

Н. М. СМЕЛОВА¹, О. А. ЄВТИФЄЄВА¹, Л. В. ВЕПРЕЦЬКА², С. М. ГУБАРЬ¹¹ Національний фармацевтичний університет² Державна служба з лікарських засобів та контролю за наркотиками у Харківській області

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ІНУЛІНУ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ЗА ПИТОМИМ ОПТИЧНИМ ОБЕРТАННЯМ

Інулін – це поширений у природі резервний полісахарид, що накопичується у підземних органах багатьох рослин, найбільша кількість якого відмічена у представників родини *Asteraceae*. В залежності від джерела добування та умов технологічного процесу одержують відмінний за своїми фізико-хімічними властивостями інулін, що знаходить застосування у харчовій промисловості, косметології, в тому числі і у фармацевтичній індустрії. Одним із показників якості для активного фармацевтичного інгредієнту інуліну рослинного походження (АФІ) є його відповідність вимогам тесту «Питоме оптичне обертання», який дозволяє не лише ідентифікувати та охарактеризувати чистоту оптично активної лікарської речовини, але зумовлює функціональні характеристики готового лікарського засобу і можливість його промислового виробництва.

Метою роботи є контроль якості дев'яти субстанцій інуліну рослинного походження, одержаних з цикорію, топінамбуру, агави (серії 01-09), та двох стандартних зразків – інуліну з цикорію (серія 10) та з жоржини (серія 11), за питомим оптичним обертанням (ПОО) відповідно до вимог існуючої нормативної документації – Food Chemicals Codex 7 (FCC), монографій «Inulin» British Pharmacopoeia 2010 (BP) та US Pharmacopoeia 36 (USP).

Результати. Встановлено оптимальний час для визначення кута обертання АФІ інуліну, який складає 30 хвилин після його приготування. За ППО, що був обчислений для аналізованих зразків субстанцій інуліну, підтверджено, що серії 02, 03, 10, 11 та 02, 03, 08, 10, 11 відповідають вимогам монографій «Inulin» BP і USP та можуть бути рекомендовані для виготовлення лікарських препаратів з інуліном. Решта серій (01, 05-09) відповідає вимогам FCC і вони можуть бути використані як харчове волокно при виготовленні дієтичних добавок (ДД) з інуліном, а також як наповнювач, текстуроутворювач та в'язуча речовина.

Висновок. Одержані результати дослідження можуть бути використані при розробці національної нормативної документації на АФІ інулін рослинного походження, а також можуть бути основою для управління ризиками для якості на етапі фармацевтичної розробки лікарського засобу.

Ключові слова: інулін; питоме оптичне обертання; контроль якості

N. M. SMIELOVA, O. A. YEVTFIEIEVA, L. V. VEPRETSKA, S. M. GUBAR

QUALITY CONTROL OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS OF PLANT ORIGIN INULIN BY SPECIFIC OPTICAL ROTATION

Inulin is a reserve polysaccharide that is common in nature, it is accumulated in the underground organs of many plants, and its largest amount is observed in the family of Asteraceae. Depending on the source of obtaining and manufacturing process conditions, they produce inulin of excellent physical and chemical properties, and this inulin finds its application in food industry, cosmetics, including the pharmaceutical industry. One of the quality indicators for the active pharmaceutical ingredient (API) of plant origin inulin is considered to be its compliance with "Specific optical rotation" test requirements, which allows not only to identify and characterize the purity of optically active medicinal substance, but also to determine the finished product functional characteristics and the possibility of its industrial production.

Aim. To carry out quality control of nine inulin substances of plant origin obtained from chicory, Jerusalem artichoke, agave (batches 01-09) and two standard samples – inulin from chicory (batch 10) and dahlias (batch 11) by specific optical rotation (SOR) in accordance with the requirements of existing regulatory documents – Food Chemicals Codex 7 (FCC), monographs "Inulin" of the British Pharmacopoeia 2010 (BP) and US Pharmacopoeia 36 (USP).

Results. The optimal time for determining the rotation angle of API of inulin, which is 30 minutes after its preparation, has been found. By SOR calculated for the samples of the inulin substances analyzed it has been confirmed that batches 02, 03, 10, 11 and 02, 03, 08, 10, 11 meet the requirements

of the monographs "Inulin" of the BP and USP; they can be recommended for manufacture of drugs with inulin. The rest of the batches (01, 05-09) satisfy the requirements of the FCC and can be used as a dietary fiber when manufacturing dietary supplements (DS) with inulin, as well as a filler, a structure former and a binder.

Conclusions. The results of the study obtained can be used when developing national regulatory documents for API of inulin of plant origin. They also can be the basis for quality risk management at the stage of pharmaceutical development of a drug.

Key words: inulin; specific optical rotation; quality control

Н. Н. СМЕЛОВА, О. А. ЕВТИФЕЕВА, Л. В. ВЕПРЕЦКАЯ, С. Н. ГУБАРЬ

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ ИНУЛИНА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПО УДЕЛЬНОМУ ОПТИЧЕСКОМУ ВРАЩЕНИЮ

Инулин – это распространенный в природе резервный полисахарид, который накапливается в подземных органах многих растений, наибольшее количество которого отмечено у представителей семейства *Asteraceae*. В зависимости от источника получения и условий технологического процесса получают отличный по своим физико-химическим свойствам инулин, который находит свое применение в пищевой промышленности, косметологии, в том числе и в фармацевтической промышленности. Одним из показателей качества для активного фармацевтического ингредиента инулина растительного происхождения (АФИ) является его соответствие требованиям теста «Удельное оптическое вращение», который позволяет не только идентифицировать и охарактеризовать чистоту оптически активного лекарственного вещества, но и обуславливает функциональные характеристики готового лекарственного средства и возможность его промышленного производства.

Целью работы является контроль качества девяти субстанций инулина растительного происхождения, полученных из цикория, топинамбура, агавы (серии 01-09), и двух стандартных образцов – инулина из цикория (серия 10) и из георгины (серия 11) по удельному оптическому вращению (УОВ) в соответствии с требованиями существующей нормативной документации – Food Chemicals Codex 7 (FCC), монографий «Inulin» British Pharmacopoeia 2010 (BP) и US Pharmacopoeia 36 (USP).

Результаты. Установлено оптимальное время для определения угла вращения АФИ инулина, который составляет 30 минут после его приготовления. По УОВ, который был вычислен для анализируемых образцов субстанций инулина, подтверждено, что серии 02, 03, 10, 11 и 02, 03, 08, 10, 11 соответствуют требованиям монографий «Inulin» BP и USP и могут быть рекомендованы для изготовления лекарственных препаратов с инулином. Остальные серии (01, 05-09) соответствуют требованиям FCC и могут быть использованы как пищевое волокно при изготовлении диетических добавок (ДД) с инулином, а также как наполнитель, текстурообразователь и вяжущее вещество.

Выводы. Полученные результаты исследования могут быть использованы при разработке национальной нормативной документации на АФИ инулин растительного происхождения, а также могут служить основой для управления рисками для качества на этапе фармацевтической разработки лекарственного средства.

Ключевые слова: инулин; удельное оптическое вращение; контроль качества

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Інулін – це поширений у природі резервний полісахарид, що накопичується у підземних органах багатьох рослин, найбільша кількість якого відмічена у представників родини *Asteraceae* [1, 2]. За своєю хімічною структурою він представляє собою суміш мономерів та полімерів *D-фруктози* (від 2 до 60 молекул), сполучених β(2→1)-глікозидними зв'язками з невеликою кількістю молекул глюкози (рис. 1) [1-4].

Залежно від джерела добування та умов технологічного процесу одержують відмінний за своїми фізико-хімічними властивостями інулін, що знаходить застосування у багатьох сферах життєдіяльності людини – у харчовій промис-

ловості (як модифікатор структури, заміник жиру та як низькокалорійний підсолоджувач), у косметології (при виготовленні рідкого мила, шампунів). Унікальність його хімічної структури зумовила інтерес до полісахариду і у фармацевтичній індустрії [2-4].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

З літературних джерел відомо, що інулін у вигляді розчину для ін'єкцій використовується як діагностичний агент при визначенні ниркового кліренсу, відповідна нормативна документація для контролю його якості наведена у монографіях «Inulin» BP та USP [1, 5, 6]. Згідно

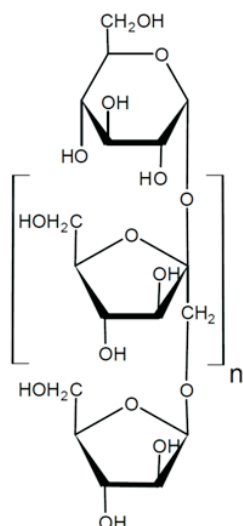


Рис. 1 Хімічна структура інуліну

з FCC, що містить стандарти якості та чистоти для харчових інгредієнтів, інулін також може бути використаний як харчове волокно для виготовлення ДД, а також як наповнювач, текстуроутворювач та в'язуча речовина [7].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Залежно від галузі застосування встановлюють і відповідні вимоги до якості та чистоти полісахариду, особливо це стосується його використання у фармацевтичній індустрії. Одним із показників чистоти для АФІ інуліну є відповідність вимогам за тестом «Питоме оптичне обертання» [5-7]. Як і решта полісахаридів, інулін відноситься до класу оптично активних полімерів – сполук, які володіють здатністю обертати площину поляризації поляризованого світла. У свою чергу, розрахунок ПОО дозволяє зробити висновок щодо структури, стереохімії глікозидних зв'язків і конформації речовини у розчині, а також ідентифікувати та охарактеризувати чистоту оптично активної лікарської речовини [8].

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою роботи є ідентифікація та визначення чистоти субстанцій інуліну рослинного походження за ПОО відповідно до вимог існуючої нормативної документації.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для дослідження використовували дев'ять зразків АФІ інуліну з цикорію, топінамбуру, аґави (серії 01-09) та два стандартних зразки – інулін з цикорію (серія 10; Sigma-Aldrich, PN: I2255, BN: SLBQ7169V) та з жоржини (серія 11; Sigma-Aldrich, PN: I3754, BN: SLBN1201V) (табл. 1).

Таблиця 1

ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ЗРАЗКИ АФІ ІНУЛІНУ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ, ЩО БУЛИ ВИКОРИСТАНІ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

№ серії	Джерело одержання	Країна-виробник
01	Цикорій	Нідерланди
02	Аґава	Польща
03	Топінамбур	Франція
04	Цикорій	Сполучені Штати Америки
05	Цикорій	Сполучені Штати Америки
06	Цикорій	Бельгія
07	Цикорій	Бельгія
08	Аґава	Польща
09	Цикорій	Бельгія
10	Цикорій	Сполучені Штати Америки
11	Жоржина	Сполучені Штати Америки

Аналіз проводили на автоматичному поляриметри AP-300 фірми «Atago» (Японія), точність вимірювання кута обертання якого складає $\pm 0.01^\circ$, відносна похибка менше $\pm 0.2\%$. У ході роботи також використовували аналітичні ваги AN 204 S/A фірми «Mettler Toledo» та мірний посуд класу А.

Дослідження виконували за методиками BP, USP та FCC за показником «Питоме оптичне обертання», відповідні концентрації розчинів та допустимі межі ПОО згідно з вимогами наведеної нормативної документації представлені у табл. 2.

Аналіз проводили, обчислюючи середнє значення п'яти вимірювань кута обертання. Розрахунок ПОО ($[\alpha]_D^{20}$) проводили за формулою:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100 \cdot 100}{l \cdot C \cdot (100 - W)},$$

де: α – кут обертання, виміряний при температурі $(20 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, у градусах;

l – довжина поляриметричної трубки, у дециметрах;

Таблиця 2

ВИМОГИ НОРМАТИВНОЇ ДОКУМЕНТАЦІЇ

	Концентрація розчину для поляриметричного визначення кута обертання*	Допустимі межі питомого оптичного обертання відповідно до вимог НД
BP	2 % водний розчин субстанції	Від - 36.5 до - 40.5
USP	10 % розчин субстанції у 0.012 N розчині амонію гідроксиду	Від - 32.5 до - 40.0
FCC	1 % водний розчин субстанції	Від - 15 до - 37

Примітка: * з урахуванням відсоткового вмісту вологи субстанції

Таблиця 3

**ЗАЛЕЖНІСТЬ КУТА ОБЕРТАННЯ ТА ПОО
РОЗЧИНУ АФІ ІНУЛІНУ ВПРОДОВЖ
60 ХВИЛИН ПІСЛЯ ПРИГОТУВАННЯ**

	BP		USP		FCC	
	$\alpha, ^\circ$	$[\alpha]_D^{20}$	$\alpha, ^\circ$	$[\alpha]_D^{20}$	$\alpha, ^\circ$	$[\alpha]_D^{20}$
Свіжовиготовлений розчин	-1,02	-26,7	-5,13	-27,1	-0,51	-27
10 хвилин	-0,93	-24,3	-4,93	-26,0	-0,48	-25
20 хвилин	-0,97	-25,4	-4,83	-25,5	-0,48	-25
30 хвилин	-0,98	-25,6	-4,89	-25,8	-0,48	-25
40 хвилин	-0,97	-25,4	-4,86	-25,6	-0,48	-25
50 хвилин	-0,97	-25,4	-4,87	-25,7	-0,48	-25
60 хвилин	-0,98	-25,6	-4,86	-25,6	-0,49	-26
	$\bar{x} = -25,5$ $S = 0,11$ $S_x = 0,05$ $\Delta_x = 0,09$ $\bar{\varepsilon}_x = 0,39 \%$	$\bar{x} = -25,6$ $S = 0,11$ $S_x = 0,05$ $\Delta_x = 0,10$ $\bar{\varepsilon}_x = 0,40 \%$	$\bar{x} = -25$ $S = 0,45$ $S_x = 0,20$ $\Delta_x = 0,40$ $\bar{\varepsilon}_x = 1,59 \%$			

C – концентрація розчину, у відсотках;

W – втрата в масі при висушуванні субстанції, у відсотках [9-11].

Згідно з USP «Optical Rotation» ПОО розчинів має визначатися через 30 хвилин після їх приготування [6], у BP та FCC відповідна інформація не зазначена. Однак якщо відомо, що субстанція схильна до мутаротації або рацемізації, необхідно визначити час між приготуванням розчину та його введенням до кювети або ж прискорювати цей процес шляхом введення слабких розчинів кислот чи основ [8].

Для визначення оптимального часу для аналізу інуліну методом поляриметрії проводили дослідження свіжоприготованого розчину субстанції, а також через 10, 20, 30, 40, 50, 60 хвилин. Випробування проводили на зразку серії 01 відповідно до вимог BP, USP та FCC, результати аналізу наведені у табл. 3.

Як бачимо з результатів дослідження, оптимальним часом вимірювання кута обертання є саме 30 хвилин після його приготування.

Наступним етапом дослідження стало визначення кута обертання та розрахунок ПОО для решти АФІ інуліну відповідно до методик BP, USP та FCC. Результати експерименту наведені у табл. 4.

Таким чином, лише чотири серії АФІ інуліну рослинного походження (02, 03, 10, 11) відповідають вимогам монографії «Inulin» BP та п'ять серій (02, 03, 08, 10, 11) відповідають вимогам відповідної монографії у USP за показником «Питоме оптичне обертання» та можуть бути рекомендовані для виготовлення лікарських препаратів з інуліном. Решта серій (01, 05-09) відповідає вимогам FCC і може бути ви-

Таблиця 4

**РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ ПОО
ДЛЯ РОСЛИННИХ АФІ ІНУЛІНУ**

№	C, %	W, %	$\alpha, ^\circ$	l, дм	$[\alpha]_D^{20}$	Вимоги НД
1	2	3	4	5	6	7
BP						
01	2,02	5,45	-0,98	1,9995	-25,6	Від -36.5 до -40.5
02	2,01	5,77	-1,53		-40,4	
03	2,01	6,98	-1,4		-37,4	
04	1,99	4,98	-0,27		-7,1	
05	1,99	4,49	-1,22		-32,1	
06	2,30	3,6	-0,91		-20,5	
07	2,24	4,22	-1,27		-29,6	
08	2,01	4,64	-1,35		-35,2	
09	2,08	4,69	-0,9		-22,7	
10	2,01	5,74	-1,53		-40,5	
11	2,02	5,64	-1,52		-39,9	
USP						
01	10,05	5,45	-4,89	1,9995	-25,8	Від -32.5 до -40.0
02	9,98	5,77	-7,25		-38,6	
03	10,05	6,98	-6,68		-35,7	
04	9,8	4,98	-1,06		-5,7	
05	9,33	4,49	-5,61		-31,5	
06	10,38	3,6	-4,18		-20,9	
07	9,86	4,22	-4,31		-22,8	
08	9,99	4,64	-6,69		-35,1	
09	10,09	4,69	-2,8		-14,6	
10	9,95	5,74	-7,52		-40,1	
11	10,01	5,64	-7,42		-39,3	
FCC						
01	1,01	5,45	-0,48	1,9995	-25	Від -15 до -37
02	1,00	5,77	-0,74		-39	
03	0,99	6,98	-0,67		-36	
04	1,10	4,98	-0,13		-6	
05	1,04	4,49	-0,64		-32	
06	1,00	3,6	-0,4		-21	
07	1,00	4,22	-0,55		-29	
08	0,98	4,64	-0,66		-35	
09	1,11	4,69	-0,48		-23	
10	0,95	5,74	-0,72		-40	
11	0,97	5,64	-0,73		-40	

користана як харчове волокно при виготовленні ДД з інуліном, а також як допоміжні речовини (наповнювач, текстуроутворювач, в'язуча речовина).

**ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ
ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

1. При виконанні аналізу АФІ інуліну рослинного походження методом поляриметрії було встановлено, що оптимальним часом для визначення кута обертання випробовуваного розчину є 30 хвилин після його приготу-

вання, що необхідно зазначати при розробці нормативної документації для контролю якості фармацевтичної субстанції.

- Одержані результати визначення ПОО для дев'яти серій АФІ інуліну з цикорію, топі-

намбуру, агави та двох стандартних речовин інуліну з цикорію та жоржини можуть бути використані при розробці національної нормативної документації на АФІ інулін.
Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Євтіфеева, О. А. Актуальність розробки та впровадження монографії «Інулін» до Державної фармакопії України / О. А. Євтіфеева, Н. М. Смелова // Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин : матеріали II Міжнар. наук.-практ. internet-конф. (м. Харків, 21-23 березня 2016 р.) / ред. кол. : Т. М. Гонтова, А. О. Мінаєва, Н. І. Ільїнська. – Х. : НФаУ, 2016. – С. 106–108.
- Roberfroid, M. B. Inulin-type fructans: functional food ingredients / M. B. Roberfroid // *The J. of Nutrition*. – 2007. – Vol. 137, № 11. – P. 2493–2502. <https://doi.org/10.1093/jn/137.11.2493>
- Franck, A. Technological functionality of inulin and oligofructose / A. Franck // *British J. of Nutrition*. – 2002. – Vol. 87 (S2). – P. 287–291. <https://doi.org/10.1079/bjn/2002550>
- Alistair, M. S. Food Polysaccharides and Their Applications / M. S. Alistair, O. P. Glyn // CRC Press. – 2014. – P. 258.
- Pharmacopoeia B. *British Pharmacopoeia*. Medicinal and pharmaceutical substances. – London: The Stationery Office, 2010.
- Pharmacopoeia U.S. National Formulary (USP 36-NF 31) Online // United States Pharmacopoeial Convention. – 2013.
- Food Chemicals Codex 2010–2011. U.S. Pharmacopoeial Convention, Washington, DC, 2010. – P. 509–510.
- Кочетков, Н. К. Химия углеводов / Н. К. Кочетков, А. Ф. Бочков, Б. А. Дмитриев. – М., 1967. – 672 с.
- Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Фармацевтичний аналіз: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / П. О. Безуглий, В. О. Грудько, С. Г. Леонова та ін.; за ред. П. О. Безуглого. – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2001. – 240 с.
- Lee, F. Basic food chemistry / F. Lee // Springer Science & Business Media. – 2012.

REFERENCES

- Yevtifieieva, O. A., Smielova, N. V. (2016). *Teoretychni ta praktychni aspekty doslidzhennia likarskykh roslin: materialy II Mizhнародnoi naukovo-praktychnoi internet-konferentsii* (21-23 03. 2016). Kharkiv: NFAU, 106–108.
- Roberfroid, M. B. (2007). Inulin-Type Fructans: Functional Food Ingredients. *The Journal of Nutrition*, 137(11), 2493–2502. <https://doi.org/10.1093/jn/137.11.2493>
- Franck, A. (2002). Technological functionality of inulin and oligofructose. *British Journal of Nutrition*, 87(S2), S287. <https://doi.org/10.1079/bjn/2002550>
- Alistair, M. S., Glyn, O. P. (2014). *Food Polysaccharides and Their Applications*. CRC Press, 258.
- Pharmacopoeia B. *British Pharmacopoeia* (2010). Medicinal and pharmaceutical substances. London: The Stationery Office.
- Pharmacopoeia, U. S.* (2013). National Formulary (USP 36-NF 31) Online. MD: United States Pharmacopoeial Convention.
- Food Chemicals Codex 2010-2011 (2010). *U.S. Pharmacopoeial Convention*. Washington, DC, 509–510.
- Kochetkov, N. K., Bochkov, A. F., Dmitriev, B. A. (1967). *Khimiia uglevodov*. Moscow, 672.
- Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2015) *Derzhavna farmakopeia Ukrainy*. (Vol. 1). (2 edition). Kharkiv, 1128.
- Bezuhlyi, P. O., Hrudko, V. O., Leonova, S. H., Taran, S. H., Bevez, N. Yu., ... Kolisnyk, O. V. (2001). *Farmatsevtichnyi analiz: navchalnyi posibnyk dlia studentiv vyshchyykh farmatsevtichnykh navchalnykh zakladiv III-IV rivniv akredytatsii*. Kharkiv: NFAU «Zoloti storinky», 340.
- Lee, F. (2012). Basic food chemistry. *Springer Science & Business*.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4. E-mail: smelova08@gmail.com.
Національний фармацевтичний університет
Смелова Н. М. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0001-5878-5072>)
Євтіфеева О. А. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-0322-7054>)
Вепрецька Л. В. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-4994-151X>)
Губарь С. М. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-5434-9502>)

Надійшла до редакції 10.09.2018 р.