



А.С. Сутайкина ✉
Н.А. Криштанова
Е.В. Вишняков
Т.Д. Синева

Оценка качества экстемпорального поливитаминного сиропа для детей: разработка аналитических методик

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет»,
ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А, Санкт-Петербург, 197376,
Российская Федерация

✉ Сутайкина Арина Сергеевна; sutajkina.arina@pharminnotech.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Ассортимент жидких поливитаминных средств промышленного изготовления для детей младшего возраста, разрешенных для применения на территории Российской Федерации, представлен всего двумя сиропами иностранного производства. Аптечное изготовление сиропа с витаминами позволит обеспечить потребность фармацевтического рынка в поливитаминных средствах в оптимальной лекарственной форме. Необходимым этапом введения в медицинскую практику таких препаратов является разработка и валидация методик оценки качества такого лекарственного средства.

ЦЕЛЬ. Подбор и адаптация аналитических методик для оценки качества экстемпорального поливитаминного средства для детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объект исследования: сироп аптечного изготовления с витаминами С, РР, В₁, В₂, В₆ (дозировки компонентов сиропа соответствуют нормам потребления для детей от года до трех лет) на сорбитоле. Для оценки подлинности проводили качественные реакции и спектрофотометрию. Для количественного определения компонентов использовали следующие методы: для определения аскорбиновой кислоты — прямая йодометрия без индикатора, для никотиновой кислоты — алкалиметрия с индикатором бромтимоловым синим, для тиамина гидрохлорида и пиридоксина гидрохлорида в сумме — прямая аргентометрия по Фаянсу в уксуснокислой среде с индикатором бромфеноловым синим, для рибофлавина — спектрофотометрия в видимой области при длине волны 445 нм и спектрофлуориметрия. Определение содержания сорбитола проводили рефрактометрически, при расчете учитывали содержание других компонентов сиропа. Методика спектрофлуориметрического определения рибофлавина была валидирована по требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Подобраны методики оценки качества поливитаминного сиропа, содержащего пять водорастворимых витаминов (С, РР, В₁, В₂, В₆) и сорбитол. Адаптированы методики анализа ингредиентов с учетом совместного присутствия рибофлавина, аскорбиновой и никотиновой кислот, тиамина гидрохлорида и пиридоксина гидрохлорида. Разработаны методики определения рибофлавина методом спектрофлуориметрии и спектрофотометрии, а также селективного определения тиамина гидрохлорида методом фотометрии после осаждения солью Рейнеке. Выполнена валидация методики спектрофлуориметрического определения рибофлавина по следующим характеристикам: специфичность, правильность, линейность, прецизионность (повторяемость и внутрिलाбораторная прецизионность), аналитическая область.

ВЫВОДЫ. Предложены методики оценки подлинности поливитаминного сиропа. Методика спектрофлуориметрического количественного определения рибофлавина валидирована и может быть использована в аналитических лабораториях для количественного анализа рибофлавина в поливитаминных смесях, а также для оценки стабильности сиропа.

Ключевые слова: экстенпоральное изготовление; поливитаминный сироп; детские лекарственные формы; рибофлавин; тиамин гидрохлорид; аскорбиновая кислота; никотиновая кислота; пиридоксина гидрохлорид; методики оценки качества; подлинность; спектрофлуориметрия; спектрофотометрия; качественные реакции; валидация

Для цитирования: Сутайкина А.С., Криштанова Н.А., Вишняков Е.В., Синева Т.Д. Оценка качества экстенпорального поливитаминного сиропа для детей: разработка аналитических методик. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(4):411–418. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649>

Финансирование. Работы выполнены без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Arina S. Sutaykina ✉ 
Nadezhda A. Krishtanova 
Evgeniy V. Vishnyakov 
Tatiana D. Sineva 

Assessment of the Quality of a Compounded Multivitamin Syrup for Children: Development of Analytical Procedures

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14A Professor Popov St., St Petersburg 197376, Russian Federation

✉ Arina S. Sutaykina; sutajkina.arina@pharminnotech.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. The range of liquid multivitamins for toddlers approved in the Russian Federation comprises no more than two imported syrups. Pharmacy compounding of vitamin syrups will meet the demand for optimally formulated multivitamins in the pharmaceutical market. Their introduction into medical practice requires a step of development and validation of analytical procedures for assessing the quality of compounded multivitamin products.

AIM. This study aimed to select and adapt analytical procedures for assessing the quality of a compounded multivitamin product for children.

MATERIALS AND METHODS. The study focused on a compounded sorbitol syrup containing vitamins C, PP, B₁, B₂, and B₆. The quantities of vitamin components in the syrup corresponded to the recommended daily intake for children aged 1–3 years. For identification, the authors used qualitative reactions and spectrophotometry. Indicator-free direct iodometry was selected for the quantitative determination of ascorbic acid. Alkalimetry with bromothymol blue was used to quantitate nicotinic acid in the presence of ascorbic acid, pyridoxine hydrochloride, and thiamine hydrochloride. The sum of thiamine hydrochloride and pyridoxine hydrochloride was determined by direct argentometry (Fajans method) with bromophenol blue in an acetic acid medium. Riboflavin quantification involved visible spectrophotometry at 445 nm and spectrofluorometry. The sorbitol content was measured by refractometry, and the calculations accounted for the content of other syrup components. The validation was conducted in line with the applicable pharmacopoeial requirements (State Pharmacopoeia of the Russian Federation).

RESULTS. The authors selected analytical procedures for the quality evaluation of the multivitamin syrup containing five water-soluble vitamins (C, PP, B₁, B₂, B₆) and sorbitol. These analytical procedures were adapted to the simultaneous presence of riboflavin, ascorbic acid, nicotinic acid, thiamine hydrochloride, and pyridoxine hydrochloride. The authors developed analytical procedures for the determination of riboflavin by spectrofluorometry and spectrophotometry and for the selective determination of thiamine hydrochloride by photometry after a precipitation reaction with Reinecke's salt. The analytical procedure for the determination of riboflavin by spectrofluorometry was validated for specificity, accuracy, linearity, precision (repeatability and intermediate precision), and range.

CONCLUSIONS. The authors suggested analytical procedures for multivitamin syrup identification. The analytical procedure for the quantitative determination of riboflavin by spectrofluorometry was validated and considered suitable for use in analytical laboratories for riboflavin quantification in multivitamin mixtures and for syrup stability testing.

Keywords: compounding; multivitamin syrup; paediatric dosage forms; riboflavin; thiamine hydrochloride; ascorbic acid; nicotinic acid; pyridoxine hydrochloride; quality assessment methods; identification; spectrofluorimetry

For citation: Sutaykina A.S., Krishtanova N.A., Vishnyakov E.V., Sineva T.D. Assessment of the quality of a compounded multivitamin syrup for children: development of analytical procedures. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(4):411–418. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Экстемпоральная рецептура — лекарственный препарат, изготавливаемый в аптечных организациях для особых потребностей пациента [1]. Одной из групп пациентов, для которых экстемпоральные лекарственные препараты являются наиболее предпочтительными, являются дети, особенно новорожденные и дети до 1 года [2]. Фармацевтическая промышленность не позволяет в полной мере обеспечить таких пациентов лекарственными препаратами в необходимой лекарственной форме и (или) дозировке, поэтому аптечное изготовление в таких случаях играет важную роль в лекарственном обеспечении.

Одним из ключевых достоинств экстемпоральной рецептуры является возможность индивидуального подбора дозировок фармацевтических субстанций с учетом возраста, особенностей организма, наличия сопутствующих заболеваний. При аптечном изготовлении в одной лекарственной форме можно сочетать несколько действующих веществ. Также экстемпоральная рецептура позволяет решить вопросы персонализированной медицины, когда промышленности невыгодно выпускать небольшие партии необходимых лекарственных препаратов [1–3].

В Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации зарегистрировано 65 торговых наименований поливитаминных лекарственных средств, 95% которых представлено твердыми лекарственными формами, 5% — жидкими. Поливитаминные препараты для детей от 1 года до 3 лет, для которых жидкие лекарственные формы наиболее предпочтительны, представлены сиропами иностранного производства (два наименования). В инструкции

по медицинскому применению этих препаратов указано, что при их употреблении возможно развитие аллергических реакций. При использовании экстемпоральных поливитаминных средств, имеющих промышленные аналоги, но, в отличие от них, не содержащих в составе консервантов, красителей и других добавок, риск развития нежелательных реакций уменьшается. Оптимизация технологии многокомпонентного сиропа с витаминами для аптечного мелкосерийного изготовления позволит удовлетворить потребность фармацевтического рынка в детских жидких поливитаминных средствах, а разработка методик его анализа — установить сроки годности.

Цель работы — подбор и адаптация аналитических методик для оценки качества экстемпорального поливитаминного средства для детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования. В качестве объекта исследования использовали поливитаминный препарат, содержащий пять водорастворимых витаминов: тиамин гидрохлорид (0,016 г), рибофлавин (0,018 г), пиридоксин гидрохлорид (0,018 г), аскорбиновую кислоту (0,9 г) и никотиновую кислоту (0,16 г) в 100 г сиропа на сорбитоле. Дозировки компонентов сиропа соответствуют нормам потребления для детей от года до трех лет¹. При изготовлении препарата² использовались субстанции водорастворимых витаминов, соответствующие требованиям нормативной документации: тиамин гидрохлорида³ (Хубей Максфарм Индастриз Ко.), пиридоксин гидрохлорида⁴ (Хубей Максфарм Индастриз Ко.), аскорбиновой кислоты⁵ (Норсис Фармасьютикал

¹ Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». М.; 2021.

² Соответствует требованиям ФС 1.8.0001 Лекарственные препараты аптечного изготовления; ФС 1.8.0002 Лекарственные препараты аптечного изготовления для детей; ФС 1.8.0003 Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде жидких лекарственных форм. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³ Соответствует требованиям ФС 2.1.0188 Тиамин гидрохлорид. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁴ Соответствует требованиям ФС 2.1.0159 Пиридоксин гидрохлорид. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁵ Соответствует требованиям ФС 2.1.058 Аскорбиновая кислота. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

Групп Ко), никотиновой кислоты⁶ (Дж. Амфрей Лабораториз), рибофлавина⁷ (ДСМ Нутришн Продактс ГмбХ). Субстанция сорбитола (ООО «Компания «Сладкий мир»). Изготовленный сироп представлял собой прозрачную жидкость желтого цвета.

Методы исследования. Оценку подлинности проводили с использованием качественных реакций и спектрофотометрическим методом. Количество аскорбиновой кислоты определяли методом прямой йодометрии без индикатора. Расчет содержания никотиновой кислоты проводили по результатам алкаиметрического титрования с индикатором бромтимоловым синим с учетом присутствия кислоты аскорбиновой, пиридоксина гидрохлорида и тиамин гидрохлорида. Количество тиамин гидрохлорида и пиридоксина гидрохлорида определяли в сумме методом прямой аргентометрии по Фаянсу в уксуснокислой среде с индикатором бромфеноловым синим. Расчет проводили через титр средний ориентировочный⁸. Рибофлавин определяли двумя методами: спектрофотометрия в видимой области при длине волны 445 нм на спектрофотометре СФ-2000 (ЗАО «ОКБ Спектр») и спектрофлуориметрия на люминесцентном спектрометре FL 6500 (PerkinElmer) (стандартный образец рибофлавина, Merck, кат. номер 83885). Определение содержания сорбитола проводили рефрактометрически на приборе ИРФ-452Б2М (АО «Казанский оптико-механический завод»), при расчете учитывали содержание других компонентов сиропа⁹.

Валидацию методики спектрофлуориметрического определения рибофлавина по показателям специфичность, правильность, линейность, прецизионность (повторяемость и внутрилабораторная прецизионность), аналитическая область проводили в соответствии с ОФС 1.1.0012 «Валидация аналитических методик» Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) XV изд.

Статистическую обработку данных проводили по методике ОФС 1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний» ГФ РФ XV изд. с использованием Microsoft Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для проведения качественного анализа поливитаминного сиропа нами подобраны методы, посредством которых определялась подлинность отдельных компонентов лекарственного препарата. Рибофлавин идентифицировали по флуоресценции в ультрафиолетовом свете, другие компоненты сиропа — по химическим качественным реакциям (табл. 1). Все предложенные методики идентификации оценены по показателю «Специфичность»¹⁰.

Количественное определение аскорбиновой кислоты осуществляли прямым йодометрическим титрованием без индикатора до желтого окрашивания. При титровании можно не использовать индикатор крахмал: избыточная капля титранта хорошо заметна в реакционной массе исходно желтого сиропа. На титрование 2 мл сиропа затрачивалось 2,05–2,10 мл 0,05 М раствора йода.

Для количественного определения никотиновой кислоты был выбран метод прямой алкаиметрии с индикатором бромтимоловый синий до зеленого окрашивания. Алкаиметрически оттитровываются также аскорбиновая кислота, тиамин гидрохлорид и пиридоксин гидрохлорид, поэтому расчет содержания никотиновой кислоты проводили по разнице результатов титрований. На навеску в 2 мл сиропа затрачивалось 1,30–1,40 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

Тиамин гидрохлорид и пиридоксин гидрохлорид за счет наличия ионно-связанных хлоридов могут быть определены путем аргентометрического титрования по методу Фаянса в уксуснокислой среде, для их совместного определения в сиропе использовали данный метод с индикатором бромфеноловый синий до серо-зеленого окрашивания. На навеску в 10 мл сиропа затрачивалось 1,80–2,00 мл 0,01 М раствора серебра нитрата.

Результаты количественного определения компонентов поливитаминного сиропа представлены в таблице 2.

Аргентометрическим титрованием тиамин гидрохлорид и пиридоксин гидрохлорид возможно определить только совместно, поэтому было предложено использовать методику селективного определения тиамин гидрохлорида

⁶ Соответствует требованиям ФС 2.1.0144.18 Никотиновая кислота. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М.; 2018.

⁷ Соответствует требованиям ФС 2.1.0559 Рибофлавин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁸ Арзамасцев АП, Печеников ВМ, Родионова ГМ, Дорофеев ВЛ, Аксенова ЭН. Анализ лекарственных смесей. М.: Спутник+; 2000.

⁹ Там же.

¹⁰ ОФС 1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

Таблица 1. Реакции определения подлинности компонентов поливитаминного сиропа

Table 1. Identification reactions for multivitamin syrup components

Компонент <i>Component</i>	Методика проведения реакции <i>Reaction procedure</i>	Эффект <i>Effect</i>
Тиамин гидрохлорид <i>Thiamine hydrochloride</i>	К 5 мл сиропа приливают 2 мл 5% раствора калия феррицианида, 1 мл раствора гидроксида натрия и 5 мл хлороформа, смесь хорошо встряхивают и дают отстояться <i>Add 2 mL of 5% potassium ferrocyanide, 1 mL of sodium hydroxide solution, and 5 mL of chloroform to 5 mL of syrup, mix well, and allow to equilibrate</i>	Синяя флюоресценция органического слоя в УФ-свете <i>Blue fluorescence of the organic layer under UV light</i>
Пиридоксин гидрохлорид <i>Pyridoxine hydrochloride</i>	К 2 мл сиропа прибавляют 2 мл 3% раствора железа(III) хлорида <i>Add 2 mL of 3% iron(III) chloride solution to 2 mL of syrup</i>	Красно-бурое окрашивание, исчезающее при добавлении разведенной серной кислоты <i>Reddish-brown colouring that disappears upon addition of diluted sulphuric acid</i>
Аскорбиновая кислота <i>Ascorbic acid</i>	К 2 мл сиропа добавляют 0,5 мл 2% раствора нитрата серебра по каплям <i>Add 0.5 mL of 2% silver nitrate solution dropwise to 2 mL of syrup</i>	Образование творожистого осадка белого цвета (тиамина гидрохлорид и пиридоксина гидрохлорид), который постепенно темнеет (кислота аскорбиновая) <i>Formation of white curdy precipitate (thiamine hydrochloride and pyridoxine hydrochloride) followed by slow darkening (ascorbic acid)</i>
	К 1 мл сиропа добавляют 0,5 мл раствора натрия гидрокарбоната и 0,02 г железа(II) сульфата <i>Add 0.5 mL of sodium hydrocarbonate solution and 0.02 g of iron(II) sulfate to 1 mL of syrup</i>	Светло-фиолетовое окрашивание <i>Light-violet colouring</i>
Никотиновая кислота <i>Nicotinic acid</i>	2 мл сиропа упаривают на водяной бане до густой консистенции, добавляют несколько крупинок меди(II) сульфата. Затем к реакционной смеси добавляют 10% раствор гидроксида натрия до щелочной реакции среды и 1–2 капли 1% раствора аммония роданида <i>Evaporate 2 mL of syrup on a water bath to a thick consistency and add several grains of copper(II) sulfate. Adjust pH to alkaline with 10% sodium hydroxide solution and add 1–2 drops of 1% ammonium thiocyanate solution</i>	Изумрудно-зеленое окрашивание <i>Emerald-green colouring</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

методом фотометрии после осаждения солью Рейнеке. Спектр тиамин гидрохлорида после осаждения солью Рейнеке имеет максимум при длине волны 525 нм (рис. 1). Результаты спектрометрии смеси пиридоксина гидрохлорида и тиамин гидрохлорида после их осаждения солью Рейнеке в аналогичных условиях показали, что при длине волны 525 нм поглощает только тиамин.

Для количественного определения тиамин гидрохлорида брали аликвоту сиропа, осаждали 2% раствором соли Рейнеке, после чего фильтровали, осадок на фильтре растворяли смесью ацетона и спирта (1:1 об.) и измеряли оптическую плотность фильтрата при длине волны 525 нм. Раствор сравнения – ацетон и спирт (1:1 об.).

Для определения рибофлавина был использован метод спектрофотометрии. УФ-спектры компонентов сиропа (тиамин гидрохлорида, пиридоксина гидрохлорида, рибофлавина, аскорбиновой кислоты и никотиновой кислоты) схожи, в интервале длин волн от 200 до 350 нм

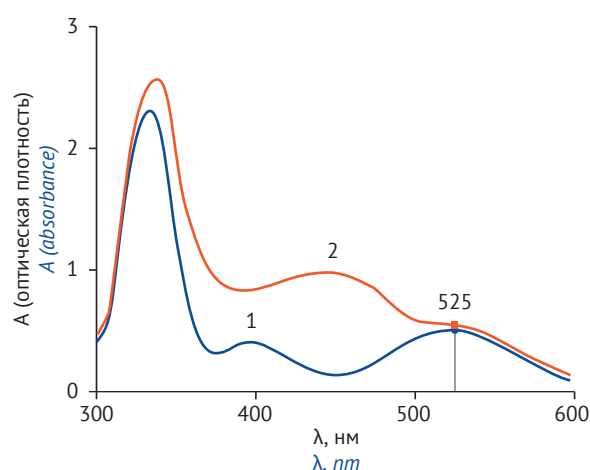


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Спектры: 1 – стандартного образца тиамин гидрохлорида; 2 – поливитаминного сиропа после осаждения солью Рейнеке

Fig. 1. Spectra: 1, the reference standard for thiamine hydrochloride; 2, the multivitamin syrup after a precipitation reaction with Reinecke's salt

Таблица 2. Результаты количественного определения компонентов поливитаминного сиропа

Table 2. Results of quantitative determination of multivitamin syrup components

Наименование компонента <i>Component</i>	Дозировка действующих веществ ($\bar{x}$, г $\pm$ норма допустимого отклонения, % ¹¹) и допустимое отклонение [], г <i>Dosage of active substances ($\bar{x}$, g $\pm$ normal acceptable tolerance¹¹) and acceptable tolerance [interval], g</i>		Содержание действующего вещества в сиропе, г/100 мл сиропа* <i>Active substance content, g/100 mL of syrup*</i>	Метрологические характеристики <i>Metrological characteristics</i>
Тиамина гидрохлорид <i>Thiamine hydrochloride</i>	0,016 $\pm$ 20% [0,0128–0,0192]	0,034** $\pm$ 15% [0,0289–0,0391]	0,0382** $\pm$ 0,0002	S ² =0,00000002 S=0,0001 S _{$\bar{x}$} =0,00004 RSD,%=1,05%
Пиридоксина гидрохлорид <i>Pyridoxine hydrochloride</i>	0,018 $\pm$ 20% [0,0144–0,0216]			
Аскорбиновая кислота <i>Ascorbic acid</i>	0,9 $\pm$ 6% [0,846–0,954]		0,909 $\pm$ 0,009	S ² =0,000074 S=0,0086 S _{$\bar{x}$} =0,0035 RSD,%=0,39%
Никотиновая кислота <i>Nicotinic acid</i>	0,16 $\pm$ 10% [0,144–0,176]		0,170 $\pm$ 0,004	S ² =0,000012 S=0,0035 S _{$\bar{x}$} =0,0014 RSD, %=0,83%

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. $\bar{x}$ – среднее значение; S² – среднеквадратическое отклонение; S – стандартное отклонение; S _{$\bar{x}$} – стандартное отклонение среднего результата; RSD – относительное стандартное отклонение среднего значения.

* Данные в формате $\bar{x} \pm \Delta x$ – граничные значения доверительного интервала среднего результата; Δx – полуширина доверительного интервала неопределенности среднего результата.

** Совместное определение тиамина гидрохлорида и пиридоксина гидрохлорида.

Note. $\bar{x}$, mean; S², variance; S, standard deviation; S _{$\bar{x}$} , standard deviation of the mean; RSD, relative standard deviation of the mean.

* Data are presented as $\bar{x} \pm \Delta x$, threshold values of the confidence interval of the mean result, where Δx stands for the half-width of the confidence interval corresponding to the uncertainty of the mean result.

** The content of thiamine hydrochloride and pyridoxine hydrochloride was determined as a sum.

происходит наложение спектров поглощения всех ингредиентов сиропа. В интервале длин волн 350–600 нм наблюдается только одна полоса поглощения рибофлавина, остальные

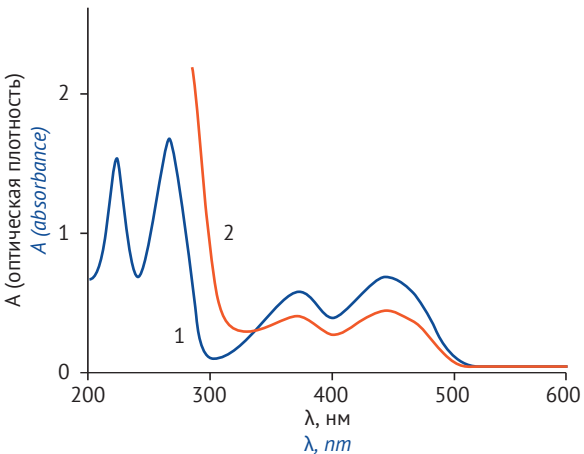


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. УФ-спектры: 1 – раствора рибофлавина (0,016 мг/мл); 2 – поливитаминного сиропа (разведение с водой 2:25)

Fig. 2. UV spectra: 1, the riboflavin solution (0.016 mg/mL); 2, the multivitamin syrup solution (2:25 syrup/water)

компоненты сиропа в этом диапазоне длин волн не поглощают. Аналогичная полоса поглощения при длине волны 445 нм наблюдается в УФ-спектре водного раствора сиропа в разведении 2:25 (рис. 2). Оптическая плотность рибофлавина в сиропе варьировала в пределах от 0,450 до 0,530.

Рибофлавин обладает флуоресцентными свойствами, что позволяет использовать при определении метод спектрофлуориметрии. Был зарегистрирован спектр испускания флуоресценции субстанции рибофлавина и определены длины волн (λ) возбуждения и эмиссии, 450 и 530 нм соответственно.

Пробоподготовку осуществляли следующим образом: сироп разбавляли в 10000 раз, для чего 1 мл исходного сиропа помещали в мерную колбу на 100 мл, доводили водой очищенной до метки. 1 мл полученного раствора помещали в мерную колбу на 100 мл и доводили водой очищенной до метки. Измеряли интенсивность спектрофлуоресценции полученного раствора, содержание рибофлавина определяли по градуировочному графику.

¹¹ ФС 1.8.0001 Лекарственные препараты аптечного изготовления. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

Критерием приемлемости параметра «специфичность» является отсутствие влияния сопутствующих компонентов на количественное определение исследуемого действующего вещества. Оценку специфичности проводили, сравнивая спектры испускания модельных сиропов с рибофлавином и без него (рис. 3). В отсутствие рибофлавина образец не флуоресцирует.

Открываемость разработанной методики составляет 98,6–99,4% (табл. 3 «Результаты определения правильности методики количественного определения рибофлавина в поливитаминном сиропе», опубликована на сайте журнала¹²), что соответствует критерию правильности ($100 \pm 5\%$). Оценку валидационного показателя «Повторяемость» осуществляли по результатам 6 определений для образцов с содержанием определяемого образца, близким к номинальному (табл. 4 «Результаты оценки повторяемости методики количественного определения рибофлавина в поливитаминном сиропе», опубликована на сайте журнала¹³). Относительное стандартное отклонение среднего результата RSD составило 1,34%, что не превышает критерия приемлемости – 2%. Для исследования внутрилабораторной прецизионности проводили шесть параллельных определений в условиях одной лаборатории двумя аналитиками (табл. 5 «Результаты определения внутрилабораторной прецизионности методики количественного определения рибофлавина в поливитаминном сиропе», опубликована на сайте журнала¹⁴). Расчетное значение критерия Фишера меньше табличного, что свидетельствует о прецизионности методики в варианте внутрилабораторной воспроизводимости. Валидационные параметры «линейность» и «аналитическая область» оценивали путем оценки концентрации в 6 растворах, содержащих СО рибофлавина в диапазоне от 80 до 120% (от количества рибофлавина в сиропе, принятого за 100%) (табл. 6 «Результаты определения линейности и аналитической области методики количественного определения рибофлавина в поливитаминном сиропе», опубликована на сайте журнала¹⁵). Зависимость интенсивности флуоресценции от содержания рибофлавина имеет линейный характер. Критерием приемлемости параметра «Линейность» является коэффициент корреляции (r), который должен быть не ниже 0,99. Коэффициент корреляции

в эксперименте составил 0,9974, следовательно, данную методику можно использовать для определения рибофлавина в поливитаминном сиропе в указанном диапазоне концентраций.

Для определения содержания сорбитола применяли метод рефрактометрии. Навеску сиропа растворяли в 1 мл воды очищенной и измеряли показатель преломления. В качестве параметра сравнения использовали показатель преломления растворителя (воды очищенной) n_0 . Расчет количества сорбитола в сиропе проводили с учетом содержания всех компонентов, которые определяли по методикам, адаптированным в этой работе из [4]. Вкладом тиамин гидрохлорида, рибофлавина, пиридоксина гидрохлорида в значение показателя преломления можно пренебречь, так как содержание этих веществ мало, и прирост показателя преломления за счет этих компонентов меньше ошибки измерения на рефрактометре. Результаты количественного определения сорбитола в поливитаминном сиропе представлены в таблице 7 «Результаты количественного определения сорбитола в поливитаминном сиропе» (опубликована на сайте журнала¹⁶). Результаты количественного определения всех компонентов поливитаминного сиропа находились в пределах норм допустимого отклонения для экстенпорально изготовленной лекарственной формы¹⁷.

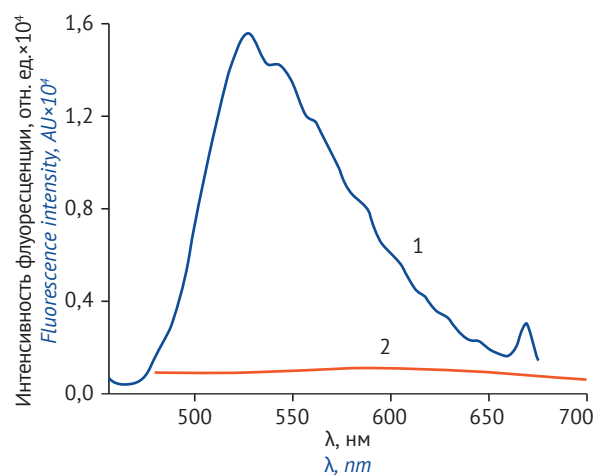


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 3. Спектры испускания флуоресценции сиропа: 1 – с рибофлавином; 2 – без рибофлавина

Fig. 3. Fluorescence emission spectra of the syrup. 1, with riboflavin; 2, without riboflavin

¹² <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table3>

¹³ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table4>

¹⁴ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table5>

¹⁵ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table6>

¹⁶ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table7>

¹⁷ ФС 1.8.0001 Лекарственные препараты аптечного изготовления. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подобраны методики для оценки качества (подлинности) поливитаминного сиропа экстермпорального изготовления. Адаптированы методики количественного определения компонентов поливитаминного сиропа: рибофлавина, аскорбиновой и никотиновой кислот, тиамин гидрохлорида и пиридоксина гидрохлорида с учетом их совместного присутствия. Разработаны методики для определения рибофлавина методом спектрофлуориметрии и спектрофотометрии, а также селективного определения тиамина гидрохлорида методом фотометрии после осаждения солью Рейнеке.

По результатам проведения валидационных испытаний был сделан вывод, что методика

спектрофлуориметрического количественного определения рибофлавина дает приемлемые результаты и является пригодной для использования в аналитических лабораториях.

Обсуждаемые в статье методики анализа могут применяться для оценки качества многокомпонентного поливитаминного сиропа в условиях производственных аптек с использованием титриметрии и рефрактометрии. Современные высокочувствительные физико-химические методы анализа, такие как спектрофотометрия, спектрофлуориметрия, позволяют определить стабильность и установить срок годности лекарственного средства.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кугач ВВ. Аптечное изготовление и контроль качества лекарственных средств за рубежом. *Вестник фармации*. 2021;(2):64–79.
Kugach VV. Pharmacy manufacturing and quality control of medicines abroad. *Bulletin of Pharmacy*. 2021;(2):64–79 (In Russ.). <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.2.64>
2. Смехова ИЕ, Ладутко ЮМ, Калинина ОВ. Экстермпоральное изготовление лекарственных препаратов: проблемы и решения. *Вестник фармации*. 2021;(1):48–52.
Smekhova IE, Ladutko YuM, Kalinina OV. Extemporal manufacture of medicines: problems and solutions. *Bulletin of Pharmacy*. 2021;(1):48–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.1.48>
3. Наркевич ИА, Голант ЗМ, Юрочкин ДС. Разработка предложений по совершенствованию процессов обращения экстермпоральных лекарственных препаратов и регулирования рецептурно-производственной деятельности аптечных организаций в Российской Федерации. *Ремедиум*. 2021;(4):14–29.
Narkevich IA, Golant ZM, Yurochkin DS. Development of proposals for improving the processes of circulation of extemporal medicines and regulation of prescription and production activities of pharmacy organizations in the Russian Federation. *Remedium*. 2021;(4):14–29 (In Russ.). <https://doi.org/10.32687/1561-5936-2021-25-4-14-29>

Дополнительная информация. На сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» размещены таблицы 3–7.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table3>
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table4>
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table5>
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table6>
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table7>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.С. Сутайкина — работа с источниками литературы, проведение эксперимента, написание текста рукописи, формулировка выводов; Н.А. Криштанова — составление плана исследования, интерпретация результатов работы, критическое обсуждение и редактирование текста рукописи; Е.В. Вишняков — проведение эксперимента, интерпретация результатов работы критическое обсуждение и редактирование текста рукописи; Т.Д. Синева — критическое обсуждение и утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Additional information. Tables 3–7 are published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table3>
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table4>
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table5>
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table6>
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table7>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Arina S. Sutaykina worked with literature, conducted the experiment, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. Nadezhda A. Krishtanova designed the research, interpreted the results, and participated in critical discussion and editing of the manuscript. Evgeniy V. Vishnyakov conducted the experiment, interpreted the results, and participated in critical discussion and editing of the manuscript. Tatiana D. Sineva participated in critical discussion of the manuscript and approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сутайкина Арина Сергеевна / Arina S. Sutaykina

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0791-1488>

Криштанова Надежда Александровна, канд. фарм. наук / Nadezhda A. Krishtanova, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4761-2077>

Вишняков Евгений Владимирович / Evgeniy V. Vishnyakov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4716-7866>

Синева Татьяна Дмитриевна, канд. фарм. наук, доцент / Tatiana D. Sineva, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1725-643X>

Поступила 11.04.2024

После доработки 20.05.2024

Принята к публикации 18.06.2024

Received 11 April 2024

Revised 20 May 2024

Accepted 18 June 2024