



Л. І. Кучеренко¹, О. В. Хромильова¹, З. Б. Моряк¹, Г. І. Ткаченко¹, О. В. Ващенко²

Щодо постадійного контролю виробництва таблеток

¹Запорізький державний медичний університет,

²НТК «Інститут монокристалів» НАН України, м. Харків

Ключові слова: ізоніазид, тіотриазолін, таблетки, хроматографія, туберкульоз.

Нині туберкульоз є найпоширенішим і у багатьох випадках летальним інфекційним захворюванням в Україні. Для запобігання або зменшення побічної дії протитуберкульозних препаратів у комплексній терапії перспективним є застосування антиоксидантів. Для нового комбінованого лікарського засобу, що містить ізоніазид і тіотриазолін, обрали раціональну лікарську форму – таблетки. Мета роботи полягала у розробці методів стандартизації, а саме кількісного визначення вмісту ізоніазиду та тіотриазоліну в таблетковій масі методом високоефективної рідинної хроматографії. Протягом розробки методики опрацювали 5 серій таблеткової маси. Встановили, що всі серії за вмістом діючих речовин відповідають вимогам Державної фармакопеї України. У результаті досліджень із розробки методів аналізу таблеткової маси ізоніазиду та тіотриазоліну розробили чутливий, точний, об'єктивний, надійний, відтворюваний метод високоефективної рідинної хроматографії, котрий планується використовувати при постадійному контролі якості таблеток «Триотіазид».

О постадийном контроле производства таблеток

Л. И. Кучеренко, О. В. Хромильова, З. Б. Моряк, Г. И. Ткаченко, Е. В. Ващенко

На сегодня туберкулез является наиболее распространенным и во многих случаях летальным инфекционным заболеванием на Украине. Для предупреждения или уменьшения побочного действия противотуберкулезных препаратов перспективным является применение в комплексной терапии антиоксидантов. Для нового комбинированного лекарственного средства, содержащего изониазид и тиотриазолин, выбрали рациональную лекарственную форму – таблетки. Целью нашего исследования является разработка методов стандартизации, а именно количественного определения содержания изониазида и тиотриазолина в таблетированной массе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. В ходе разработки методики обработали 5 серий таблеточной массы. Установили, что все серии по содержанию действующих веществ соответствуют требованиям Государственной фармакопеи Украины. В результате исследований по разработке методов анализа таблеточной массы изониазида с тиотриазолином разработали чувствительный, точный, объективный, надежный, воспроизводимый метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, который планируется использовать в постадийном контроле качества таблеток «Триотиазид».

Ключевые слова: изониазид, тиотриазолин, таблетки, хроматография, туберкулез.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С. 31–34

Stage control of tablets manufacturing

L. I. Kucherenko, O. V. Khromylyova, Z. B. Moryak, G. I. Tkachenko, O. V. Vashchenko

Aim. Today in Ukraine tuberculosis is the wide-spread infectious disease causing the death in most cases; about 700 thousand persons are suffering from it. To prevent or lessen side effects of antituberculous medicines antioxidants use in complex therapy is perspective. For the new combination drug containing isoniazide and thiotriazoline tablets, as rational dosage form has been selected. The aim of our investigation is working out of standardization methods, in particular quantitative determination of isoniazid and thiotriazolin content in tablet mass by high-performance liquid chromatography (HPLC). Methods and results. While developing HPLC method we checked five series of tablet mass. According to the analysis results it has been revealed that all series met the requirements of State pharmacopeia of Ukraine for the content of active substances.

Conclusion. In the result of our investigations concerning analysis methods of tablet mass of isoniazid and thiotriazolin sensitive, accurate, objective, valid, reproducible HPLC method has been worked out which will be used in stage control of «Triothiasid» tablets manufacturing.

Key words: Isoniazid, Thiotriazolin, Tablets, Chromatography, Tuberculosis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15): 31–34

Сьогодні туберкульоз є найбільш поширеним і у багатьох випадках летальним інфекційним захворюванням в Україні. Цю хворобу діагностовано у майже 700 тис. осіб. В Україні епідемія туберкульозу прогресує і набуває широких масштабів, незважаючи на всі заходи, яких вживають для її запобігання. Щогодини туберкульозом заражаються троє жителів нашої країни, щогодини вмирає один хворий, а загалом хворіють близько 1,5% населення [7,10]. Ізоніазид належить до протитуберкульозних препаратів першого ряду і є одним із найефективніших. Хіміотерапія туберкульозу потребує тривалого застосування протитуберкульозних

препаратів, що підвищує ризик виникнення побічних ефектів. Побічна дія протитуберкульозних засобів – одна з основних причин недостатньої ефективності лікування таких хворих. Для запобігання або зменшення побічної дії протитуберкульозних препаратів у комплексній терапії перспективним є застосування антиоксидантів [3,6]. Протягом попередніх досліджень встановлена ефективність поєднання двох лікарських речовин – ізоніазиду і тіотриазоліну – в одній лікарській формі. Для нового комбінованого лікарського засобу, що містить ізоніазид і тіотриазолін, обрано раціональну лікарську форму – таблетки.

Мета роботи

Розробка методів стандартизації, зокрема кількісного визначення вмісту ізоніазиду та тіотріазоліну в таблетковій масі методом високоефективної рідинної хроматографії.

Матеріали і методи дослідження

Протягом технологічних досліджень розроблено комбінований таблетковий лікарський засіб, що містить ізоніазид (0,2 г), тіотріазолін (0,05 г) і необхідну кількість допоміжних речовин (0,4 г) [4]. Під час поетапного контролю виробництва таблеток особливу увагу приділяють контролю якості таблеткової маси. Особливо це стосується визначення кількісного вмісту речовин, що діють. У сучасному аналізі готових лікарських форм усе більшу увагу приділяють сучасним фізико-хімічним методам стандартизації: УФ-спектрометрії, високоефективній рідинній хроматографії (ВЕРХ) тощо [1,2,8,9]. У попередніх наукових дослідженнях ми довели можливість стандартизації штучної суміші речовин, що діють, методом ВЕРХ і встановили оптимальні умови здійснення аналізу, тому нашу увагу привернув саме цей метод [5]. Крім того, спираючись на фармако-технологічні й фізико-хімічні властивості допоміжних речовин, які входять до складу таблеткової маси, припустили і надалі підтвердили, що допоміжні речовини не впливають на результати аналізу.

Результати та їх обговорення

У результаті попередніх досліджень штучної суміші ізоніазиду з тіотріазоліном (4:1) ми розробили методику їхнього визначення в одній наважці методом ВЕРХ. Для цього дібрали оптимальні умови здійснення аналізу: колонка, елюент, швидкість рухомої фази, аналітична довжина хвилі детектора та об'єм проби. Зразок хроматограми наведено на *рис. 1*.

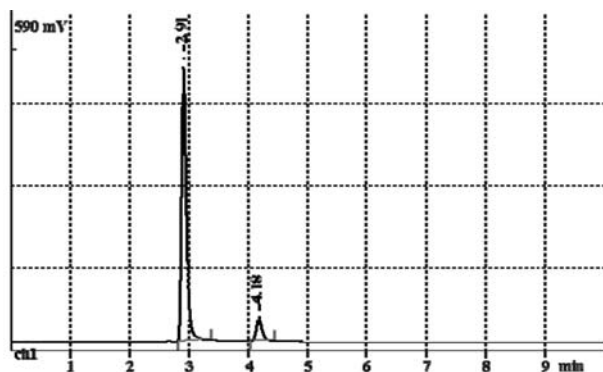


Рис. 1. 0,02 мг/мл тіотріазоліну і 0,08 мг/мл ізоніазиду в елюенті. Елюент – 0,05% розчин CF_3COOH у воді. CN-фаза, 220 нм

Для якісного і кількісного визначення діючих речовин у таблетковій масі (ізоніазиду та тіотріазоліну 4:1) апробували методику ВЕРХ, яку розробили та використовували для стандартизації штучної суміші ізоніазиду та тіотріазоліну.

Визначення діючих речовин у таблетковій масі методом ВЕРХ

Приготування стандартного розчину (розчин порів-

няння). Майже 0,04 г (точна наважка) робочого стандартного зразка (РСЗ) ізоніазиду фірми SecondPharma і 0,01 г РСЗ тіотріазоліну (ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України, Україна або СО ГФУ) та 0,03 г допоміжних речовин поміщають у мірну колбу на 25 мл, розчиняють у воді очищеній і нагрівають до 50–60°C, перемішують 10–15 хв, охолоджують до 22±1°C, доводять водою очищеною до мітки, ретельно перемішують і фільтрують через фільтр із діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм. Перші 5–10 мл відкидають. 1 мл фільтрату переносять у мірну колбу на 25 мл, доводять до мітки 0,05% водним розчином трифторотцової кислоти (рухома фаза).

Як стандартні зразки використали стандартний зразок ізоніазиду фірми Second Pharma із вмістом ізоніазиду 100% і стандартний зразок тіотріазоліну (ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України, Україна або СО ДФУ) із вмістом тіотріазоліну 100%.

Розчини застосовують одразу після приготування.

Зразок хроматограми розчину стандартного зразка ізоніазиду з тіотріазоліном (4:1) наведено на *рис. 2*.

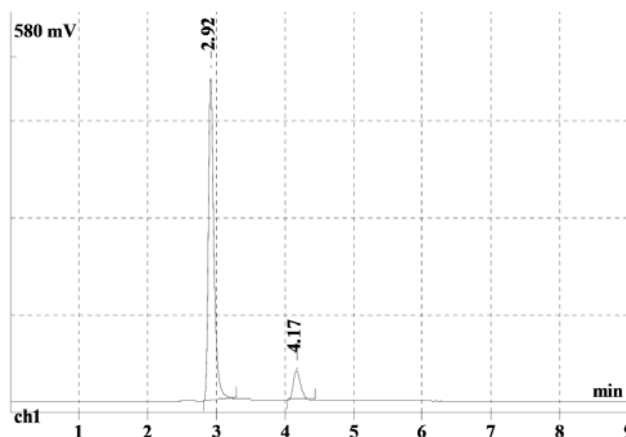


Рис. 2. Хроматограма розчину стандартного зразка.

Методика хроматографічного визначення. Хроматографування здійснюють на рідинному хроматографі з УФ-детектором у таких умовах:

- використовують колонку Prontosil120-5-CN, 250×4,0 мм, діаметр частинок – 5 мкм,
- як елюент використовують 0,05% водний розчин трифторотцової кислоти,
- швидкість рухомої фази – 1 мл/хв,
- температура колонки – 22±1°C,
- детектування проводять при довжині хвилі 220 нм,
- обсяг введеної проби – 20 мкл,
- час утримання піку ізоніазиду – близько 2,9 хв, піку тіотріазоліну – 4,1 хв.

Приготування розчину таблеткової маси ізоніазиду з тіотріазоліном. Близько 0,08 г (точна наважка) таблеткової маси ізоніазиду з тіотріазоліном вносять у мірну колбу на 25 мл, додають 15–20 мл води, нагрівають до 50–60°C, перемішують 10–15 хв, охолоджують до

Результати аналізу зразків таблеткової маси методом ВЕРХ

Серія	Наважка таблеткової маси	Ізоніазид			Тіотріазолін		
		Площа, S, mV*sec		Знайдено, г	Площа, S, mV*sec		Знайдено, г
			середня			середня	
ТМ1	0,08058	3085,027 3025,292 3093,264	3067,861	0,2109	301,839 295,124 304,279	300,414	0,0502
ТМ2	0,08048	3089,303 2991,242 3085,273	3055,273	0,2102	294,145 284,979 292,806	290,643	0,0487
ТМ3	0,08040	3042,520 3033,376	3046,266	0,2098	328,210 322,886 328,905	326,667	0,0547
ТМ4	0,08050	3062,317 3064,069 3080,178	3076,521	0,2117	306,605 304,75 306,016	305,790	0,0512
ТМ5	0,08633	3144,286 3126,721 3105,446	3125,484	0,2005	357,586 351,444 348,254	352,428	0,0550
Розчин порівняння	РСЗ ізоніазиду 0,03954 РСЗ тіотріазоліну 0,01128	2827,136 2866,441 2830,925	2841,501		333,881 335,194 332,701	333,925	

22±1°C, доводять водою очищеною до мітки, ретельно перемішують і фільтрують через фільтр із діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм. Перші 5–10 мл відкидають. 1 мл фільтрату переносять у мірну колбу на 25 мл, доводять до мітки 0,05% водним розчином трифторотцової кислоти (рухома фаза). Зразок хроматограми досліджуваного розчину таблеткової маси ізоніазиду з тіотріазоліном наведено на рис. 3.

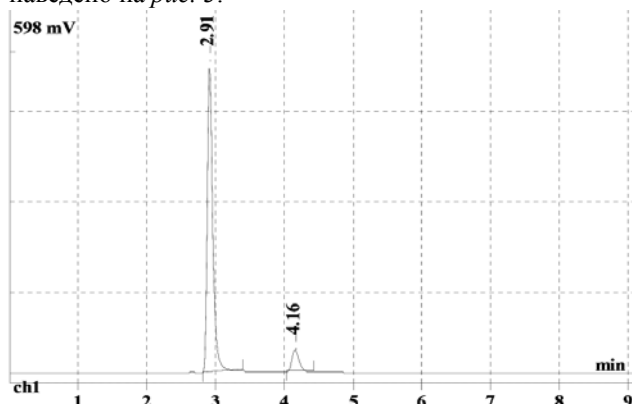


Рис. 3. Хроматограма досліджуваного розчину таблеткової маси.

Хроматографують досліджуваний розчин і розчин порівняння не менше трьох разів і розраховують середню площу досліджуваного розчину і розчину порівняння.

Вміст ізоніазиду та тіотріазоліну в таблетковій масі в перерахунок на одну таблетку розраховують за формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot m}{m_1 \cdot S_0}$$

де S_1 – середнє значення площі піків ізоніазиду і тіотріазоліну в таблетковій масі;

m_0 – маса наважки стандартного зразка ізоніазиду (тіотріазоліну), г;

m_1 – наважка таблеткової маси;

m – маса однієї таблетки;

S_0 – середнє значення площі піків розчину порівняння для ізоніазиду та тіотріазоліну.

Результати аналізу 5 зразків таблеткової маси методом ВЕРХ наведено в таблиці 1.

Отже, методика визначення таблеткової маси є доволі точною та відтворюваною, що дає підстави запропонувати її до використання при розробці методів стандартизації таблеток «Триотіазид».

Висновки

Протягом досліджень із розробки методів аналізу таблеткової маси ізоніазиду та тіотріазоліну розробили чутливий, точний, об'єктивний, надійний, відтворюваний метод ВЕРХ, який планується використовувати при поетапному контролі якості таблеток «Триотіазид».

Список літератури

1. Георгиевский Г.В. Разработка комплекса физико-химических методик, обеспечивающих создание и контроль качества оригинальных отечественных препаратов, производных 1,2,4 – триазола / Г.В. Георгиевский // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. – № 1. – С. 58–69.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.
3. Ильницкая Л.И. Состояние и современные подходы к улучшению фтизиопульмонологической помощи различным возрастным группам населения в условиях высокой заболеваемости туберкулезом / Л.И. Ильницкая // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 5. – С. 12–14.
4. Кучеренко Л.І. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном методом вологої грануляції / Л.І. Кучеренко, О.В. Хромильова // Фармацевтичний часопис : науково-практичний журнал. – 2013. – № 4(29). – С. 83–87.
5. Подбор оптимальных условий анализа смеси изониазида и тиотриазолина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / [Л.И. Кучеренко, О.В. Хромильова, В.В. Ващенко, З.Б. Морьяк] // Современная фармацевтика: потенциал роста в долгосрочной перспективе : материалы Международной научной конференции. – Киров, 2013. – С. 15–21.

6. Тиотриазолин / [И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман]. – Запорожье ; Львов : Наутилус, 2005. – 156 с.
7. Фещенко Ю.І. Контроль за туберкульозом в умовах Адаптованої ДОТС-стратегії : навчальний посібник / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник. – К. : Медицина, 2007. – 480 с.
8. Шатц В.Д. Высокоэффективная жидкостная хроматография / В.Д. Шатц. – Рига : Зинатне, 1988. – 390 с.
9. Adamovics J.A. Chromatographic analysis of pharmaceuticals / J.A. Adamovics. – N.Y. : Marsel Dekker, 1997.
10. Global tuberculosis control: WHO Report 2002. – Geneva, 2002. – 295 p.
4. Kucherenko, L. I., & Khromylyova, O. V. (2013) Vybir dopomizhnykh rehovyn z metoyu otrymannia tabletok izoniazidu z tiotriazolinom metodom volohoi hranuliatsii [The choice of adjuvants with the aim of making of tablets with isoniazid and thiotriazolin by damp granulation method]. *Farmacevtychnyi chasopys*, 4(29), 83–87. [in Ukrainian].
5. Kucherenko, L. I., Khromylyova, O. V., Vashhenko, V. V., & Moryak, Z. B. (2013) Podbor optimal'nykh uslovij analiza smesi izoniazida i tiotriazolina metodom vysoko e'fektivnoj zhidkostnoj khromatografii [Choice of optimal conditions of isoniazid and thiotriazolin mixture analysis by high-performance liquid chromatography method]. *Sovremennaya farmaceutika: potencial rosta v dolgosrochnoj perspektive*, Proceedings of the International Conference. (pp. 15–21). Kirov [in Russian].

References

1. Georgievskij, G. V. (2011) Razrabotka kompleksa fiziko-khimicheskikh metodik, obespechivayushhikh sozdanie i kontrol' kachestva original'nykh otechestvennykh preparatov, proizvodnykh 1,2,4 – triazola [The development of the complex of physicochemical techniques providing creation and quality control of original domestic drugs, derivatives of 1,2,4-triazole]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 1(13), 58–69. [in Ukrainian].
2. (2004) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy* [State Pharmacopeia of Ukraine]. Kharkov: RIREG. [in Ukrainian].
3. Il'nickaya, L. I. (2007) Sostoyanie i sovremennye podkhody k uluchsheniyu ftiziopul'monologicheskoy pomoshhi razlichnym vozrastnym gruppam naseleniya v usloviyakh vysokoj zaboлеваemosti tuberkulezom [The state and modern approaches to the improving of phthisiopulmonological help to different age groups of population in the conditions of high tuberculosis prevalence]. *Problemy tuberkuloza i boleznej legkikh*, 5, 12–14. [in Russian].
6. Mazur, I. A., Voloshyn, N. A., & Chekman, I. S. (2005) *Tiotriazolin* [Thiotriazolin]. Zaporozhye ; Lvov: Nautilus. [in Ukrainian].
7. Feshchenko, Yu. I., & Melnyk, V. M. (2007) *Kontrol za tuberkulozom v umovakh Adaptovanoi DOTS-strategii* [Control of tuberculosis in conditions of adapted DOTS-strategy]. Kyiv. [in Ukrainian].
8. Shatc, V. D. (1998) *Vysokoe'effektivnaya zhidkostnaya khromatografiya* [High-performance liquid chromatography]. Riga: Zinatne. [in Latvian].
9. Adamovics, J. A. (1997) *Chromatographic analysis of pharmaceuticals*. New York: Marsel Dekker.
10. (2002) *Global tuberculosis control: WHO Report 2002*. Geneva.

Відомості про авторів:

Кучеренко Л.І., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: farm_chem@bigmir.net.
Хромильова О.В., асистент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Моряк З.Б., к. фарм. н., доцент, каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Ткаченко Г.І., к. фарм. н., ст. викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Ващенко О.В., к. хім. н., мол. науковий співробітник НТК «Інститут монокристалів» НАН України.

Надійшла в редакцію 07.04.2014 р.