

БЛИЖНЯЯ ИНФРАКРАСНАЯ СПЕКТРОМЕТРИЯ КАК ИНСТРУМЕНТ МЕЖОПЕРАЦИОННОГО КОНТРОЛЯ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ПРЕПАРАТА «ЦИКЛОФЕРОН», ТАБЛЕТОК, ПОКРЫТЫХ КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ОБОЛОЧКОЙ

Г.А. Нечаева

аспирант, кафедра фармацевтической химии,
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Минздрава России
E-mail: kekki@bk.ru

В.Ю. Подушкин

к.фарм.н., доцент, кафедра фармацевтической химии,
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Минздрава России
E-mail: vitaly.podushkin@pharminnotech.com

Разработана методика количественного контроля гранулята с использованием метода спектрометрии ближнего инфракрасного спектра, позволяющая сделать данный вид контроля наиболее экспрессным, воспроизводимым и точным.

Ключевые слова: спектрометрия ближнего инфракрасного спектра, межоперационный контроль производства, таблетированные лекарственные формы, циклоферон таблетки.

Методики аналитического контроля, связанные с использованием спектральных методов, давно и успешно заняли свою нишу в фармацевтическом анализе. Самыми распространенными в настоящее время по-прежнему остаются спектроскопия в ультрафиолетовой и видимой областях, а также инфракрасная спектроскопия области средних длин волн, так называемой «области отпечатков пальцев». Однако в последнее время всё большую популярность в фармацевтической отрасли набирают методики, связанные с использованием инфракрасного спектра ближних областей: от 780 до 2500 нм (от 12500 до 4000 см⁻¹) [1].

В тоже время метод спектрометрии ближнего инфракрасного спектра (БИК-спектрометрии) на протяжении долгого времени успешно применяется при проведении контроля качества при производстве пищевых продуктов, продуктов переработки нефти, а также в агрохимии [2]. И только в последние годы данный метод стал находить всё большее применение в фармацевтической промышленности, прежде всего при контроле качества готовых лекарственных форм [3]. Это нашло отражение как в публикации новой, более расширенной статьи (по сравнению с предыдущим изданием) в Европейской фармакопее 8-го издания [4], так и в новой общей фармакопейной статье Госу-

дарственной фармакопее Российской Федерации 13-го издания [1], публикация которой сделала данный метод абсолютно легитимным для использования в контроле качества лекарственных средств.

Ранее данные методики могли быть использованы только для внутренних производственных нужд и не могли быть официально включены в фармакопейные статьи предприятия. Сегодня отечественные производители лекарственных средств могут внедрять методики БИК-спектрометрии на всех этапах производственного контроля.

В процессе производства таблетированных лекарственных форм БИК-спектрометрию можно использовать на следующих этапах [5]:

- 1) при проведении входного контроля активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ по ряду показателей (подлинность, влажность, фракционный состав);
- 2) в процессе грануляции по показателям влажности, количественного определения, гранулометрического состава, однородности смешения;
- 3) в процессе таблетирования для количественного определения;
- 4) в процессе покрытия оболочкой: для контроля толщины покрытия, для количественного определения.

Если рассматривать процесс шире, то и на стадии упаковки возможен контроль упаковочных материалов по ряду показателей.

Объектом исследования стал процесс грануляции как наиболее критический, поскольку именно на этом этапе ещё возможно произвести коррекцию продукта и предотвратить производство некачественной лекарственной формы.

В качестве основного определяемого вещества была выбрана акридонуксусная кислота (АУК), так как именно по ней происходит контроль промежуточных продуктов на производстве и стандартизация готовой лекарственной формы. Однако существующий межоперационный контроль спектрофотометрическими методиками имеет множество недостатков: длительность анализа, необходимость использования стандартного образца АУК (ФСП Р N003824/01-021210), большой расход реактивов, сложная пробоподготовка, и, как следствие, большая погрешность определения. В рамках планируемой модернизации процесса производства данных таблеток была разработана методика количественного определения гранулята с использованием БИК-спектрометрии, которая упрощает пробоподготовку, снижает расход реактивов и не требует использования стандартных образцов.

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я – разработка методики количественного контроля лекарственной формы, позволяющая с необходимой быстротой и точностью количественно контролировать содержание основного действующего вещества в грануляте при производстве препарата «Циклоферон» в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве объекта анализа использовали гранулят, получаемый при производстве таблеток циклоферон, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, качество которого нормируется фармакопейной статьей предприятия (ФСП) Р N001049/02-061015. Основным действующим веществом является меглюмина акридонацетат, получаемый в процессе производства из двух активных фармацевтических субстанций: акридонуксусной кислоты (ФСП Р N003824/01-021210) и N-метилглюкамина (ФСП Р N002809/01-241212).

Для создания методики количественного определения использовали кюветный отсек, позволяющий снимать спектр пропускания. Все измерения проводили с помощью прибора Bruker МРА.

Обработку полученных данных и создание методик идентификации осуществляли с помощью программного продукта OPUS.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально для создания методики были использованы модельные смеси гранулята с диапазоном концентраций от 80 до 120% от номинальной концентрации основного действующего вещества. Для приготовления модельных смесей были рассчитаны количества вспомогательных веществ, которые составляли матрицу модельного гранулята. Далее с использованием аналитических весов, были созданы модельные смеси с точно известным (добавленным) количеством АУК, стандартизованной согласно ФСП Р N003824/01-021210.

Концентрации полученных смесей представлены в табл. 1.

Таблица 1. Концентрации модельных смесей гранулята таблеток циклоферон № 1-9

№ смеси	Концентрация АУК в грануляте, %
1	42,85551027
2	44,35087459
3	45,75829898
4	47,10196023
5	48,38471066
6	49,60693409
7	50,765595
8	51,8756716
9	52,93296527

Данные модельные смеси проанализированы методом БИК-спектрометрии с предварительной пробоподготовкой: навеску каждой смеси растворяли в 0,1 М растворе натрия гидроксида в мерной колбе вместимостью 50 мл и пропускали через бумажный фильтр. Полученный фильтрат каждый раз анализировали на БИК-спектрометре, используя кюветное отделение. Первые результаты процесса градуировки (калибровки) представлены на рис. 1. Из полученных результатов следует, что коэффициент корреляции данной градуировочной кривой (R^2) не удовлетворяет требованиям к методикам количественного определения (удовлетворительное значение R^2 должно быть $\geq 99,9$).

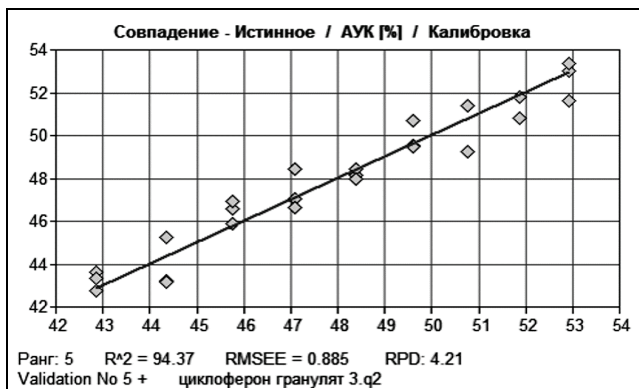


Рис. 1. Градуировочный график, полученный при использовании девяти модельных смесей гранулята таблеток циклоферон

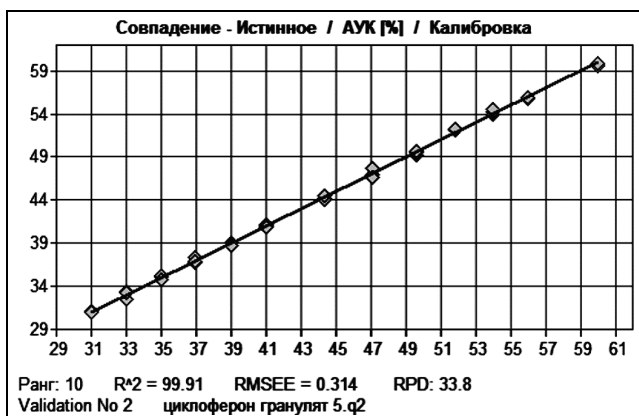


Рис. 2. Градуировочный график, полученный при использовании двадцати модельных смесей гранулята таблеток циклоферон

С целью улучшения качества градуировочного графика были созданы дополнительные модельные смеси гранулята данных таблеток, которые позволили значительно расширить диапазон градуировки за счет увеличения вариантов концентрации модельных смесей (табл. 2).

Затем 20 новых модельных смесей (модельные смеси 14–22) были проанализированы ранее) прошли аналогичную пробоподготовку и были добавлены при процессе построения градуировочного графика по данной методике. Результаты отражены на рис. 2.

В итоге был получен удовлетворительный результат по коэффициенту корреляции градуировочной кривой ($R^2=99,91$), что позволяет говорить о возможности применения метода БИК-спектрометрии для межоперационного контроля гранулята таблеток циклоферон.

Результаты валидации разработанной методики представлены в табл. 3.

Таблица 2. Концентрации модельных смесей гранулята таблеток циклоферон № 1–29

№ смеси	Концентрация АУК в грануляте, %
1	29,99066729
2	31,0260006
3	32,06880942
4	33,00216561
5	34,01728574
6	35,00541477
7	35,95586982
8	36,95497083
9	37,95154594
10	38,99778595
11	40,00119914
12	40,97941691
13	41,99114959
14	42,85551027
15	44,35087459
16	45,75829898
17	47,10196023
18	48,38471066
19	49,60693409
20	50,76559500
21	51,87567160
22	52,93296527
23	53,97844847
24	54,98732734
25	55,98551277
26	56,97644429
27	57,95311495
28	58,97404372
29	59,97387746

Полученные удовлетворительные результаты валидации позволяют говорить о возможности применения данной методики для межоперационного контроля гранулята таблеток циклоферон.

Таблица 3. Результаты валидации методики количественного определения АУК в грануляте при производстве препарата «Циклоферон таблетки»

Показатель	Значение	
Линейность	<i>Пересечение с осью ординат (a)</i>	
	Величина <i>a</i>	-0,13067
	Доверительный интервал для <i>a</i> при $p=0,95$	-1,23156–0,97021
	Критерий практической незначимости для <i>a</i>	1,28
	Пересечение с осью ординат статистически и практически незначимо отличается от нуля	
	<i>Тангенс угла наклона (b)</i>	
	Величина <i>b</i>	1,00102
	Доверительный интервал для <i>b</i> при $p=0,95$	0,98861–1,01343
	Тангенс угла наклона статистически незначимо отличается от единицы	
		<i>Остаточное стандартное отклонение S_0</i>
Величина S_0		0,7
Доверительный интервал разброса точек вокруг прямой ($S^*/t/b$)		1,43
Предельная полная неопределенность анализа Δ_{As}		1,6
Доверительный интервал разброса точек вокруг прямой не превышает предельную полную неопределенность анализа		
<i>Коэффициент корреляции (r)</i>		
Величина <i>r</i>		0,99929
Правильность	Среднее значение правильности (\bar{Z}), %	99,93
	Диапазон практической незначимости для \bar{Z} ($100 \pm 0,32 * \Delta_{As}$), %	99,49–100,51
	Граничные значения доверительного интервала для \bar{Z} ($\bar{Z} \pm \Delta Z$) при $p=0,95$, %	99,69–100,18
	Средняя правильность статистически и практически незначимо отличается от 100%	
Сходимость	Доверительный интервал отдельного определения (ΔZ), %	1,53
	Предельная полная неопределенность анализа Δ_{As}	1,6
	Доверительный интервал значений правильности не превышает предельно допустимую неопределенность анализа	

Выводы

1. Разработанная методика количественного определения позволяет достаточно быстро (не более чем за 5 мин) проводить количественное определение основного действующего вещества (акридонуксусной кислоты) в грануляте таблеток циклоферон.
2. Показано, что для создания данной методики количественного определения недостаточно использовать 9 модельных смесей в диа-

пазоне концентраций 80–120% от номинального, а необходимо использовать не менее 25 модельных смесей в более широком диапазоне концентраций АУК в грануляте.

3. Расширение применения данной методики для анализа конкретных готовых лекарственных форм требует проведения дальнейших отдельных исследований.

2. Крищенко В.П. Ближняя инфракрасная спектроскопия. М.: АО «Интерагротех». 1997. 638 с.
3. Ся Юй, Дорофеев В.Л. Ближняя инфракрасная спектроскопия в анализе аскорбиновой кислоты // Фармация. 2010. № 3. С. 9–12.
4. Европейская фармакопея на русском языке. Изд. VIII. Т. 1. М.: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ». 2015. С. 77–84.
5. Development and Submission of Near Infrared Analytical Procedures Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) March 2015. P. 2–4.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. Изд. XIII. Т. 1. М. 2015. 1470 с.

Поступила после доработки 21 мая 2017 г.

NEAR-INFRARED SPECTROMETRY AS A TOOL FOR IN-PROCESS CONTROL IN THE MANUFACTURE OF THE DRUG CYCLOFERON TABLETS, ENTERIC COATED

© G.A. Nechaeva, V.Y. Podushkin, 2017

G.A. Nechaeva

Post-graduate Student, Pharmaceutical Chemistry Department,
Federal State-Funded Educational Institution of Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
E-mail: kekki@bk.ru

V.Y. Podushkin

Ph.D. (Pharm.), Associate Professor, Pharmaceutical Chemistry Department,
Federal State-Funded Educational Institution of Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
E-mail: vitaly.podushkin@pharminnotech.com

Expansion of Russian pharmaceutical industry in field of production of tablet forms makes us to develop accurate methods of in-process control. Implementation of near-infrared methods allows making this control quicker, more repeatable and accurate. The developed method for the quantitative determination allows to quantify the main active ingredient (acridonacetic acid) in the granulate tablets CYCLOFERON. To create this technique you must use at least 25 model mixtures in a wide concentration range acridonacetic acid in the granules. The use of this technique for the analysis of various dosage forms requires further separate studies.

Key words: *near-infrared spectrometry, in-process control, tablet dosage forms, cycloferon tablets.*

REFERENCES

1. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. Izd. XIII. T. 1. M. 2015. 1470 s.
2. Krishhenko V.P. Blizhnjaja infrakrasnaja spektroskopija. M.: AO «Interagroteh». 1997. 638 s.
3. Sya Yui, Dorofeyev V.L. Near-infrared spectroscopy in the assay of ascorbic acid // Pharmacy. 2010. № 3. P. 9–12.
4. Evropejskaja farmakopeja na russkom jazyke. Izd. VIII. T. 1. M.: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ». 2015. S. 77–84.
5. Development and Submission of Near Infrared Analytical Procedures Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) March 2015. P. 2–4.