

РАЗРАБОТКА НОРМ КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПЛЕНКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ, СОДЕРЖАЩЕЙ ЯНТАРНУЮ КИСЛОТУ И ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ХЛОРИД

Н.Н. Ножкина, Е.В. Симомян, А.И. Синицкий

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск

Для цитирования: Ножкина Н.Н., Симомян Е.В., Синицкий А.И. Разработка норм качества и стандартизация стоматологической пленки лекарственной, содержащей янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 137–141. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.137-141>

Поступила: 03.02.2020

Одобрена: 28.02.2020

Принята: 16.03.2020

▪ Определены нормы качества и проведена стандартизация модельных образцов стоматологической пленки лекарственной, содержащей янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид, с учетом требований Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания.

▪ **Ключевые слова:** стоматологическая пленка лекарственная; янтарная кислота; цетилпиридиния хлорид; стандартизация.

DEVELOPMENT OF QUALITY STANDARDS AND STANDARDIZATION OF DENTAL MEDICATED FILM CONTAINING SUCCINIC ACID AND CETHYLPYRIDINIUM CHLORIDE

N.N. Nozhkina, E.V. Simonyan, A.I. Sinitsky

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

For citation: Nozhkina NN, Simonyan EV, Sinitsky AI. Development of quality standards and standardization of dental medicated film containing succinic acid and cethylpyridinium chloride. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):137-141. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.137-141>

Received: 03.02.2020

Revised: 28.02.2020

Accepted: 16.03.2020

▪ The quality standards were determined and standardization of model samples of the dental medicated film containing succinic acid and cethylpyridinium chloride was carried out taking into account the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the XIV edition.

▪ **Keywords:** medicinal dental film; succinic acid; cethylpyridinium chloride; standardization.

В настоящее время активно ведется поиск эффективных методов лечения воспалительных процессов в тканях пародонта. Причиной развития воспалительных заболеваний пародонта является взаимодействие содержимого микробной биопленки и локального тканевого ответа на нее. В терапии данного заболевания необходимо применять лекарственные препараты, обладающие комплексным антибактериальным и антигипоксантным действием [6]. Также при лечении необходимо обеспечить максимально длительный контакт лекарственной формы с тканью пародонта. Эта проблема может быть решена путем применения в стоматологической практике пленок лекарственных, в которых действующие вещества равномерно распределены в слое биополимера.

Цель работы — обосновать и разработать требования к показателям качества пленки лекарственной, содержащей янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид (ЦПХ), а также провести ее стандартизацию по выбранным показателям качества.

Объектами исследования являлись разработанная авторами статьи на основе комплекса фармацевтико-технологических исследований стоматологическая пленка лекарственная (патент РФ на изобретение № 2617238 «Способ получения лекарственного средства с янтарной кислотой и цетилпиридиния хлоридом местного действия») [5].

Стандартизацию пленки лекарственной, содержащей янтарную кислоту и ЦПХ, проводили в соответствии с требованиями Государственной

Таблица 1 / Table 1

Спецификация
Specifications

Показатель	Метод контроля	Норма
Описание	Визуальный	Однородные, эластичные, бесцветные, прозрачные пластины со слабым характерным запахом
Размер	Инструментальный	Прямоугольные пластины 1,0 × 2,0 ± 0,02 см, толщина 0,28 ± 0,02 см
Подлинность: – янтарная кислота – ЦПХ	1. «Спектрометрия в инфракрасной области» ОФС 1.2.1.1.0002.15, ГФ XIV изд. 2. «Тонкослойная хроматография» ОФС 1.2.1.2.0003.15, ГФ XIV изд. 3. «ВЭЖХ», ОФС 1.2.1.2.0003.15, ГФ XIV изд.	Совпадение полос поглощения рисунку спектра, принятого в качестве стандартного: – на хроматограмме пятно красного цвета на уровне РСО янтарной кислоты; – на хроматограмме пятно оранжевого цвета на уровне РСО ЦПХ. Совпадение времен удерживания янтарной кислоты и ЦПХ на хроматограммах образцов из лекарственных пленок со временем удерживания РСО янтарной кислоты и ЦПХ соответственно
Однородность массы	ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм», ГФ XIV изд.	Допустимое отклонение по массе не более ±7,5 %
Растворение	ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых лекарственных форм», ГФ XIV изд.	Для каждой испытуемой единицы не менее 75 ± 5 % от заявленного содержания янтарной кислоты и ЦПХ
Потеря в массе при высушивании	ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании», ГФ XIV изд., способ 1	Не более 6 %
pH	Потенциометрический ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия», метод 3, ГФ XIV изд.	6,8–7,2
Однородность дозирования	ОФС.1.4.2.0008.18 «Однородность дозирования», ГФ XIV изд., способ 1	Первый показатель приемлемости (%) ≤15 %
Количественное определение	ОФС.1.2.1.2.0005.15 «Высокоэффективная жидкостная хроматография», ГФ XIV изд.	– Содержание янтарной кислоты не менее 90 % и не более 110 % от заявленного количества (от 2,25 мг до 2,75 мг); – содержание ЦПХ не менее 85 % и не более 115 % от заявленного количества (от 0,85 мг до 1,15 мг)
Микробиологическая чистота	ОФС 1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота», ГФ XIV изд., категория 2	Общее число аэробных микроорганизмов не более 10 ² КОЕ в 1 г препарата, общее число дрожжевых и плесневых грибов не более 10 ¹ КОЕ в 1 г препарата, отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г препарата
Упаковка	– По 10 штук в безъячейковый блистер (бумага с ламинатным покрытием); – по 3 блистера в пачке вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку (в соответствии с требованиями ОФС 1.1.0025.18 «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств», ГФ XIV изд.)	
Маркировка	В соответствии с требованиями ОФС 1.1.0025.18 «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств», ГФ XIV изд.	
Хранение	В сухом защищенном от света месте при температуре не выше +15 °С	
Срок годности	2 года	
Состав на 1 пленку лекарственную: Янтарной кислоты — 0,0025 г; цетилпиридиния хлорида (1-гексадецил-пиридиний хлорида моногидрата) — 0,001 г; желатина — 0,04 г; глицерина — 0,04 г; раствор натрия гидрокарбоната 1 % — 0,4 г; воды очищенной — 0,4 г		

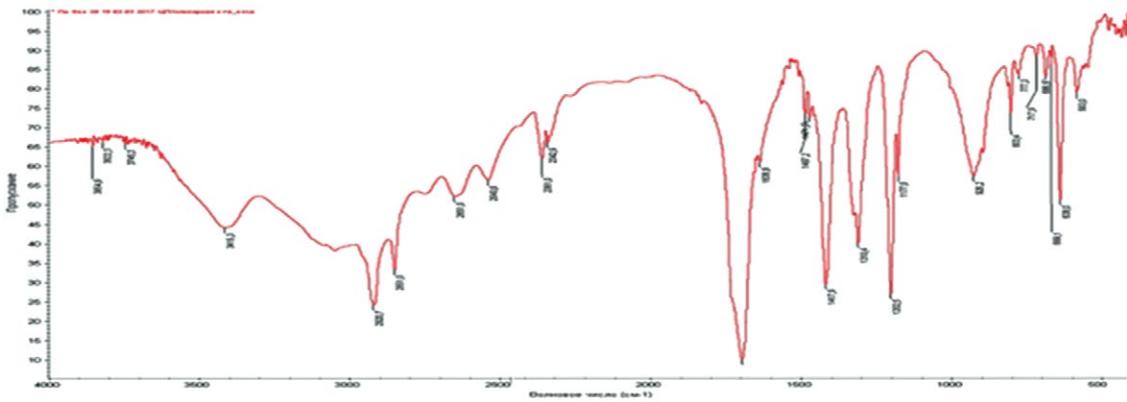


Рис. 1. ИК-спектр лекарственной пленки с янтарной кислотой и цетилпиридиния хлоридом

Fig. 1. IR spectrum of a medicated film with succinic acid and cetylpyridinium chloride

фармакопеи XIV издания, согласно ОФС ОФС.1.4.10001.15 «Лекарственные формы», содержащей общие требования к изготовлению, показателям и методам оценки качества лекарственных препаратов и ОФС.1.4.1.0034.18 «Пленки», в которой приведены особенности технологии и перечень характерных испытаний для данной лекарственной формы [1].

Определены характерные испытания, по которым необходимо производить стандартизацию данной лекарственной формы, такие как описание, размеры, однородность массы, растворение, потеря в массе при высушивании, рН, однородность дозирования, микробиологическая чистота и др. [1–4]. Разработаны требования к показателям качества пленки лекарственной с янтарной кислотой и ЦПХ (табл. 1).

Для определения подлинности пленок лекарственных снимали инфракрасный (ИК) спектр в автоматическом режиме в области 4000–500 см^{-1} . Для этого около 20 мг пленки лекарственной растирали с субстанцией

калия бромидом. Полосы поглощения в спектре испытуемого образца должны совпадать по положению и интенсивности полосам поглощения в спектре стандартного образца пленки лекарственной, представленного на рис. 1.

На представленном спектре полосы с частотами около 2920 и 2851 см^{-1} соответствуют валентным колебаниям связи С—Н метиленовой и метильной групп, полосы с частотами около 1471, 1387 и 720 см^{-1} соответствуют деформационным колебаниям связи С—Н, что указывает на наличие насыщенных атомов углерода, и это характерно для ИК-спектра субстанции ЦПХ и янтарной кислоты. Также в спектре имеются полосы с частотами около 3040, 1487, 1220 см^{-1} , характерные для валентных колебаний связи С—Н пиридинового цикла субстанции ЦПХ. В ИК-спектре имеется интенсивная полоса 1700 см^{-1} и полосы с частотами около 1420, 2650 и 2540, которые указывают на наличие карбонильной группы в молекуле янтарной кислоты.

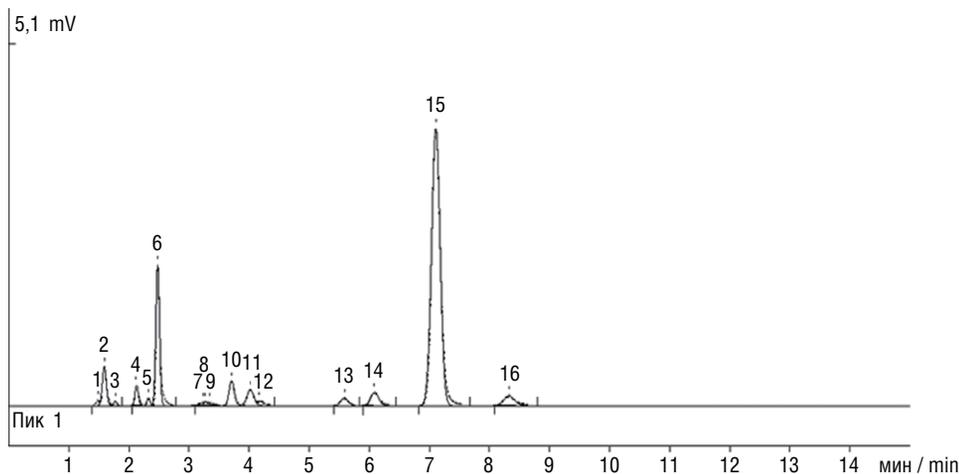


Рис. 2. Хроматограмма раствора пленки лекарственной, содержащей янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид

Fig. 2. Chromatogram of the solution of the medicated film containing succinic acid and cetylpyridinium chloride

Таблица 2 / Table 2

Метрологические характеристики методики количественного определения содержания янтарной кислоты и ЦПХ
Metrological characteristics of the method of quantitative determination of succinic acid and Cetylpyridinium chloride

Вещество	μ , мг	f	\bar{x} , мг	S^2	S	S_{σ} , %	P , %	$T(P, f)$	Δx	$x \pm \Delta x$	E , %
Янтарная кислота	2,5	5	2,48	0,00176	0,042	0,69	95	2,57	0,04	$2,48 \pm 0,04$	1,61
Цетилпиридиния хлорид	1,000	5	1,01	0,0004	0,02	0,82	95	2,57	0,02	$1,01 \pm 0,02$	1,98

Таблица 3 / Table 3

Оценка однородности дозирования янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида в пленках
Evaluation of the uniformity of dosage of succinic acid and CPC in mediated films

Масса ПЛ, г	Найдено янтарной кислоты, X_p , %	Метрологические параметры	Найдено цетилпиридиния хлорида, X_p , %	Метрологические параметры
$X_{cp} = 0,0794 \pm 0,007$	$X_{cp} = 99,2 \pm 0,41$ %	$S = 0,55$ при $98,5 \% \leq X_{cp} \leq 101,5 \%$ $M = X_{cp}$ $K = 2,4 (n = 10)$ $AV = \pm 1,3 \%$	$X_{cp} = 106,8 \pm 0,37$ %	$S = 0,67$ при $X > 101,5 \%$ $M = 101,5 \%$ $K = 2,4 (n = 10)$ $AV = \pm 6,9 \%$

Для оценки качества пленок лекарственных в условиях испытаний «Подлинность», «Однородность дозирования» и «Количественное определение» был использован метод ВЭЖХ.

Подлинность янтарной кислоты и ЦПХ оценивали по времени удерживания на хроматограмме извлечения пленки лекарственной (рис. 2). Время удерживания янтарной кислоты и ЦПХ составляет соответственно $7,08 \pm 0,11$ и $2,5 \pm 0,05$ мин и соответствует времени удерживания стандартного образца янтарной кислоты и ЦПХ.

Количественную оценку содержания янтарной кислоты и ЦПХ в пленке лекарственной проводили методом ВЭЖХ с использованием стандартных образцов соответствующих действующих веществ, содержащихся в пленке. Статистическую обработку полученных результатов проводили в соответствии с требованиями ОФС 1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента», выборка составляла 6 единиц пленок лекарственных. Результаты оценки количественного содержания янтарной кислоты и ЦПХ в лекарственной форме приведены в табл. 2.

Относительное стандартное отклонение и относительная погрешность среднего результата количественного определения янтарной кислоты и ЦПХ не превышает 2 %, что соответствует валидационным критериям [5, 6]. Содержание янтарной кислоты в пленках лекарственных составляет $2,48 \pm 0,04$ мг (норма — от 2,25 до 2,75 мг), ЦПХ — $1,00 \pm 0,02$ мг (норма — от 0,85 до 1,15 мг) в пересчете на

среднюю массу пленки, что также соответствует требованиям к данному показателю качества пленки лекарственной.

Валидационную оценку методики проводили согласно требованиям ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» по параметрам: специфичность, линейность, аналитическая область, правильность и прецизионность [2]. Было установлено, что методика линейна в диапазоне концентраций от 0,02 до 0,06 мг/мл для ЦПХ, для янтарной кислоты — от 0,05 до 0,15 мг/мл, коэффициент корреляции приближается к 1.

Однородность дозирования янтарной кислоты и ЦПХ по единичным пленкам проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0008.18 «Однородность дозирования», способ 1. В каждой из 10 отобранных единиц пленок определяли содержание янтарной кислоты и ЦПХ методом ВЭЖХ. Содержание действующих веществ выражали в процентах от номинального значения, определяли соответственно найденной величине X эталонное значение дозы (M) и рассчитывали значения первого (AV , %) показателя приемлемости результатов испытания на «Однородность дозирования». Результаты определения однородности дозирования приведены в табл. 3.

Первый показатель приемлемости (AV , %) для янтарной кислоты равен $\pm 1,3$ %, для ЦПХ $\pm 6,9$ %, что удовлетворяет требованиям ОФС «Однородность дозирования» (не более ± 15 %), и это свидетельствует о надлежащей однородности дозирования действующих веществ в анализируемой лекарственной форме.

Обоснован перечень показателей качества, а также методов их определения и критерии приемлемости показателей качества стоматологической пленки лекарственной, содержащей янтарную кислоту и ЦПХ, установлены сроки годности данной лекарственной формы. Проведена стандартизация модельных образцов пленок лекарственных с янтарной кислотой и ЦПХ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Голованенко А.Л., Смирнова М.М., Алексеева И.В., Блинова О.А. Основные подходы к стандартизации пленок лекарственных // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – С. 420–420. [Golovanenko AL, Smirnova MM, Alekseeva IV, Blinova OA. Main approaches to the standardization of medicinal films. *Modern problems of science and education*. 2012;(2):420-420. (In Russ.)]
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. – М.: Медицина, 2018. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoy Federatsii. XIVth ed. Moscow: Meditsina; 2018. (In Russ.)]
3. ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. Национальный стандарт Российской Федерации. [GOST R 52249-2009. Good manufacturing practice for medicinal products (GMP). National standard of the Russian Federation. (In Russ.)]. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/1200071754>. Ссылка активна на 12.02.2020.
4. ГОСТ 17768-90. Средства лекарственные. Упаковка, маркировка, транспортирование и хранение. Межгосударственный стандарт. [GOST 17768-90. Medicine remedies. Packing, marking, transportation and storage. Interstate standard. (In Russ.)]. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/1200022257>. Ссылка активна на 12.02.2020.
5. Патент на изобретение RU № 2617238 C1. Ножки на Н.Н., Симомян Е.В., Синецкий А.И., и др. Способ получения лекарственного средства с кислотой янтарной и цетилпиридиний хлоридом местного действия. [Patent RUS № 2617238 C1. Nozhkina NN, Simonyan EV, Sinitsky AI, et al. Sposob polucheniya lekarstvennogo sredstva s kislotoy yantarnoy i tsetilpiridiniy khloridom mestnogo deystviya. (In Russ.)]. Доступно по: https://yandex.ru/patents/doc/RU2617238C1_20170424. Ссылка активна на 12.02.2020.
6. Ушаков Р.В., Царев В.Н. Антимикробная терапия в стоматологии. – М.: Практическая медицина, 2019. – 238 с. [Ushakov RV, Tsarev VN. Antimicrobial therapy in stomatology. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2019. 238 p. (In Russ.)]

■ Информация об авторах

Наталья Николаевна Ножкина — старший преподаватель кафедры фармации и химии фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск. E-mail: nozhkina.natalya@mail.ru.

Елена Владимировна Симомян — кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармации и химии фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск. E-mail: elenasimonian@yandex.ru.

Антон Иванович Синецкий — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биохимии им. Р.И. Лифшица, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск. E-mail: sinitskiyai@yandex.ru.

■ Information about the authors

Nataliya N. Nozhkina — Senior Lecturer, Department of Pharmacy and Chemistry, Pharmaceutical Faculty, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. E-mail: nozhkina.natalya@mail.ru.

Elena V. Simonyan — Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacy and Chemistry, Pharmaceutical Faculty, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. E-mail: elenasimonian@yandex.ru.

Anton I. Sinitsky — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Biochemistry named after R.I. Lifshits, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. E-mail: sinitskiyai@yandex.ru.