

## СТАНДАРТИЗАЦИЯ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК КИСЛОТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ

© Огнещикова Н.Д., Орлова Т.В., Нестерова А.В.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская обл., г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

В настоящее время фармацевтическая промышленность предлагает достаточно большое количество таблетированных препаратов кислоты ацетилсалициловой (АСК). Актуальным являются их высокое качество независимо от производителя, стабильность показателей в процессе массового производства.

**Цель исследования** – сравнительный анализ основных показателей качества таблеток АСК отечественных фармацевтических производителей, совершенствование методики испытания «Растворение».

**Материалы и методы.** Таблетки АСК без оболочки, 500 мг, 4-х серий от двух фармацевтических производителей. Оценка качества таблеток и статистическая обработка результатов химического эксперимента проведены по соответствующим методикам Государственной фармакопеи РФ.

**Результаты.** Проведена стандартизация таблеток АСК по показателям: описание, подлинность, однородность массы дозированных лекарственных форм, распадаемость, истираемость, количественное определение действующего вещества, растворение, посторонние примеси (салициловая кислота). Исследованы профили растворения АСК в зависимости от среды растворения. Установлено соответствие всех образцов требованиям нормативной документации. Предложена унифицированная методика теста «Растворение» для таблеток АСК.

**Заключение.** Установлены идентичный состав используемых вспомогательных веществ, высокое качество и фармацевтическая эквивалентность таблеток АСК разных серий выпуска и производителей.

**Ключевые слова:** ацетилсалициловая кислота; таблетки; стандартизация; испытание «Растворение».

**Огнещикова Наталия Дмитриевна** – канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-6782-0896. E-mail: ogneshnikovand@kursksmu.net (автор, ответственный за переписку)

**Орлова Тамара Васильевна** – д-р фарм. наук, профессор кафедры фармацевтической технологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-4609-0975. E-mail: tam-orlova@yandex.ru

**Нестерова Алла Владимировна** – канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-7093-4146. E-mail: nalla@fromru.com

Таблетки ацетилсалициловой кислоты (АСК) продолжают быть востребованными на фармацевтическом рынке. АСК может применяться в зависимости от дозировки как обезболивающее, жаропонижающее и противовоспалительное средство или антиагрегант. В современных реалиях в связи с пандемией COVID-19 АСК приобрела особое значение в борьбе с тромбозом кровеносных сосудов, а также как анальгетик-антипиретик. К тому же у данного лекарственного препарата доступная цена. В настоящее время фармацевтическая промышленность предлагает достаточно большое количество таблетированных препаратов АСК различных производителей, как отечественных, так и зарубежных, к качеству которых предъявляются высокие требования [1-4]. В связи с этим является актуальным проведение сравнительной оценки качества таблеток кислоты ацетилсалициловой разных производителей в соответствии с требованиями нормативной документации. Целью настоящей работы явился сравнительный анализ основных показателей качества таблеток АСК отечественных фармацевтических производителей.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования были выбраны таблетки кислоты ацетилсалициловой без оболочки в дозировке 500 мг двух производителей и различных серий выпуска, приобретенные в розничной сети аптек г. Курска: ЗАО «Производственная фармацевтическая компания «Обновление», Россия (серии 340319 и 1190618) и ОАО «Уралбиофарм», Россия (серии 130218; 70118).

При анализе качества таблеток были использованы методы: органолептический, физический, химический, статистический. Фармацевтико-технологические испытания проведены в соответствии с действующей Государственной фармакопеей 14 издания (ГФ). Использованные реактивы отвечали требованиям ГФ 14 издания.

Оценку внешнего вида таблеток проводили при осмотре невооруженным глазом 20 таблеток, обращая внимание на форму, цвет, поверхность таблеток, наличие фаски и риски. Для определения подлинности образцов таблеток кислоты ацетилсалициловой проводили цветные химические реакции с раствором железа (III) хлорида; кислотой серной концентрированной и формалином. Испытание на однородность массы проводилось на 20 единицах таблеток

АСК от каждой серии в соответствии с ОФС.1.4.2.0009.15. В работе использованы весы лабораторные модели SPX123(ОНАУС). Для проведения испытания «Распадаемость» (ОФС.1.4.2.0013.15) отбирали 18 образцов таблеток из каждой исследуемой серии таблеток АСК. В эксперименте использован прибор НФР (ООО «НЕВА-ФАРМ»). Испытание «Истираемость таблеток» (ОФС.1.4.2.0004.15) осуществляли на приборе 1 (НФИ, ООО «НЕВА-ФАРМ») на 10 образцах. Испытание «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» (ОФС.1.4.2.0014.15) проведено на аппарате I «Вращающаяся корзинка» (НФРр, ООО «НЕВА-ФАРМ»). Количественное определение АСК в таблетках проводили методом алкаиметрии, в среде растворения – методом УФ-спектрофотометрии в максимуме поглощения при длине волны 276 нм. Статистическая обработка экспериментальных данных по результатам количественного определения АСК и салициловой кислоты выполнена в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» (с доверительной вероятностью 0,95) с помощью пакета Microsoft Office Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для проверки качества таблеток и их сравнительной оценки были выбраны следующие показатели: описание, подлинность, однородность массы дозированных лекарственных форм, распадаемость, истираемость, количественное определение действующего вещества, растворение, посторонние примеси (кислота салициловая)[5]. В работе был проанализирован состав таблеток АСК двух производителей. В качестве вспомогательных веществ оба пред-

приятия используют тальк, крахмал и лимонную кислоту до получения таблеток массой 0,6 г. Тальк выполняет роль антифрикционного компонента, и его количество не должно превышать 3% от массы таблетки согласно ГФ. В анализируемых таблетках АСК его количество составляет 2,7%. Крахмал – антифрикционное вещество, но при этом он гидрофилен и легко смачивается водой, способствуя распадаемости таблеток АСК. Кислота лимонная хорошо прессуется, легко растворима в воде и выполняет функцию разрыхлителя, обеспечивая быстрое механическое разрушение таблеток АСК в жидкой среде. При оценке внешнего вида таблеток, извлеченных из упаковки, установлено, что все образцы представляли собой таблетки белого цвета, со слабым характерным запахом, плоскоцилиндрические, с фаской и риской. При испытании на подлинность все исследованные образцы дали положительные эффекты цветных реакций.

Результаты испытания «Однородность массы дозированных лекарственных форм» и определение истираемости для таблеток АСК разных производителей представлены в табл. 1. Все взятые на анализ образцы соответствовали требованию ГФ, индивидуальные значения не превысили максимально допустимое отклонение от средней массы  $\pm 5\%$ . Это свидетельствует о хорошо отлаженной работе таблеточных прессов обоих производителей и достаточной сыпучести таблетлируемых масс.

Истираемость таблеток АСК производства «Уралбиофарм» несколько выше, чем у таблеток АСК производства «Обновление». Механическая прочность таблеток зависит от физико-химических и технологических свойств таблетлируемой массы, а также от давления прессования.

Таблица 1

Table 1

Результаты испытаний таблеток АСК

Test results of ASA tablets

| Производитель<br>Manufacturer   | Серия<br>Series | Истираемость, %<br>Abrasion Strength,% | Максимальное отклонение от средней массы, %<br>Max deviation from the average weight, % | Содержание примеси свободной КС, %<br>Contents impurity of free salicylic acid, % | Количественное содержание АСК, %<br>Quantitative content of ASA,% |
|---------------------------------|-----------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| «Обновление»<br>«Renewal»       | 340319          | 0.07                                   | $\pm 1.5$                                                                               | $0.19 \pm 0.08$                                                                   | $100.17 \pm 0.56$                                                 |
|                                 | 190618          | 0.02                                   | $\pm 2.1$                                                                               | $0.14 \pm 0.03$                                                                   | $98.38 \pm 1.24$                                                  |
| «Уралбиофарм»<br>«Uralbiopharm» | 130218          | 0.42                                   | $\pm 3.6$                                                                               | $0.16 \pm 0.02$                                                                   | $101.34 \pm 0.35$                                                 |
|                                 | 70118           | 0.45                                   | $\pm 2.1$                                                                               | $0.16 \pm 0.03$                                                                   | $102.42 \pm 0.16$                                                 |

Таблица 2

Table 2

Условия проведения и результаты испытания «Растворение» для таблеток кислоты ацетилсалициловой  
Conditions and results of the Dissolution test for acetylsalicylic acid tablets

| Условия испытания<br>Test conditions                                                                                                              | Производитель<br>Manufacturer                                                      |                           |                                                                                                |                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                                                                                                                   | «Обновление»<br>«Renewal»                                                          |                           | «Уралбиофарм»<br>«Uralbiopharm»                                                                |                          |
| Прибор<br>Apparatus                                                                                                                               | «Вращающаяся корзинка»<br>«Rotating basket»                                        |                           | «Вращающаяся корзинка»<br>«Rotating basket»                                                    |                          |
| Скорость вращения корзинки, об/мин<br>Basket rotation speed, rpm                                                                                  | 100                                                                                |                           | 100                                                                                            |                          |
| Среда растворения<br>Dissolution medium                                                                                                           | натрия ацетатный<br>буферный раствор<br>sodium acetate buffer solution<br>(pH 4,5) |                           | 0,003М раствор кислоты<br>хлористоводородной<br>0.003 M hydrochloric acid solution<br>(pH 3,0) |                          |
| Объем среды растворения, мл<br>Dissolution medium volume, ml                                                                                      | 500                                                                                |                           | 900                                                                                            |                          |
| Время растворения, мин.<br>Dissolution time, min                                                                                                  | 45                                                                                 |                           | 30                                                                                             |                          |
| Нормируемый выход АСК в среду<br>растворения (Q), %<br>Controlled release of ASA into the dissolution medium (Q), %                               | Не менее 80<br>At least 80                                                         |                           | Не менее 75<br>At least 75                                                                     |                          |
| Результаты испытания «Растворение»<br>образцов таблеток АСК (Q, RSD), %<br>Results of the "Dissolution" test of ASA tablet samples<br>(Q, RSD), % | C.340319<br>Series 340319                                                          | C.190618<br>Series 190618 | C. 130218<br>Series 130218                                                                     | C. 70118<br>Series 70118 |
|                                                                                                                                                   | 94,67± 1,49<br>RSD= 1,50                                                           | 96,26± 1,76<br>RSD= 1,74  | 77,97±1,78<br>RSD= 2,18                                                                        | 80,57± 1,72<br>RSD= 2,04 |

Известно, что увеличение давления прессования способствует повышению прочности таблетированных препаратов. Исследуемые образцы таблеток АСК 500 мг соответствуют требованиям ОФС «Таблетки» по показателю «Истираемость» – не более 3%. Согласно результатам, приведенным в табл. 1, количественное содержание АСК во всех исследованных сериях препаратов удовлетворительное, т.к. входит в интервал 90-110%. В таблетках АСК ограничено количество примеси свободной кислоты салициловой (КС) до 0,3% согласно ГФ 14 издания. Положительные результаты исследования образцов на содержание данной примеси приведены в табл. 1.

При проведении испытания «Распадаемость» фиксировали время распадаемости образцов таблеток всех серий. Оно было практически одинаковым и находилось в пределах от 30 с. до 1 мин.

Таким образом, таблетки АСК обоих производителей соответствовали требованию ГФ по показателю «Распадаемость» – не более 15 мин. Быстрая механическая дезинтеграция, по нашему мнению, предупреждает выраженное раздражающее действие таблеток АСК на слизистую желудочно-кишечного тракта организма, что является положительным моментом для исследуемых лекарственных препаратов.

Сравнительный тест кинетики растворения (СТКР) позволяет более детально исследовать процесс растворения действующего вещества. Условия СТКР для таблеток каждого производителя были выбраны те же, что и при проведении испытания «Растворение». Результаты исследования кинетики растворения АСК статистически обработаны (величина RSD не превышала ±10%) и приведены на рис. 1 и рис. 2 для таблеток предприятия «Обновление» и «Уралбиофарм» соответственно.

Таблетки АСК обоих производителей имеют плавные профили высвобождения активной субстанции. Однако таблетки АСК производства предприятия «Обновление» в каждой временной точке демонстрируют более полный выход субстанции, т.к. при более высоком значении pH среды (ацетатный буфер) значительно увеличивается доля растворенного вещества с течением времени. Профили растворения АСК таблеток разных серий выпуска у каждого производителя эквивалентны (на основе попарных процедур сравнения с использованием расчетных величин: фактора различия – f1 и фактора подобия – f2). Считается, что различие между кривыми высвобождения отсутствует, если фактор различия принимает значения от 0 до 15, а фактор подобия – от 50 до 100 [6].

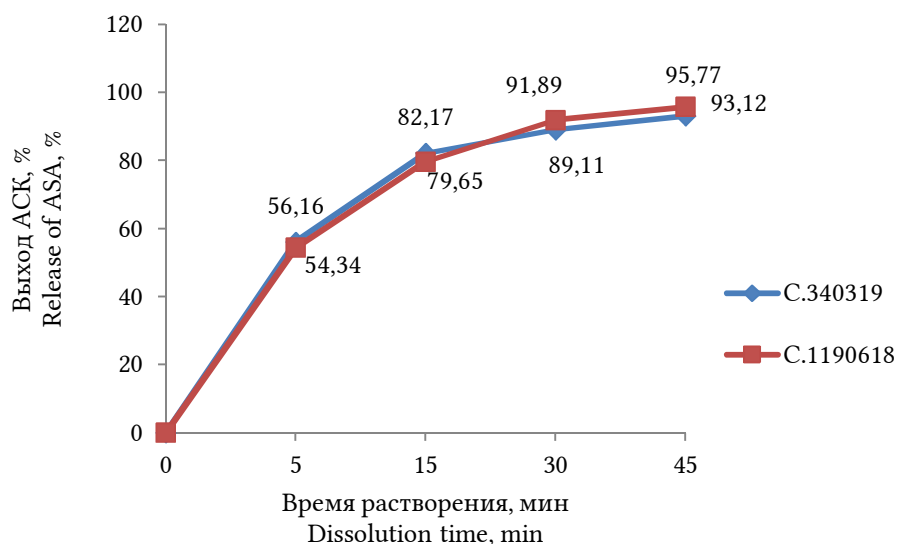


Рис. 1. Профили растворения таблеток АСК различных серий предприятия «Обновление» ( $f_1 = 78,7\%$ ;  $f_2 = 3,1\%$ ).

Fig. 1. Dissolution profiles of ASA tablets of various series of the Manufacturer «Renewal» ( $f_1 = 78,7\%$ ;  $f_2 = 3,1\%$ ).

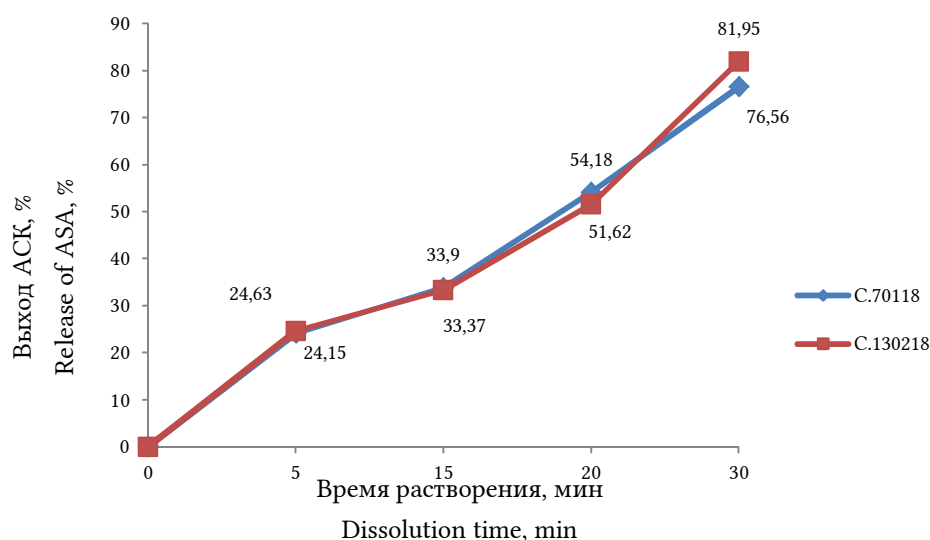


Рис. 2. Профили растворения таблеток АСК различных серий производства «Уралбиофарм» для  $f_1 = 75\%$ ;  $f_2 = 4,8\%$ .

Fig. 2. Dissolution profiles of ASA tablets of various series of the Manufacturer «Uralbiopharm» ( $f_1 = 75\%$ ;  $f_2 = 4,8\%$ ).

С целью унификации методики теста «Растворение» и для сравнительного анализа испытание таблеток АСК производителя «Уралбиофарм» было проведено также в среде ацетатного буфера. При этом высвобождение АСК к 45 мин. эксперимента составило:  $101,12 \pm 2,37\%$  (RSD = 2,23%) и  $101,96 \pm 3,13\%$  (RSD = 2,92%) для серий 70118 и 130218 соответственно.

Сравнительный анализ двух методик показал, что для таблеток АСК предприятия «Уралбиофарм» выход действующего вещества в среде растворения – ацетатный буфер является более полноценным. В связи с этим полученный

результат может стать направлением совершенствования нормативной документации предприятий, выпускающих таблетки АСК, и аналитических лабораторий.

Таким образом, проведен сравнительный анализ качества таблеток кислоты ацетилсалициловой, выпущенных отечественными производителями. Установлены идентичный состав используемых вспомогательных веществ и соответствие таблеток АСК требованиям Государственной фармакопеи по всем исследованным показателям. Изучена кинетика высвобождения АСК из таблеток, и установлена оптимальная

среда растворения – ацетатный буфер (значение pH 4,5). Сделан вывод о высоком качестве и фармацевтической эквивалентности таблеток АСК разных серий выпуска и производителей.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

#### ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Огнещикова Н.Д. – планирование исследования, анализ литературы, сбор и анализ полученных данных, окончательное утверждение для публикации рукописи; Орлова Т.В. – обоснование рукописи, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка черновика рукописи; Нестерова А.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mohammed Ali L., Hama Salih M.A., Ismael Hayder O. Determination of Acetyl Salicylic Acid in Aspirin tablets. *Kurdistan Journal of Applied Research (KJAR)*. 2019;4(2):151–157. DOI: 10.24017/science.2019.2.15.
2. Motan G., Pui A. Studies of different types of aspirin by spectrophotometric methods. *Acta Chemica IASI*. 2014;22(2):155–164. DOI: 10.2478/achi-2014-0013.
3. Kruanetr S., Pollard P., Fernandez C., Prabhu R. Electrochemical Oxidation of Acetyl Salicylic Acid and its voltammetric sensing in real samples at a sensitive edge plane Pyrolytic Graphite Electrode modified with Graphene. *International Journal Of Electrochemical Science*. 2014;9:5699–5711.
4. Havaladar F.H., Vairal D.L. Simultaneous Determination of Paracetamol, Acetyl Salicylic Acid, Mefenamic Acid and Cetirizine Dihydrochloride in the Pharmaceutical Dosage Form. *E-Journal of Chemistry*. 2010;7(S1):495–503. DOI: 10.1155/2010/241876.
5. Ковалева Е.Л., Матвеева О.А., Колганова Е.Е., Миронова М.М. Актуальные вопросы оценки качества препаратов в лекарственной форме «таблетки». *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(3):53–59. [Kovaleva E.L., Matveeva O.A., Kolganova E.E., Mironova M.M. Relevant issues of testing quality of drugs in the form of tablets. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;(3):53–59 (in Russ.)]. EDN: UJJUXN
6. Шохин И.Е., Багаева Н.С., Малашенко Е.А., Кузина В.Н. Методы оценки эквивалентности профилей растворения: современный взгляд (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(2):145–150. [Shohin I.E., Bagayeva N.S., Malashenko E.A., Kuzina V.N. Method of Estimating the Equivalence of Dissolution Profiles: a Modern View (Review). *Drug development & registration*. 2020;9(2):145–150 (in Russ.)]. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-145-150. EDN: PYCMMZ.

Поступила в редакцию 04.12.2022

Подписана в печать 25.12.2023

**Для цитирования:** Огнещикова Н.Д., Орлова Т.В., Нестерова А.В. Стандартизация и сравнительный анализ качества таблеток кислоты ацетилсалициловой. *Человек и его здоровье*. 2023;26(4):93–98. DOI: 10.21626/vestnik/2023-4/09. EDN: TEFCRV.

## STANDARDIZATION AND COMPARATIVE ANALYSIS OF THE QUALITY OF ACETYLSALICYLIC ACID TABLETS

© Ogneshchikova N.D., Orlova T.V., Nesterova A.V.

**Kursk State Medical University (KSMU)**

3, K. Marx Str., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Currently, the pharmaceutical industry offers a fairly large number of acetylsalicylic acid (ASA) tablets. Relevant is their high quality, regardless of the manufacturer, the stability of indicators in the process of mass production.

**Objective:** comparative analysis of the main quality indicators of ASA tablets of domestic pharmaceutical manufacturers, improvement of the test «Dissolution».

**Materials and methods.** ASA uncoated tablets, 500 mg, 4 series from two pharmaceutical manufacturers. Evaluation of the quality of tablets and statistical processing of the results of a chemical experiment were carried out according to the relevant methods of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation.

**Results.** ASA tablets were standardized according to the following indicators: description, identity, mass uniformity of dosage forms, disintegration, abrasion, quantitative determination of the active substance, dissolution, impurities (salicylic acid). The dissolution profiles of ASA were studied depending on the dissolution medium. Compliance of all samples with the requirements of regulatory documentation was established. A unified test method "Dissolution" for ASA tablets is proposed.

**Conclusions.** The identical composition of the excipients used, the high quality and pharmaceutical equivalence of ASA tablets of different production series and manufacturers have been established.

**Keywords:** acetylsalicylic acid; tablets; standardization; dissolution test.

**Ogneshchikova Natalia D.** – Cand. Sci. (Pharm), Associate Professor at the Department of Pharmaceutical, Toxicological and Analytical Chemistry, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6782-0896. E-mail: [ogneshnikovand@kursksmu.net](mailto:ogneshnikovand@kursksmu.net) (corresponding author).

**Orlova Tamara V.** – Dr. Sci. (Pharm), Professor at the Department of Pharmaceutical Technology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4609-0975. E-mail: [tam-orlova@yandex.ru](mailto:tam-orlova@yandex.ru)

**Nesterova Alla V.** – Cand. Sci. (Pharm), Associate Professor at the Department of Pharmaceutical, Toxicological and Analytical Chemistry, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7093-4146. E-mail: [nalla@fromru.com](mailto:nalla@fromru.com)

### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

### SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

### AUTHORS CONTRIBUTION

Ogneshchikova N.D. – research planning, literature analysis, collection and analysis of the data obtained, final approval for publication of the manuscript; Orlova T.V. – justification of the manuscript, analysis and interpretation of the data obtained, preparation of a draft of the manuscript; Nesterova A.V. – verification of critically important intellectual content.

Received 04.12.2022

Accepted 25.12.2023

**For citation:** Ogneshchikova N.D., Orlova T.V., Nesterova A.V. Standardization and comparative analysis of the quality of acetylsalicylic acid tablets. *Humans and their health*. 2023;26(4):93–98. DOI: 10.21626/vestnik/2023-4/09. EDN: TEFCRV.