

# Определение основных показателей качества и оценка лекарственных пленок, содержащих янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид

**Ножкина Н. Н.**

*старший преподаватель, кафедра фармации и химии, фармацевтический факультет*

**Дворская О. Н.**

*д.фарм.н., доцент, заведующий, кафедра фармации и химии фармацевтического факультета*

*ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Челябинск, Российская Федерация*

**Автор для корреспонденции:** Дворская Оксана Николаевна; **e-mail:** dvoksnik@gmail.com

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Определены основные показатели качества и критерии их приемлемости для лекарственной пленки, содержащей янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид, в соответствии с требованиями действующей нормативной документации. Произведена оценка качества опытных серий лекарственной пленки, в соответствии с разработанными показателями качества. В результате проведенных исследований разработан проект нормативной документации на исследуемую лекарственную форму – «Лекарственная пленка на десну, содержащая янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид».

**Ключевые слова:** янтарная кислота, цетилпиридиния хлорид, лекарственная пленка, метод тонкослойной хроматографии (ТСХ), метод ВЭЖХ

**doi:** 10.29234/2308-9113-2022-10-3-85-91

**Для цитирования:** Ножкина Н. Н., Дворская О. Н. Определение основных показателей качества и оценка лекарственных пленок, содержащих янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид. *Медицина* 2022; 10(3): 85-91.

Необходимым этапом при создании новых лекарственных средств является разработка методик контроля их качества, применяя арсенал химических, физических или физико-химических методов анализа.

Сотрудниками Южно-Уральского государственного медицинского университета (г. Челябинск) была разработана лекарственная композиция в виде лекарственной пленки, содержащая янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид (ЦПХ) [4]. Для определения показателей качества полученной лекарственной формы было приготовлено три опытных серии по 100 штук. Полученные образцы оценивали в соответствии с требованиями действующей нормативной документации по следующим показателям качества: описание, размер лекарственной формы, однородность массы (средняя масса), pH, потеря в массе при высушивании, подлинность, однородность дозирования действующих веществ, растворение, количественное содержание и микробиологическая чистота.

Исследуемая ЛФ представляет собой однородную гомогенную прозрачную эластичную пленку, без механических включений прямоугольной формы, размером  $10 \times 20 \pm 0,2$  мм, толщина –  $2,8 \pm 0,2$  мм.

Водное извлечение пленочной массы имеет нейтральное значение pH раствора ( $7,0 \pm 0,2$ ) и соответствует pH ротовой полости.

Определение показателя «Однородность массы лекарственных пленок» проводили в средней пробе ( $n=20$ ) каждой партии, путем взвешивания каждой единицы, средняя масса лекарственной пленки составила  $0,080 \pm 0,002$  г. Качество каждой партии найдено удовлетворительным, так как не более 2-х индивидуальных масс пленок имели отклонение от средней массы на величину, не более  $\pm 7,5\%$ .

Значение показателя «Потеря в массе при высушивании» лекарственных пленок должно быть не более 5%, качество исследуемой лекарственной формы каждой партии соответствует данному критерию.

В доступной литературе отсутствует информация о методах одновременного качественного и количественного определения янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида в лекарственных средствах. Поэтому были разработаны условия хроматографического определения действующих компонентов в лекарственных пленках комплексного антимикробного и антиоксидантного действия.

В качественном анализе фармацевтической практики используют хроматографию в тонком слое сорбента (метод ТСХ) благодаря экспрессности, точности и простоте пробоподготовки.

Для оценки подлинности янтарной кислоты и ЦПХ при их совместном присутствии в лекарственных пленках была разработана методика ТСХ-анализа. Определение проводили согласно ОФС.1.2.1.2.0003.15 «Тонкослойная хроматография» ГФ РФ XIV изд. [2] на пластинках «Sorbfil»  $10 \times 20$  см (ПТСХ-АФ-А, Россия).

Для исследования были приготовлены следующие растворы:

*Испытуемый раствор.* К навеске измельченной пленочной массы, эквивалентной 2,5 мг янтарной кислоты и 1 мг ЦПХ, прибавляли 1 мл этилового спирта, встряхивали в течение 10 минут, фильтровали.

*Раствор сравнения (СО) янтарной кислоты.* 25 мг (точная навеска) стандартного образца янтарной кислоты помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяли в 5 мл этилового спирта, доводили до метки тем же растворителем и перемешивали.

*Раствор сравнения (СО) ЦПХ.* 25 мг (точная навеска) стандартного образца ЦПХ помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в 15 мл этилового спирта, доводили тем же растворителем до метки, перемешивали.

*Методика проведения испытания.* На линию старта хроматографической пластинки микрошприцем наносили по 2 мкл испытуемого раствора и соответствующих растворов сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушили на воздухе, хроматографировали восходящим способом в камере, предварительно насыщенной системой растворителей. После того, как фронт растворителей достигал линии финиша, пластинку вынимали из камеры, сушили на воздухе до удаления следов растворителя, затем обрабатывали раствором соответствующего детектора.

Приготовление растворов детекторов проводили согласно методикам ОФС.1.3.001.15 «Реактивы. Индикаторы» ГФ РФ XIV изд. [2].

На первом этапе исследования была изучена подвижность янтарной кислоты в растворах чистых растворителей с различным значением полярности и диэлектрической проницаемости. Растворители подбирались с учетом их доступности и относительно низкой токсичности. Из полученных данных следует, что оптимальная величина значения коэффициента подвижности ( $R_f$ ) наблюдалась при использовании растворителей с величиной диэлектрической проницаемости не более 20.

Приготовить систему растворителей с заданной элюирующей способностью возможно путем смешивания растворителей с разной полярностью. На основании полученных данных была выбрана бинарная система растворителей: этилацетат – этиловый спирт, и рассчитана элюирующая способность данной системы при различном соотношении этилового спирта (как более полярного растворителя) [1,5].

При хроматографировании янтарной кислоты в бинарной системе растворителей этилацетат : этиловый спирт (при разном соотношении) установлено, что повышение концентрации этилового спирта (более полярного растворителя) приводит к увеличению значения коэффициента подвижности, но только в пределах малых его концентраций. Увеличение содержания этилового спирта практически не увеличивает элюирующую способность системы, что было подтверждено теоретическими расчетами элюирующей способности бинарной системы растворителей [1,5].

На основании проведенных исследований была подобрана бинарная система растворителей этилацетат : этиловый спирт в объемном соотношении 80:20 (по объему) для оценки подлинности янтарной кислоты методом ТСХ. Значение  $R_f$  для янтарной кислоты в данных условиях равно  $0,82 \pm 0,04$ .

Поскольку перед нами стояла задача разработать методику определения подлинности янтарной кислоты и ЦПХ при совместном присутствии методом ТСХ, то на следующем этапе

исследования было проведено хроматографирование раствора ЦПХ в выбранных условиях. Для нанесения на хроматографические пластинки использовали раствор СО ЦПХ, детектирование осуществляли реактивом Драгендорфа, приготовленного согласно ОФС.1.3.001.15 «Реактивы. Индикаторы» ГФ РФ XIV изд. [2]. На хроматограмме желто-оранжевая зона адсорбции (продукт взаимодействия ЦПХ и реактива Драгендорфа) находилась на линии старта ( $R_f=0$ ), поэтому в элюирующую систему был добавлен раствор аммиака концентрированный, применяемый в составе систем растворителей при определении четвертичных аммониевых соединений. Система растворителей этилацетат: этиловый спирт: раствор аммиака концентрированный (80:20:20) является оптимальной для оценки подлинности ЦПХ, поскольку дальнейшее увеличение концентрации раствора аммиака не приводит к значительному увеличению коэффициента подвижности, значение которого равно  $0,60 \pm 0,05$ .

На следующем этапе исследования был проведен подбор детектора для одновременной идентификации янтарной кислоты и ЦПХ в системе растворителей: этилацетат: этиловый спирт: раствор аммиака концентрированный (80:20:20). С этой целью были приготовлены спиртовые растворы сульфоптаleineвых индикаторов, которыми были обработаны пластины после нанесения на них растворов СО янтарной кислоты и ЦПХ. В ходе проведенных исследований в качестве детектора был выбран раствор бромфенолового синего, при его использовании на хроматограмме были получены две зоны адсорбции, резко отличающиеся по цвету: светло-желтая (янтарная кислота) и темно-синяя (ЦПХ).

Для оценки подлинности янтарной кислоты и ЦПХ в лекарственных пленках был проведено хроматографирование спиртового извлечения из пленок, содержащих янтарную кислоту и ЦПХ, а также спиртового раствора СО ЦПХ и раствора СО янтарной кислоты в подобранной системе растворителей. Для идентификации янтарной кислоты в лекарственных пленках, в которых она находится в форме сукцината, было предложено предварительно выдерживать их в камере, насыщенной парами концентрированной хлористоводородной кислоты в течение 5 минут.

Результаты хроматографического определения показывают, что в данных условиях происходит полное разделение действующих веществ лекарственной формы; зоны адсорбции янтарной кислоты и ЦПХ по положению, интенсивности окраски и величине на хроматограмме совпадают с зонами адсорбции растворов их стандартных образцов.

На основании проведенных исследований была разработана методика определения янтарной кислоты и ЦПХ при совместном присутствии в лекарственных пленках, которая включена в проект фармакопейной статьи, в раздел «Подлинность, метод ТСХ». Условия проведения хроматографического испытания приведены в таблице 1.

*Таблица 1. Условия проведения ТСХ для оценки подлинности янтарной кислоты и ЦПХ в лекарственных пленках при совместном присутствии*

	Условия проведения испытания
Пластинка	ТСХ пластины марки Sorbfil (ТУ26-11-17-89)
Подвижная фаза (ПФ)	этилацетат – этиловый спирт – раствор аммиака концентрированный 80:20:20 (по объему)
Детектор	0,1% спиртовой раствор бромфенолового синего, на хроматограмме две зоны адсорбции: светло-желтая (янтарная кислота) и темно-синяя (ЦПХ)

Универсальным фармакопейным методом анализа комбинированных лекарственных препаратов является высокоэффективная жидкостная хроматография (метод ВЭЖХ), позволяющая одновременно проводить определение подлинности и количественного содержания действующих или вспомогательных компонентов. В проведенных ранее исследованиях [3] разработана и валидирована методика ВЭЖХ–анализа с диодноматричным детектированием в градиентном режиме для оценки подлинности и количественного содержания янтарной кислоты и ЦПХ при совместном присутствии. Количественное содержание янтарной кислоты и ЦПХ, согласно требованиям действующей нормативной документации, должно быть не менее 90,0% и не более 110,0%; ЦПХ – не менее 85,0% и не более 115,0%.

Валидацию разработанной методики проводили согласно требованиям ГФ РФ XIV изд. по показателям: специфичность, пригодность хроматографической системы, линейность результатов и аналитическая область методики, правильность и прецизионность [3]. Полученные результаты свидетельствуют о пригодности разработанной методики и внесены в проект нормативной документации на данную лекарственную форму по показателям «Подлинность, метод ВЭЖХ», «Однородность дозирования действующих веществ» и «Количественное определение».

Испытание по показателю «Растворение» проводили в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» [2] в условиях испытания «Количественное определение», используя разработанную методику ВЭЖХ–анализа. Согласно полученным данным, каждая партия лекарственных пленок соответствует критерию, так как в среду растворения за 45 минут высвобождается из лекарственной формы более 80% от заявленного содержания янтарной кислоты и ЦПХ.

Контроль равномерного распределения янтарной кислоты и ЦПХ в лекарственных пленках проводили в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» способ 1 [2], в условиях испытания «Количественное определение», метод ВЭЖХ. Каждая исследуемая партия лекарственных пленок соответствует данному показателю качества, первый показатель приемлемости (AV, %) не превышает 15%, что удовлетворяет требованиям действующей ОФС.

В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота» ГФ РФ XIV изд. [1] лекарственные пленки относятся по показателю «Микробиологическая чистота» к категории 2. Проведено микробиологическое исследование полученных образцов лекарственных плёнок, установлено соответствие данным требованиям микробиологической чистоты.

## Заключение

Определены основные показатели качества и критерии их приемлемости для лекарственной пленки, содержащей янтарную кислоту и ЦПХ, в соответствии с требованиями действующей нормативной документации. Произведена оценка качества опытных серий лекарственных пленок, содержащих янтарную кислоту и ЦПХ, в соответствии с разработанными показателями качества. Все исследуемые серии лекарственных пленок соответствуют предъявляемым к ним требованиям.

В результате проведенных исследований разработан проект нормативной документации – «Спецификация на срок годности лекарственной пленки, содержащей янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид».

Разработанные методики также включены в проект Фармакопейной статьи на исследуемую лекарственную форму – «Лекарственная плёнка на десну, содержащая янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид».

## Литература

1. Гейсс Ф. Основы тонкослойной хроматографии (планарная хроматография). Пер. с англ. под ред. В.Г. Березкина. М.: 1999. 348 с.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание. 2018. [Электронный ресурс] *Режим доступа:* <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (дата обращения: 23.11.2022).
3. Дворская, О.Н., Ножкина Н.Н. Совместное определение янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида в пленках лекарственных методом градиентной высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Медицина* 2021; 9(2): 75-88, *doi:* 10.29234/2308-9113-2021-9-2-75-88
4. Ножкина Н.Н., Симонян Е.В., Сеницкий А.И., Филимонова О.И., Шишкова Ю.С., Белоусова Е.О. Способ получения лекарственного средства с кислотой янтарной и цетилпиридиний хлоридом местного действия. Патент на изобретение RU № 2617238 С1. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38263097>
5. Ножкина, Н.Н., Григорьева Г.П. Использование метода тонкослойной хроматографии в анализе кислоты янтарной. Основные достижения научных школ ЮУГМУ: Сборник материалов научно-практической конференции, посвященной 70-летию Южно-Уральского государственного медицинского университета. (Челябинск, 06 октября 2014 г.). ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», 2014. С. 115-118.

## Determination of the Main Quality Indicators and Evaluation of Medicinal Films Containing Succinic Acid and Cetylpyridinium Chloride

**Nozhkina N. N.**

*Senior Lecturer, Chair for Pharmacy and Chemistry, Faculty of Pharmacy*

**Dvorskaya O. N.**

*Doctor of Pharmacy, Assistant Professor, Head, Chair for Pharmacy and Chemistry, Faculty of Pharmacy*

*South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation*

**Corresponding Author:** *Dvorskaya Oksana, dvoksnik@gmail.com*

**Funding.** *The study had no sponsorship.*

**Conflict of interest:** *None declared.*

### Abstract

The main quality indicators and criteria for their acceptance for a medicinal film containing succinic acid and CPC were determined in accordance with the requirements of the current regulatory documentation. The quality of the pilot batches of the medicinal film was assessed in accordance with the developed quality indicators. As a result of the research, a draft regulatory documentation for the studied dosage form was developed – “Medicinal gum film containing succinic acid and cetylpyridinium chloride”.

**Keywords:** succinic acid, cetylpyridinium chloride, medicinal films, thin layer chromatography (TLC), high performance liquid chromatography

### References

1. Geiss F. Osnovy tonkoslojnoj hromatografii (planarnaja hromatografija) [Fundamentals of Thin Layer Chromatography (Planar Chromatography)] : Vol. 2. Translation in Russian edited by Berezkin V.G. Moscow: 1999. (In Russ.)
2. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. XIV izdanye. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition.] Available at: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (Accessed: 23.11.2022). (In Russ.)
3. Dvorskaja O.N., Nozhkina N.N. Sovmestnoe opredelenie jantarnoj kisloty i cetilpiridinija hlorida v plenkah lekarstvennyh metodom gradientnoj vysokojeffektivnoj zhidkostnoj hromatografii. [Combined Determination of Succinic Acid and Cetylpyridinium Chloride in Medicinal Films by Gradient High Performance Liquid Chromatography.] *Medicine* 2021; 9(2): 75-88, doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-2-75-88 (In Russ.)
4. Nozhkina N.N., Simonyan E.V., Sinickij A.I., Filimonova O.I., Shishkova Yu.S., Belousova E.O. Sposob poluchenija lekarstvennogo sredstva s kislotoj jantarnoj i cetilpiridiniij hloridom mestnogo dejstvija. [Method for obtaining a medicinal product with succinic acid and cetylpyridinium chloride of local action.] Patent na izobrenenie RU № 2617238 C1 [Patent for invention RU No. 2617238 C1]. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38263097>. (In Russ.)
5. Nozhkina, N.N., Grigor'eva G.P. Ispol'zovanie metoda tonkoslojnoj hromatografii v analize kisloty jantarnoj. [The use of thin layer chromatography in the analysis of succinic acid.] Osnovnye dostizheniya nauchnyh shkol YUUGMU: Sbornik materialov nauchno-prakticheskoy konferencii, posvyashchennoj 70-letiyu Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. (Chelyabinsk, 06 oktyabrya 2014 g.). [Main achievements of scientific schools of South Ural State Medical University: Collection of materials of the scientific-practical conference dedicated to the 70th anniversary of the South Ural State Medical University. (Chelyabinsk, October 06, 2014).] GBOU VPO «Yuzhno-Ural'skij gosudarstvennyj medicinskij universitet», 2014. P. 115-118. (In Russ.)