

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СТАНДАРТИЗАЦИИ НОВЫХ НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПАНТОГАМА И КИСЛОТЫ ЯНТАРНОЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

В. Ф. Дзюба¹, А. И. Сливкин¹, С. Н. Суслина², Е. В. Филонова¹, Д. А. Сливкин², А. Н. Лукин¹

¹Воронежский государственный университет

²Российский университет дружбы народов

Поступила в редакцию 25.04.2011 г.

Аннотация. Разработана методика идентификации и количественного определения янтарной кислоты в таблетках и суппозиториях, содержащих пантогам и янтарную кислоту с использованием ВЭЖХ. Показано, что метод ИК-спектроскопии можно использовать для определения подлинности пантогама, количественное определение которого в указанных лекарственных формах проводилось методом комплексонометрии.

Ключевые слова: пантогам, кислота янтарная, детская лекарственная форма, суппозитории, комплексонометрия, ИК-спектроскопия, высокоэффективная жидкостная хроматография, валидация.

Abstract. The HPLC-methodic of identification and assay of siccine acid in pills and suppositories with pantogam and siccine acid was developed. It was shown that UR-spectroscopy can be used for identification of pantogam. Assay of pantogam in pills and suppositories was made by chelatometry.

Keywords: Pantogam, siccine acid, infantile dosage form, suppositories, chelatometry, UR-spectroscopy, high-performance liquid chromatography, validation.

ВВЕДЕНИЕ

Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) находит широкое применение для идентификации, анализа степени чистоты и количественного определения лекарственных средств (ЛС) [1—3]. Универсальность данного метода делает его незаменимым не только в контроле производства ЛС, но и на ранних стадиях разработки новых лекарств [4].

Определение подлинности ЛС методом ВЭЖХ основано на сравнении хроматографической подвижности компонентов испытуемого образца с подвижностью эталона и определении параметров удерживания действующего вещества. В качестве эталона используется стандарт лекарственного вещества, входящего в состав исследуемой лекарственной формы (ЛФ). Количественное определение с использованием ВЭЖХ основано на сравнении величин площадей пиков смеси и стандартного вещества. Иногда также используется метод абсолютной калибровки. Одновременно данным методом возможно определение однородности дозирования испытуемой ЛФ данным методом [5].

ИК-спектроскопия в фармацевтическом анализе используется преимущественно для установле-

ния подлинности лекарственных субстанций [1]. В последние годы в профильных научных журналах, монографиях появились публикации, доказывающие возможность применения данного метода для установления подлинности действующих веществ в лекарственных формах, например, в таблетках [2, 3, 6, 7].

Целью настоящей работы является разработка методик анализа комбинированных лекарственных средств на основе пантогама и кислоты янтарной с использованием методов ВЭЖХ, ИК-спектроскопии, комплексонометрии.

МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования являлись разработанные авторами таблетки и суппозитории ноотропного действия двух составов на основе пантогама и кислоты янтарной.

Состав таблеток №1: пантогама (ФСП 42-0348395903) — 0,20 г; кислоты янтарной (ФСП 42-0009-00) — 0,20 г; лактозы гранулированной — 0,06 г; метилцеллюлозы — 0,04 г; стеарата кальция — 0,01 г; карбоната магния — 0,04 г; талька — 0,01 г; общая масса таблетки — 0,50 г.

Состав таблеток-ядер №2: пантогама — 0,050 г; кислоты янтарной — 0,050 г; картофельного крахмала — 0,044 г; маннита — 0,040 г; поливинилпирролидона 10 % водного — 0,006 г; кислоты стеари-

© Дзюба В. Ф., Сливкин А. И., Суслина С. Н., Филонова Е. В., Сливкин Д. А., Лукин А. Н., 2011

новой — 0,004 г; аэросила — 0,006 г; общая масса таблетки — 0,200 г [8].

Состав суппозитория №1: пантогама — 0,20 г; кислоты янтарной — 0,20 г; твердого жира типа А — 1,00 г; общая масса суппозитория — 1,40 г.

Состав суппозитория №2: пантогама — 0,20 г; кислоты янтарной — 0,20 г; твердого жира типа А — 0,96 г; эмульгатора Т-2 — 0,04 г; общая масса суппозитория — 1,40 г [9].

В качестве рабочих стандартных образцов использовались: субстанция кислоты янтарной (ФСП 42-0348395903) производства ООО «Полисинтез», Россия. РN002810/170308, субстанция пантогама (ФС42-2391-99 производства ФГУП «СКТ Техно-лог» Минобразования России)

ИДЕНТИФИКАЦИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В ТАБЛЕТКАХ СОСТАВОВ №1 И №2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ КИСЛОТЫ ЯНТАРНОЙ МЕТОДОМ ВЭЖХ

Подлинность кислоты янтарной в таблетках композитного состава пантогама и кислоты янтарной определяли методом ВЭЖХ по времени удерживания.

Условия хроматографирования:

- жидкостный хроматограф Agilent 1100, снабженный многоволновым детектором с диодной матрицей;

- колонка с обращенной фазой (Zobrax Extend-C18), размер колонки 2×150 мм заполняется сорбентом размером частиц 5 мкм;

- детектирование — многоволновой режим в диапазоне длин волн 190—950 нм.

- приготовление подвижной фазы: к 800 мл воды в мерной колбе вместимостью 1000 мл прибавляли кислоты ортофосфорной концентрированной до pH=2,3 и перемешивали.

- температура термостатирования колонки — (35 ± 0,3) °С;

- объем вводимой пробы 20 мкл.

Приготовление испытуемого раствора из таблеток:

Около 0,5 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и растворяли в 30 мл воды ($t=60$ °С), довели объем раствора водой до метки и тщательно перемешивали. Фильтровали через фильтр типа «Миллипор» с размером пор 0,45 мкм или через плотный бумажный фильтр «синяя лента» (ТУ 6-09-1678-86), отбрасывая первые 15 мл фильтрата.

Последовательно, не менее 3 раз, хроматографировали испытуемый раствор и раствор рабочего стандартного образца (РСО) кислоты янтарной (рис. 1, 2).

Раствор РСО готовили следующим образом: около 0,2 г (точная навеска) стандартного образца кислоты янтарной (ФСП 42-0348395903 или другой, зарегистрированной в РФ аналогичного каче-

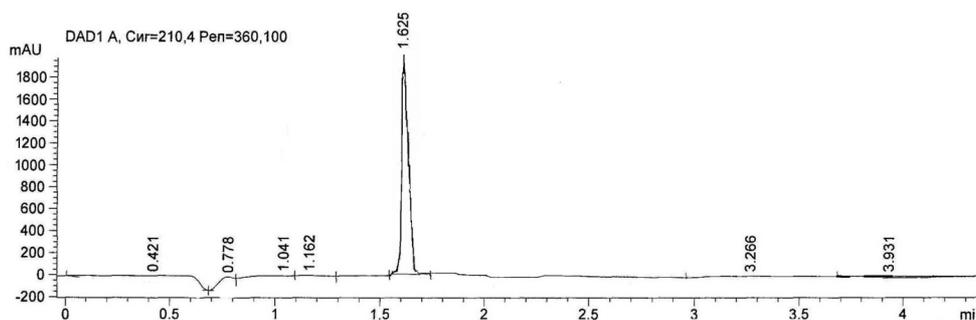


Рис. 1. Хроматограмма РСО кислоты янтарной

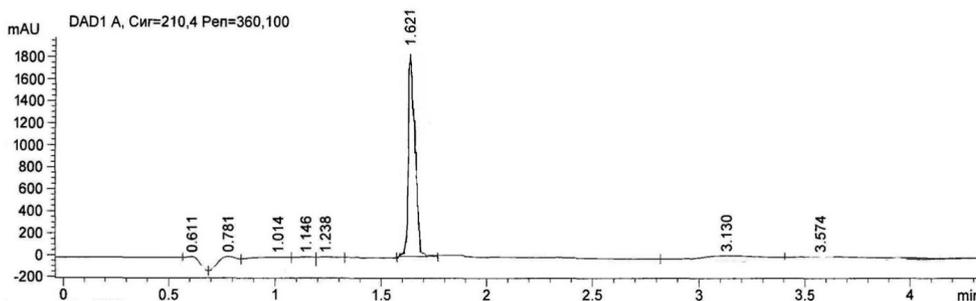


Рис. 2. Хроматограмма кислоты янтарной в таблетках образца 1

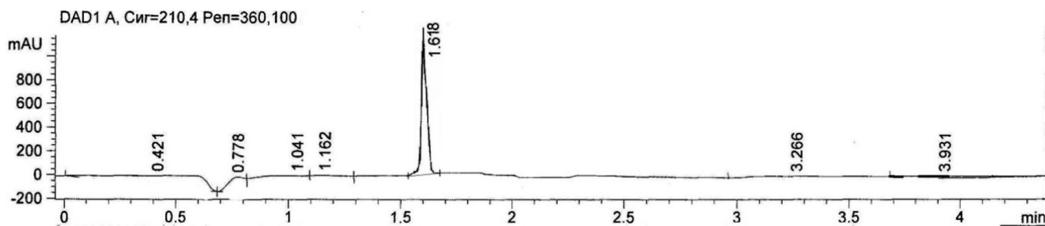


Рис. 3. Хроматограмма кислоты янтарной в таблетках образца 2

ства) помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и растворяли в подогретой воде ($t=60\text{ }^{\circ}\text{C}$), доводили объем раствора водой до метки и тщательно перемешивали.

Проверка пригодности хроматографической системы: В дозатор жидкостного хроматографа пять раз последовательно вводили по 20 мкл раствора РСО кислоты янтарной и регистрировали хроматограммы. После получения хроматограмм, учитывая значение ширины пика у основания, рассчитывали эффективность хроматографической колонки для пика кислоты янтарной. Эффективность хроматографической колонки была не менее 1510 теоретических тарелок. Показатель асимметрии пика кислоты янтарной был не более 2,35. Относительное стандартное отклонение площади и значение времени удерживания пика кислоты янтарной, рассчитанное не менее чем по пяти хроматограммам, не превышало 5%. Полученные нами в эксперименте величины составили, соответственно: 1556 теоретических тарелок, относительное стандартное отклонение таблеток образцов №1 и №2 соответственно, 1,37; 2,8%.

Время удерживания РСО кислоты янтарной в выше названных условиях составляет 1,625 мин, и совпадает с временем удерживания кислоты янтарной в таблетках — 1,621 мин и 1,618 мин, что подтверждает подлинность таблеток образцов 1 и 2.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КИСЛОТЫ ЯНТАРНОЙ В ТАБЛЕТКАХ, СОДЕРЖАЩИХ ПАНТОГАМ И КИСЛОТУ ЯНТАРНУЮ МЕТОДОМ ВЭЖХ

Подготовку пробы и количественное определение кислоты янтарной проводили методом ВЭЖХ в условиях, идентичных тем, что были описаны в разделе «Определение подлинности». Количественное содержание кислоты янтарной рассчитывали исходя из площади пика по формуле (1).

Последовательно, не менее 3 раз, хроматографировали испытуемый раствор и раствор рабочего стандартного образца (РСО) кислоты янтарной (рис. 1—3).

Содержание кислоты янтарной, в граммах (X), рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot m \cdot 500}{S_0 \cdot a \cdot 500} = \frac{S \cdot a_0 \cdot m}{S_0 \cdot a}, \quad (1)$$

где S — площадь пика кислоты янтарной на хроматограмме испытуемого раствора; S_0 — площадь пика кислоты янтарной на хроматограмме стандартного раствора; a — навеска порошка растертых таблеток, в граммах; a_0 — навеска стандартного образца кислоты янтарной, в граммах; m — средняя масса таблетки, в граммах.

Содержание кислоты янтарной в 1 таблетке должно быть от 0,19 до 0,21 г.

Приготовление подвижной фазы проводили аналогично описанному в разделе определения подлинности кислоты янтарной в таблетках.

Приготовление раствора РСО кислоты янтарной проводили аналогично описанному в разделе определения подлинности кислоты янтарной в таблетках.

Проверку пригодности хроматографической системы проводили по методике, описанной в разделе определения подлинности кислоты янтарной в таблетках.

Результаты испытаний представлены в табл. 1.

Кислоты янтарной в препарате должно быть от 0,19 до 0,21 г ($\pm 5\%$ от номинального) — для образца 1 и от 0,046 до 0,054 г ($\pm 7,5\%$ от номинального) — для образца 2, считая на среднюю массу таблетки. Полученные результаты (табл. 1) свидетельствуют о том, что данные таблетки образцов 1 и 2 соответствуют требованиям ГФ XI.

Таблица 1
Результаты количественного определения кислоты янтарной в таблетках образцов 1 и 2

Образец	S пика	Содержание ЛВ	
		г	%
Образец 1	2996	0,197	98,6
Образец 2	1625	0,049	98,3

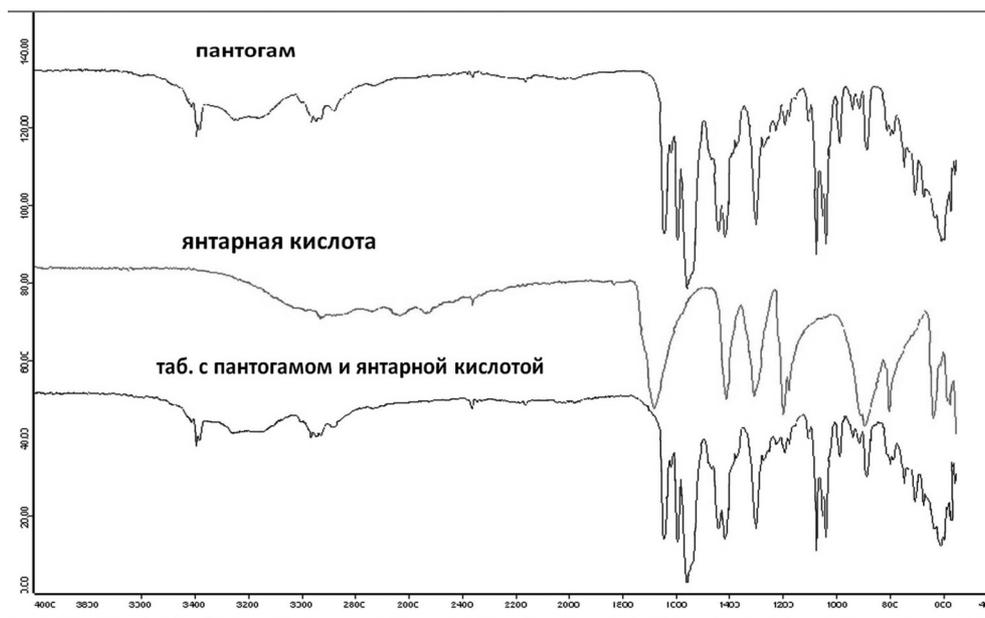


Рис. 4. ИК-спектр пантогама, кислоты янтарной и таблеток пантогама и кислоты янтарной

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ ПАНТОГАМА

0,5 г (т.н.) порошка растертых таблеток взбалтывают с 5 мл воды, фильтруют через бумажный фильтр. Полученный раствор дает характерную реакцию на ион Ca^{2+} с оксалатом аммония. Наблюдается выпадение белого осадка оксалата кальция, растворимого в разведенных минеральных кислотах. Реакцию необходимо вести в нейтральной среде.

Для идентификации пантогама использована ИК-спектроскопия. Спектры сняты на приборе Vertex 70 фирмы Bruker. Несколько таблеток растираются в агатовой ступке. Для определения наличия действующих веществ в исследуемой ЛФ берется небольшое количество (несколько мг) массы порошка растертых таблеток и наносится на грань призмы прибора. Полученный спектр сравнивают со стандартными ИК-спектрами пантогама и янтарной кислоты (рис. 4).

Анализ спектров показывает, что в области $1700\text{—}400\text{ см}^{-1}$ характерные максимумы лекарственной формы по интенсивности и положению на оси волновых чисел, в основном, совпадают с таковыми пантогама, что позволяет использовать ИК-спектроскопию для идентификации пантогама а разработанных таблетках.

Количественное определение пантогама методом комплексонометрического титрования 0,5 г порошка растертых таблеток растворяли в 30 мл воды, прибавляли 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси эриохрома черного Т. Содержимое колбы перемешивали еще в

течение 2—3 мин и титровали 0,05 М раствором трилона Б до ярко-голубой окраски.

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,02523 г пантогама, которого в препарате должно быть от 0,19 до 0,21 г ($\pm 5\%$ от номинального) — для образца 1 и от 0,046—0,054 г ($\pm 7,5\%$ от номинального) — для образца 2, считая на среднюю массу таблетки.

В результате количественного определения пантогама в таблетках были получены следующие результаты: содержание пантогама в таблетках образца 1, в среднем, составило 0,199 г, в таблетках образца 2 — 0,0501 г. Данная методика дает четкие воспроизводимые результаты с относительной ошибкой 1,16%.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В СУППОЗИТОРИЯХ СОСТАВОВ №1 И №2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ КИСЛОТЫ ЯНТАРНОЙ МЕТОДОМ ВЭЖХ

Подлинность кислоты янтарной в суппозиториях определяли по времени удерживания на хроматограмме относительно РСО кислоты янтарной.

Условия хроматографирования:

- жидкостный хроматограф, снабженный многоволновым детектором с диодной матрицей;
- колонка с обращенной фазой (Zobrax Extend-C18), размер колонки 2 x 150мм заполняется сорбентом размером частиц 5 мкм;

- детектирование — многоволновой режим при диапазоне длин волн 190—950 нм.
- приготовление подвижной фазы описано в разделе определения подлинности кислоты янтарной в таблетках.
- температура термостатирования колонки — $(35 \pm 0,3) ^\circ\text{C}$;
- объем вводимой пробы 20 мкл.

Приготовление испытуемого раствора из суппозитория:

Одну свечу помещали в колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл теплой воды. Основу расплавляли при перемешивании на водяной бане ($40\text{—}50 ^\circ\text{C}$) в течение 3—5 мин, поддерживая температуру в колбе около $40 ^\circ\text{C}$. Затем содержимое колбы охлаждали, осаждая твердый жир на стенках колбы. Полученное извлечение фильтровали через плотный бумажный фильтр «синяя лента» (ТУ 6-09-1678-86), отбрасывая первые 15 мл фильтрата.

Последовательно, не менее 3 раз, хроматографировали испытуемые растворы и раствор рабочего стандартного образца (PCO) кислоты янтарной (рис. 1, 5, 6).

Приготовление раствора PCO кислоты янтарной описано в разделе определения подлинности кислоты янтарной в таблетках.

Проверку пригодности хроматографической системы проводят, как описано в разделе опреде-

ления подлинности кислоты янтарной в таблетках. Время удерживания кислоты янтарной в PCO составляет 1,625 мин, в суппозиториях состава №1 — 1,578 мин, состава №2 — 1,621 мин. Совпадение времен удерживания кислоты янтарной на хроматограммах образцов из суппозитория с временем удерживания PCO кислоты янтарной свидетельствует о подлинности исследуемых суппозитория по субстанции: янтарная кислота (рис. 1, 5, 6).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КИСЛОТЫ ЯНТАРНОЙ МЕТОДОМ ВЭЖХ

Количественное содержание кислоты янтарной определяли сравнением площадей пиков на хроматограмме исследуемых образцов с площадью пика кислоты янтарной и, соответственно, расчетами по формуле (1).

Условия хроматографирования аналогичны вышеприведенным при определении подлинности суппозитория.

Приготовление испытуемого раствора из суппозитория:

Одну свечу (точная навеска) помещали в колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл теплой воды. Основу расплавляли при перемешивании на водяной бане ($40\text{—}50 ^\circ\text{C}$) в течение 3—5 мин, поддерживая температуру в колбе около $40 ^\circ\text{C}$. Затем содержимое колбы охлаждали, осаждая твердый жир на стенках колбы. Полученное извлечение фильтровали через плотный бумажный фильтр

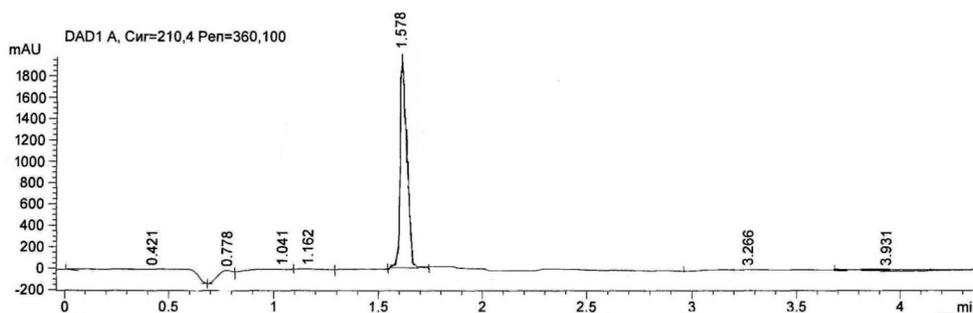


Рис. 5. Хроматограмма суппозитория пантогама и кислоты янтарной состава №1

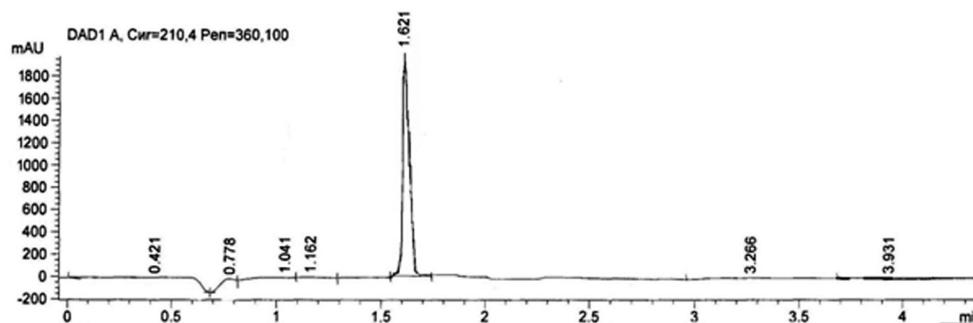


Рис. 6. Хроматограмма суппозитория пантогама и кислоты янтарной состава №2

«синяя лента» (ТУ 6-09-1678-86), отбрасывая первые 15 мл фильтра.

Последовательно, не менее 3 раз, хроматографировали испытуемый раствор и раствор рабочего стандартного образца (РСО) кислоты янтарной.

Содержание кислоты янтарной, в граммах (X), рассчитывали по формуле (1).

Приготовление подвижной фазы, раствора РСО кислоты янтарной и проверку пригодности хроматографической системы проводили аналогично вышеописанному для таблеток.

Содержание кислоты янтарной в препарате должно быть от 0,19 до 0,21 г ($\pm 5\%$ от номинального), считая на среднюю массу суппозитория. Таким образом, определенное методом ВЭЖХ содержание кислоты янтарной в суппозиториях состава №1 в среднем составило 0,195 г, в суппозиториях состава №2 — 0,204 г, что соответствует требованиям ГФ XI к данной лекарственной форме.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ ПАНТОГАМА

Одну свечу помещали в колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 20 мл теплой воды. Основу расплавляли при перемешивании на водяной бане (40—50 °С), прибавляли 10 мл гексана, аккуратно перемешивали круговыми движениями, не допуская интенсивного встряхивания, в течение 3—5 мин, поддерживая температуру в колбе около 40 °С. При помощи делительной воронки отделяли водную фазу, содержащую лекарственные вещества. Далее прибавляли 0,2 мл оксалата аммония. Наблюдается выпадение белого осадка оксалата кальция, растворимого в разведенных минеральных кислотах.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАНТОГАМА КОМПЛЕКСОМЕТРИЧЕСКИМ ТИТРОВАНИЕМ

Одну свечу (точная навеска) помещали в колбу для титрования вместимостью 100 мл, прибавляли 20 мл теплой воды. Основу расплавляли при перемешивании на водяной бане (40—50 °С), прибав-

ляли 10 мл гексана, аккуратно перемешивали круговыми движениями, не допуская интенсивного встряхивания, в течение 3—5 мин, поддерживая температуру в колбе около 40 °С. Прибавляли 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси эриохрома черного Т. Содержимое колбы перемешивали еще в течение 2—3 мин и титровали 0,05 М раствором трилона Б до ярко-голубой окраски водного слоя. Содержимое колбы перед титрованием не остужают, начальная температура титрования около 35 °С. 1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,02523 г пантогама, которого в препарате должно быть от 0,19 до 0,21 г ($\pm 5\%$ от номинального), считая на среднюю массу суппозитория.

Таким образом, определенное титриметрически содержание пантогама в суппозиториях состава №1, в среднем, составило 0,199 г, в суппозиториях состава №2 — 0,201 г. Данная методика дает четкие воспроизводимые результаты с относительной ошибкой 1,16%.

ВАЛИДАЦИЯ ВЭЖХ-МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ

Валидационную оценку методики осуществляли согласно требованиям ГОСТ Р ИСО 5725 и рекомендациям Международной конференции по гармонизации ICH Q2(R1) по следующим характеристикам: линейность, аналитическая область, правильность и прецизионность [10, 11].

ЛИНЕЙНОСТЬ АНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ И ДИАПАЗОН

Для определения линейности и диапазона аналитической методики проводили запись хроматограмм растворов смеси янтарной кислоты и пантогама. Концентрация определяемых веществ находилась в диапазоне от 50% до 150% от искомой концентрации. Приготовление растворов смеси янтарной кислоты и пантогама осуществляли из стандартных растворов янтарной кислоты с кон-

Таблица 3

Составы стандартных растворов янтарной кислоты и пантогама

Название	Содержание искомым веществ в растворе от заданной концентрации, %				
	50	75	100	125	150
Раствор пантогама, С=2,0мг/мл, мл	5	7,5	10	12,5	15
Раствор пантогама, С=2,0мг/мл, мл	5	7,5	10	12,5	15
Вода, мл	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100

Таблица 4
Зависимость площади пиков янтарной кислоты от концентрации

Содержание, % от нормируемого значения	Концентрация янтарной кислоты	Площадь пика
50	0,16	128,19
75	0,18	143,96
100	0,20	159,95
125	0,22	175,27
150	0,24	192,30

центрацией 2 мг/мл и пантогама с концентрацией 2 мг/мл. Для этого необходимые объемы стандартных растворов янтарной кислоты и пантогама помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл доводили до метки и фильтровали (см. табл. 3).

Приготовленные растворы подвергали ВЭЖХ анализу с использованием разработанной методики.

Установление линейности аналитической методики определения янтарной кислоты в таблетках осуществляли следующим образом. На полученных хроматограммах находили площадь пиков янтарной кислоты. Данные представлены в табл. 4.

По полученным данным строили график зависимости площади пиков янтарной кислоты от ее концентрации и рассчитывали уравнение регрессии. График зависимости площади пиков янтарной кислоты от ее концентрации в растворе представлена на рис. 7.

Из представленного графика следует, что во всем исследуемом диапазоне наблюдается линейная зависимость площади пиков от концентрации янтарной кислоты, которая аппроксимируется уравнением $y = 799,45x + 0,0262$, коэффициент корреляции более 0,99.

Таким образом, по полученным данным можно сделать заключение, что аналитическая методика количественного определения янтарной кислоты методом ВЭЖХ при совместном присутствии с пантогамом обладает приемлемой линейностью в области ожидаемых концентраций кислоты янтарной.

ПРАВИЛЬНОСТЬ МЕТОДИКИ

Правильность аналитической методики оценивали по значению RSD (%) открываемости исследуемого вещества (%) на трех уровнях концентрации исследуемых веществ: 50 %, 100 % и 150 % от нормируемого значения. Для этого измельчали пять таблеток-плацебо, в котором исследуемые вещества были заменены эквивалентным количеством лактозы. Точную навеску порошка таблеток-плацебо (около 0,35 г) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли стандартные растворы пантогама (2 мг/мл) и янтарной кислоты (2 мг/мл) (состав раствора представлен в таблице 5), воды около 50 мл и растворяли на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Объем раствора доводили водой до метки и перемешивали. 5 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем раствора подвижной фазой до метки. Полученный раствор фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,2—0,45 мкм и анализировали по три раза на каждом уровне концентраций исследуемых ве-

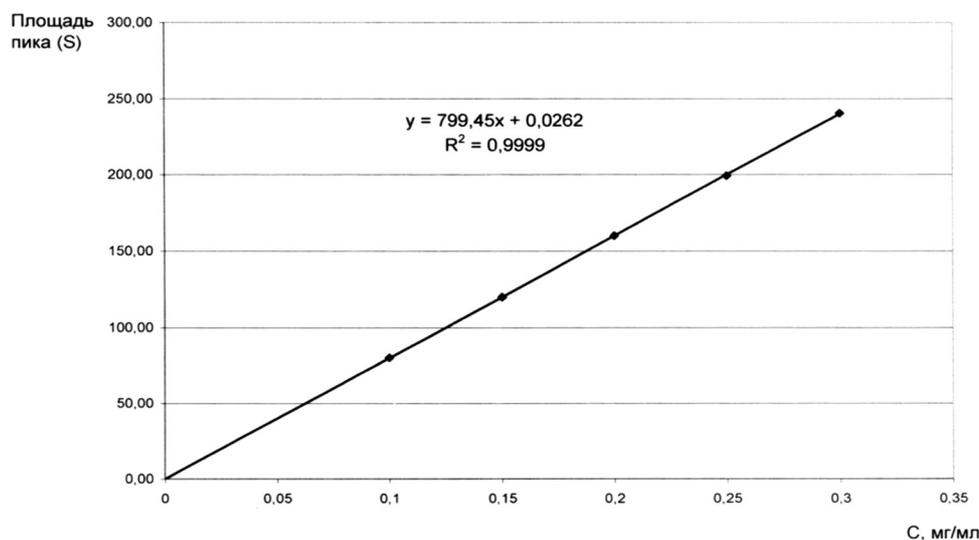


Рис. 7. График зависимости площади пиков от концентрации янтарной кислоты в растворе

Таблица 5

Определение правильности методики

№ п/п	Добавлено янтарной кислоты, мг	Найдено янтарной кислоты, мг	Открываемость янтарной кислоты, %
1	10	9,93	99,30
2	10	10,05	100,50
3	10	9,75	97,50
4	20	20,10	100,50
5	20	20,15	100,75
6	20	20,00	100,00
7	30	29,70	99,00
8	30	29,90	99,67
9	30	30,30	101,00
RSD, % = 1,10			

ществ. Полученные данные представлены в таблице 5.

Относительное стандартное отклонение (RSD, %) не превышает 2%, т.е. что подтверждает соответствие методики требованиям ГОСТ Р ИСО 5725 и рекомендациям Международной конференции по гармонизации ICH Q2(R1).

ПОВТОРЯЕМОСТЬ (СХОДИМОСТЬ)

Повторяемость методики определяли на одном образце растертых таблеток в 6 повторностях. Точную навеску порошка растертых таблеток около 0,35 г помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, воды около 50 мл и растворяли на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Объем раствора доводили до метки, перемешивали. 5 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем раствора подвижной фазой до метки. Полученный раствор фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,2—0,45 мкм и анализировали. Данные представлены в табл. 6.

Критерий приемлемости выражался величиной относительного стандартного отклонения (RSD, %), он составил 0,81%, что свидетельствует о соответствии разработанной методики требованиям НД по параметру сходимости.

Таким образом, проведенные исследования подтверждают валидность предлагаемой методики и позволяют рекомендовать ее для стандартизации разработанных лекарственных форм.

Таблица 6

Определение повторяемости методики

Содержание янтарной кислоты в таб., мг	Найдено янтарной кислоты, мг
160,0	160,05
160,0	159,50
160,0	158,70
160,0	161,60
160,0	157,80
160,0	159,80
RSD, % = 0,81 %	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Государственная фармакопея РФ; 12-е изд., Ч.1, Москва (2007).
2. European Pharmacopoeia 5-th Edition (Eur.Ph.) (2008).
3. The United State Pharmacopoeia XXX (USP XXX) (2007).
4. Кузнецов А. П. Определение посторонних примесей в суппозиториях, содержащих глюкозамина гидрохлорид и диклофенак / Кузнецов А. П., Компанцев Д. В., Компанцева Е. В. // *Вопр. биолог., мед. и фарм. химии.* — 2006. — № 4. — С. 17—19.
5. Шатц В. Д. Высокоэффективная жидкостная хроматография: Основы теории. Методология. Применение в лекарственной химии / В. Д. Шатц, О. В. Сахарова. — Рига: Зинатне. — 1988. — 391с.
6. Дорофеев В. А. Выявление фальсифицированных лекарственных препаратов, содержащих фторхинолоны, с использованием метода ИК-спектроскопии / Дорофеев В. Л., Коновалов А. А., Кочин В. Ю., Арзамасцев А. П. // *Вестн. ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация.* — 2004. — №2 — С. 183—187.
7. Арзамасцев А. П. Современное состояние проблемы применения ИК-спектроскопии в фармацевтическом анализе лекарственных средств / Арзамасцев А. П., Садчикова Н. П., Титова А. В. // *Хим.-фарм. журн.* — 2008. — Т.42, №8. — С. 26—30.
8. Разработка комплексного ноотропного средства на основе пантогама и кислоты янтарной / Сливкин А. И. [и др.] // *Вестн. ВГУ. Сер.: Химия. Биология. Фармация.* — 2010. — №1 — С. 170—177.
9. Разработка состава, технологии изготовления и стандартизации ректальных суппозиториях на основе пантогама и кислоты янтарной / Дзюба В. Ф. [и др.] // *Вестн. ВГУ. Сер.: Химия. Биология. Фармация.* — 2010. — №2 — С. 144—149.

10. Алдашева Ж. И. Практические аспекты работ по валидации аналитических методик / Ж. И. Алдашева, В. В. Беляев, В. В. Береговых // Фармация. — 2008. — №7. — С. 9—13.

11. Мешковский А. П. Фармацевтическая разработка — необходимая предпосылка валидации / А. П. Мешковский // Фармация — 2008. — №8. — С. 6—11.

Дзюба Валентина Филипповна — доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ, кандидат фармацевтических наук, доцент; тел.: (473) 2593152, e-mail: pfi.pharm@mail.ru

Dzuba Valentina P. — docent of the pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology department, Voronezh State University; candidate of pharmaceutical science; tel.: (473) 259-31-52, e-mail: pfi.pharm@mail.ru

Сливкин Алексей Иванович — зав. кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ, доктор фармацевтических наук, профессор; тел.: (473) 255-47-76, e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Slivkin Alexsey I. — professor head of the pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology department, Voronezh State University; doctor of pharmaceutical science; tel.: (473) 255-47-76, e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Суслина Светлана Николаевна — доцент медицинского факультета Российского университета дружбы народов, доцент, кандидат фармацевтических наук; тел.: (495) 787-38-03, e-mail: svetlana-suslina@yandex.ru

Suslina Svetlana N. — docent of the medical faculty Russian State University of Friendship, candidate of pharmaceutical science; tal.: (495) 787-38-03, e-mail: svetlana-suslina@yandex.ru

Филонова Елена Васильевна — студентка 5 курса фармацевтического факультета Воронежского государственного университета; e-mail: lenochkafilonova@yandex.ru

Filonova Elena V. — student, pharmaceutical faculty, Voronezh State University; e-mail: lenochkafilonova@yandex.ru

Сливкин Денис Алексеевич — аспирант Российского университета дружбы народов; тел.: (473) 253-07-89, e-mail: slivkindenis@hotmail.com

Slivkin Denis A. — Russian State University of Friendship; tel.: (473) 253-07-89, e-mail: slivkindenis@hotmail.com

Лукин Анатолий Николаевич — доцент кафедры физики твердого тела и наноструктур ВГУ; тел.: (473) 220-8345

Lukin Anatoly N. — docent of solid-state physics and nanostructures department, Voronezh State University; tel.: (473) 220-8345