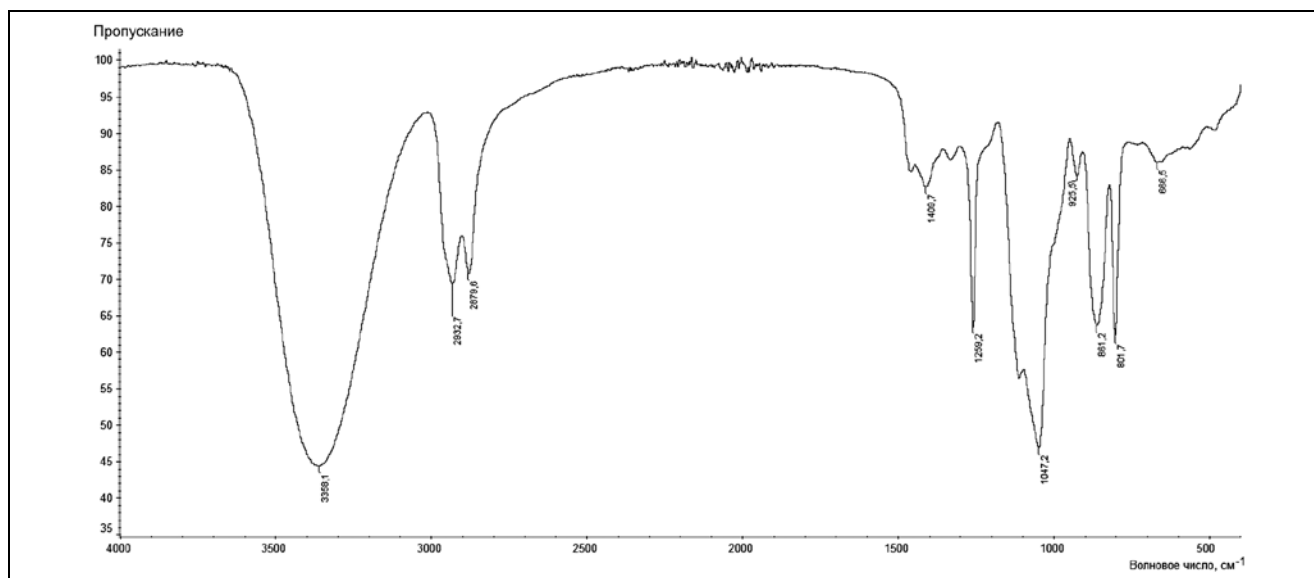
В табл. 1 приведено нормирование показателей качества фармацевтической субстанции состава  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$  в 1-мольном избытке глицерина.

**Таблица 1. Нормы качества фармацевтической субстанции диметилглицеролатов кремния в 1-мольном избытке глицерина**

Показатель	Метод	Норма
Описание	Органолептический	Прозрачная вязкая жидкость без цвета и запаха
Растворимость	ГФ XIII ОФС.1.2.1.0005.15	Практически нерастворима в хлороформе и эфире, очень легко растворима в воде и спирте 95%
Подлинность	ИК-спектроскопия	ИК-спектр субстанции по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра диметилглицеролатов кремния в 1-мольном избытке глицерина
	Качественная реакция на кремний	Остаток, образующийся после прокаливания 0,5 г субстанции в муфельной печи при 650 °С, представляет собой белый порошок двуокиси кремния SiO <sub>2</sub> , растворимый в плавиковой кислоте с образованием летучего тетрафторида кремния SiF <sub>4</sub> , который обнаруживают по помутнению капли воды, внесенной в ушко платиновой проволоки
	Качественная реакция на глицерин	0,5 г субстанции смешивают с 2 мл 1 М раствора натрия едкого и 1 мл 1 М раствора меди сульфата; появляется синефиолетовое окрашивание, характерное для комплекса меди глицеролата
Плотность	ГФ XIII ОФС.1.2.1.0014.15	Не менее 1,244 г/см <sup>3</sup>
Вязкость	ГФ XIII ОФС.1.2.1.0015.15	Не менее 18,0 Па·с
Показатель преломления	ГФ XIII ОФС.1.2.1.0017.15	от 1,471 до 1,474
pH	ГФ XIII ОФС.1.2.1.0004.15, потенциометрический	от 3,6 до 3,9
Посторонние примеси	ГФ XIII ОФС.1.2.1.1.0004.15, метод атомно-эмиссионной спектрофотометрии	Не более 0,2%
Хлориды	ГФ XIII ОФС.1.2.2.2.0009.15	Не более 0,0035%
Сульфаты	ГФ XIII ОФС.1.2.2.2.0007.15	Не более 0,005%
Вода	ГФ XIII ОФС.1.2.3.0002.15	Не более 2,0%
Сульфатная зола	ГФ XIII ОФС.1.2.2.2.0014.15	Не более 0,01%
Тяжелые металлы	ГФ XIII ОФС.1.2.2.2.0012.15	Не более 0,001%
Микробиологическая чистота	ГФ XIII ОФС.1.2.4.0002.15	Категория 2.2
Количественное определение	ГФ XIII ОФС.1.2.1.1.0004.15, метод атомно-эмиссионной спектрофотометрии	Не менее 8,21 и не более 8,71% Si
Упаковка	По 1, 2, 5 кг в пластиковые банки (флаконы) или банки (бутыли) темного стекла с навинчиваемыми пластмассовыми крышками; на банку наклеивают самоклеящуюся этикетку	
Маркировка	В соответствии с ФС	
Хранение	В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С	
Срок годности	2 года	

ИК-спектр субстанции (рисунок) в области от 4000 до 400 см<sup>-1</sup> должен иметь полное совпадение полос поглощения с полосами поглощения прила-

гаемого ИК-спектра, см<sup>-1</sup>: 3424 (ОН); 2960, 2934, 2876, (С-Н); 1462, 1402 (CH<sub>2</sub>); 1258 (Si-C); 1149, 1066 (C-O, Si-O-C); 851, 801 (Si-Me).



ИК-спектр диметилглицеролатов кремния в 1-мольном избытке глицерина  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$

Показатели качества «Посторонние примеси» и «Количественное определение» определяли совместно методом атомно-эмиссионной спектрофотометрии с индуктивно связанной плазмой. Пробоподготовку осуществляли следующим образом. Около 1 г (точная навеска) образца растворяли при нагревании в разбавленной азотной кислоте с добавлением фтористоводородной кислоты, помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили дистиллированной водой до метки. Концентрацию кремния в полученном растворе определяли по наиболее чувствительной линии Si 251,611 нм.

Метрологические характеристики и валидационную оценку методики количественного определения кремния рассчитывали на трёх образцах модельных смесей в пяти параллельных определениях по таким показателям, как специфичность, аналитическая область, линейность, правильность и прецизионность [9].

Для проведения анализов готовили модельные смеси (№№ 1–3), состоящие из диметилдиглицеролатов кремния  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2$  и глицерина, содержащие соответственно 80, 100 и 120% определяемого компонента кремния по отношению к диметилглицеролатам кремния в 1-мольном избытке глицерина  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ :

№ 1 –  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot 1,91\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$  (80% кремния);

№ 2 –  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$  (100% кремния);

№ 3 –  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot 0,40\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$  (120% кремния).

Кроме того, готовили смесь «плацебо», содержащую диоксид кремния и глицерин; при этом содержание кремния и глицерина соответствовало их содержанию в анализируемом образце.

В табл. 2 представлены результаты статистической обработки данных количественного определения кремния в модельных смесях.

**Таблица 2. Данные статистической обработки результатов количественного определения кремния в модельных смесях методом атомно-эмиссионной спектрофотометрии**

Метрологические характеристики	Модельная смесь		
	№ 1	№ 2	№ 3
$\mu$ , масс. %	6,76	8,44	10,12
$\bar{x}$ , масс. %	6,76	8,44	10,10
$s^2$	0,0156	0,0039	0,0267
$s$ , масс. %	0,1247	0,0625	0,1635
$s_{\bar{x}}$ , масс. %	0,0558	0,0280	0,0731
$s_{\bar{x}}$ , %	0,83	0,33	0,72
$\Delta x$ , %	0,35	0,17	0,45
$\Delta \bar{x}$ , масс. %	0,16	0,08	0,20
$\varepsilon$ , %	5,13	2,06	4,50
$\bar{\varepsilon}$ , %	2,29	0,92	2,01
$t_{\text{выч}} (95\%, 4)$	0,09	0,14	0,25

Специфичность устанавливали с помощью смеси «плацебо» по методике, приведенной выше. При определении кремния методом атомно-эмиссионной спектрофотометрии отсутствовала наиболее чувствительная линия поглощения для кремния. Таким образом, полученные результаты подтверждают специфичность методики определения кремния.

Для подтверждения линейности методики дополнительно готовили модельные смеси №№ 4, 5, содержащие 90 и 110% определяемого компонента (кремния) по отношению к диметилглицеролатам кремния в 1-мольном избытке глицерина  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ : № 4 –  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot 1,41\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$  (90% кремния); № 5 –  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot 0,67\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$  (110% кремния).

Установлено, что методика отвечает критерию «линейность» в аналитической области определения

кремния. Кроме того, полученный коэффициент корреляции удовлетворяет требованию  $|r| \geq 0,99$ , доверительный интервал находится в пределах 2% относительно значения определяемой величины.

Для оценки правильности анализировали модельные смеси № 1–3. Валидируемая методика может быть признана правильной, поскольку определяемое экспериментально значение лежит внутри доверительных интервалов, соответствующих средним результатам анализа. При этом с вероятностью 95% можно заключить, что отсутствует значимая систематическая ошибка, так как  $t_{\text{выч}} < t_{\text{табл}}$  (2,18 при  $p = 95\%$ ,  $f = 12$ ) (табл. 3).

Прецизионность методики оценивали на модельных смесях №№ 1–3 по величине относительной ошибки результата отдельного определения; этот показатель не превышает 3,90% от истинного значения измеряемой величины.

**Таблица 3. Метрологические характеристики методики количественного определения кремния методом атомно-эмиссионной спектрофотометрии**

$\mu$	$f$	$\bar{x}$	$s^2$	$s$	$p$	$t(p,f)$	$\Delta x$	$\varepsilon$
8,44	20	8,44	0,0154	0,1169	95	2,78	0,32	3,90

## ВЫВОДЫ

1. В соответствии с действующими регуляторными требованиями Министерства здравоохранения РФ к стандартизации активных фармацевтических субстанций разработан проект Фармакопейной статьи на субстанцию диметилглицеролатов кремния состава  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ . Большая часть показателей качества нормирована и определена по методикам, изложенным в соответствующих Общих фармакопейных статьях ГФ XIII издания.
2. Для определения подлинности предложены метод ИК-спектроскопии и качественные химические реакции на кремний и глицерин. Для определения количественного содержания кремния и определения посторонних примесей использован метод атомно-эмиссионной спектрофотометрии.
3. Учитывая единую химическую природу кремнийсодержащих производных полиолов, приведенный выше перечень показателей и методов контроля качества может быть рекомендован для стандартизации всех субстанций кремнийсодержащих производных полиолов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-33-00376 мол\_а).*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Патент № 2382046 (РФ). Водорастворимые кремнийорганические производные полиолов и гидрогели на их основе / О.Н. Чупахин, Т.Г. Хонина, Л.П. Ларионов и др. Бюл. № 5. Оpubл. 20.02.2010.
2. Патент № 2415144 (РФ). Водорастворимое кремнийорганическое производное глицерина, проявляющее трансмукозную активность, и фармакологическая композиция на их основе / В.Д. Бурда, А.А. Бойко, А.А. Волков и др. Бюл. № 9. Оpubл. 27.03.2011.
3. Патент № 2589902 (РФ). Препарат и способ его применения при эндометритах у коров / В.Н. Чарушин, М.В. Ряпосова, Т.Г. Хонина и др. Бюл. № 19. Оpubл. 10.07.2016.
4. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств».
5. Руководство по экспертизе лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К. 2013. Т. II. 280 с.
6. ОФС.1.1.0006.15. Фармацевтические субстанции.
7. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание.
8. Ларченко Е.Ю. Диметисилиловые эфиры глицерина и их производные. Синтез и свойства: Дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.03. Екатеринбург. 2015. 124 с.
9. ОФС.1.1.0012.15. Валидация аналитических методик.

Поступила после доработки 21 июня 2017 г.

# THE STUDIES OF THE STANDARDIZATION OF SILICON DERIVATIVES OF POLYOLS SUBSTANCES

© Authors, 2017

## A.A. Boyko

Post-graduate Student, Laboratory of Organic Materials,  
I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of Ural Branch of RAS (Ekaterinburg)  
E-mail: aaboyko@list.ru

## E.Y. Larchenko

Ph.D. (Chem.), Research Scientist, Laboratory of Organic Materials,  
I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of Ural Branch of RAS (Ekaterinburg)

## T.G. Khonina

Dr.Sc. (Chem.), Leading Research Scientist, Laboratory of Organic Materials,  
I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of Ural Branch of RAS (Ekaterinburg)

## O.N. Chupakhin

Academician of RAS, Dr.Sc. (Chem.) Scientific Director of the I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of Ural Branch of RAS (Ekaterinburg)

The questions of standardization of silicon-containing polyol derivatives possessed reparative, regenerating action, high penetrating activity in body tissues have been considered in this article. These compounds have already been successfully approved as the basis of medicines for the local treatment of urological and gynecological diseases in medical and veterinary practice.

The project of the Pharmacopoeial Article for the substance of silicon dimethylglycerolates with chemical formula  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$  has been developed in accordance with the current regulatory requirements of the Ministry of Health of the Russian Federation for standardization of active pharmaceutical substances. Most of the quality indicators have been normalized and determined by the methods, described in the relevant General Pharmacopoeial Articles of the State Pharmacopoeia of XIII edition.

The method of IR spectroscopy and qualitative chemical reactions to silicon and glycerol have been proposed for Authenticity determination. The method of atomic emission spectrophotometry has been proposed for determination of the quantitative content of silicon and extraneous impurities.

Taking into account the unified chemical nature of silicon-containing derivatives of polyols, the list of indicators and methods of quality control listed in the article can be recommended for the standardization of all substances of silicon-containing polyol derivatives.

**Key words:** *silicon derivatives of polyols, standardization.*

## REFERENCES

1. Patent № 2382046 (RF). Vodorastvorimye kremnijorganicheskie proizvodnye poliolov i gidrogeli na ih osnove / O.N. Chupakhin, T.G. Honina, L.P. Larionov i dr. Bjul. № 5. Opubl. 20.02.2010.
2. Patent № 2415144 (RF). Vodorastvorimoe kremnijorganicheskoe proizvodnoe glicerina, projavlivajushhee trans-mukoznuju aktivnost', i farmakologicheskaja kompozicija na ih osnove / V.D. Burda, A.A. Bojko, A.A. Volkov i dr. Bjul. № 9. Opubl. 27.03.2011.
3. Patent № 2589902 (RF). Preparat i sposob ego primeneniya pri jendometritah u korov / V.N. Charushin, M.V. Rjaposova, T.G. Honina i dr. Bjul. № 19. Opubl. 10.07.2016.
4. Federal'nyj zakon ot 12.04.2010 № 61-FZ (red. ot 03.07.2016) «Ob obrashhenii lekarstvennyh sredstv».
5. Rukovodstvo po jekspertize lekarstvennyh sredstv / Pod red. A.N. Mironova. M.: Grif i K. 2013. T. II. 280 s.
6. OFS.1.1.0006.15. Farmaceuticheskie substancii.
7. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. XIII izdanie.
8. Larchenko E.Ju. Dimetisililovye jefiry glicerina i ih proizvodnye. Sintez i svojstva: Diss. ... kand. him. nauk: 02.00.03. Ekaterinburg. 2015. 124 s.
9. OFS.1.1.0012.15. Validacija analiticheskikh metodik.