

Журнал 1996 йилдан бошлаб нашр этилади

O'ZBEKISTON FARMATSEVTIK XABARNOMASI

Илмий-амалий фармацевтика журнали

4/2020

октябрь-декабрь 2020

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический фармацевтический журнал

Фармакология

Расмий хужжатлар

Фармация ва тиббиёт янгиликлари

Фармакогнозия ва фармацевтик кимё

Фармацевтика ишини ташкил этиш
ва дори воситалари технологияси

Лицензиялаш ва назорат қилиш
бошқармаси маълумотномаси

Дори воситалари, тиббий буюмлар
ва тиббий техникани рўйхатдан
ўтказилганлик туғрисидаги янгиликлар

ISSN 2181-0311

www.uzpharm-control.uz

РАСМИЙ ҲУЖЖАТЛАР

Ўзбекистон Республикаси Президентининг “Лицензиялаш ва рухсат бериш тартиб-таомилларини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида” 2020 йил 24 августдаги ПФ-6044-сон Фармони.....	5
---	---

**ФАРМАЦЕВТИКА ИШИНИ ТАШКИЛ ЭТИШ ВА
ДОРИ ВОСИТАЛАРИ ТЕХНОЛОГИЯСИ**

Х.М. Юнусова, З.Х. Абдижалилова, Н.Б. Илхамова. <i>Маҳаллий фармацевтика бозоридаги балгам кўчирувчи, муколитик ва комбинирланган препаратларнинг таҳлили</i>	13
Д.Ю. Джалилова, Ё.С. Кариева, М.А. Маматханова. <i>Ўзбекистон Республикасида қайд этилган гельминтларга қарши препаратлар фармацевтик бозорининг ривожланиш тенденцияси</i>	16
И.Н. Махмудова, М.Я. Ибрагимова, Х.С. Зайнутдинов. <i>Мамлакатда пандемия даврида дорихоналарда соғлом турмуш тарзини тарғиб қилиш</i>	21
М.А. Ишмухамедова, Г.М. Туреева. <i>«Левомексидин» доривор пардаларининг мўтадил технологик жараёнини асослаш</i>	26

ФАРМАКОГНОЗИЯ ВА ФАРМАЦЕВТИК КИМЁ

С.Ш. Юлдашева, С.Г. Шеримбетов, А.А. Тулаганов. <i>Taraxacum officinale wigg. va Taraxacum kok-saghyz rodin хом ашёси таркибидаги оғир металлларни замонавий физик-кимёвий таҳлил усуллари билан аниқлаш</i>	32
Д.М. Сарварова, Н.А. Юнусходжаева. <i>«Танергин» инъекцион эритмасининг сифат назорати усуллари валидацияси</i>	34
Г.С. Якубова, Х.М. Бобакулов, С.З. Нишанбаев, Р.А. Хусайнова, А.М. Нигматуллаев. <i>Polygonum bistorta ўсимлиги фенол бирикмаларини аниқлаш</i>	39
Н.А.Мусаева, М. Кушоқова. <i>Маҳаллий далачой ўсимлиги мойли экстрактлари ёғ кислоталарининг қийёсий таҳлили</i>	42

ФАРМАКОЛОГИЯ

Б.А. Имамалиев, И.Т. Хасанов, Л.К. Элмуродов, А.У. Абдухоликов. <i>«Тетур Мед Фарм» корхонаси томонидан ишлаб чиқилган «Орнидазол» инфузион эритмасининг биоэквивалентлигини ўрганиш</i>	45
К.Г. Хажигаев, Ю.И. Ощепкова. <i>Орол денгизи Artemia цисталари оқсил табиатида эга компонентларининг махсус фармакологик фаоллиги</i>	50
Р.С. Самединов, А.Н. Набиев, С.Х. Туляганов. <i>Экспериментал гипергликемия шароитида "Асфервон" сақич қатронининг самарадорлиги</i>	55
С.М. Шукурджанова, Н.Б. Нуриддинова, Ш.Р. Газиева. <i>Митезар® препаратининг клиник самарадорлиги ва ўзлаштирилаолишлиги</i>	58

ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ НОЖЎЯ ТАЪСИРЛАРИ

Янгиликлар.....	65
-----------------	----

ЛИЦЕНЗИЯЛАШ ВА НАЗОРАТ ҚИЛИШ БОШҚАРМАСИ МАЪЛУМОТНОМАСИ

Ўзбекистон Республикаси Соғликни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги фармацевтика тармоғини ривожлантириш агентлигининг лицензиялаш ва назорат қилиш бошқармаси маълумотномаси.....	71
---	----

**ДОРИ ВОСИТАЛАРИ, ТИББИЙ БУЮМЛАР ВА ТИББИЙ ТЕХНИКАНИ РЎЙХАТДАН
ЎТКАЗИЛГАНЛИК ТЎҒРИСИДАГИ ЯНГИЛИКЛАР**

Ўзбекистон Республикаси тиббиёт амалиётида қўлланишга рухсат этилган дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника Давлат Реестрига қўшимчалар (2020 йил IV чорак).....	82
Ўзбекистон Республикасида тасдиқланган меъёрий - таҳлилий ҳужжатлар рўйхати.....	140

ФАРМАЦИЯ ВА ТИББИЁТ ЯНГИЛИКЛАРИ

Қизикарли қисқа маълумотлар.....	141
----------------------------------	-----

Д.М. Сарварова, Н.А. Юнусходжаева

**ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА РАСТВОРА ДЛЯ
ИНЪЕКЦИЙ «ТАНЕРГИН»****«ТАНЕРГИН» ИНЪЕКЦИОН ЭРИТМАСИНИНГ СИФАТ НАЗОРАТИ
УСУЛЛАРИ ВАЛИДАЦИЯСИ**

Ташкентский фармацевтический институт

В статье описана валидация разработанной методики качественного и количественного анализа для инъекционного раствора «Танергин» методом высокоэффективной жидкостной хроматографией с использованием транексамовой кислоты в качестве стандартного образца. Результаты исследования свидетельствуют о подтверждении методики определения валидационных характеристик, как специфичность (Specificity), правильность (Accuracy), сходимость (Repeatability) и линейность (Linearity).

Ключевые слова: валидация, высокоэффективный жидкостной хроматограф, транексамовая кислота, стандартный образец, испытуемый образец, модельный раствор, плацебо, специфичность, правильность, сходимость, линейность.

Актуальность темы. В современных условиях к лекарственным средствам предъявляется ряд требований, определяющих их целесообразность и возможность эффективного использования в медицинской практике. Основными требованиями к лекарственным препаратам Всемирная Организация Здравоохранения определила эффективность, безопасность и доступность для населения.

Транексамовая кислота (транс-4-(аминометил) циклогексанкарбоновая кислота) (КТ) является эффективным антифибринолитическим средством [1–3]. В настоящее время на основе данного соединения на фармацевтическом предприятии ООО «Mediofarm» выпускается препарат «Танергин» раствор для инъекции 100 мг/мл. Контроль качества лекарственных средств, содержащих это соединение, является актуальной задачей.

Целью данного исследования является изучение валидационных характеристик подлинности и количественного определения активного фармацевтического ингредиента - транексамовой кислоты (КТ) инъекционного раствора «Танергин» 100 мг/мл для экспериментального доказательства пригодности разработанной методики.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта выбран инъекционный раствор «Танергин», выпускаемый фармацевтическим предприятием ООО «Mediofarm». Количественное определение действующего вещества - КТ проведено по разработанной методике с использованием высокоэффективной

жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Оценка валидационных характеристик методик испытаний проводилась по показателям: специфичность (Specificity), правильность (Accuracy), сходимость (Repeatability), линейность (Linearity) и диапазон применения (Range) [4, 5].

Экспериментальная часть. Все валидационные характеристики методики определения подлинности и количественного содержания КТ устанавливали в соответствии с требованиями рекомендаций [1, 2]. В ходе проведения исследований использовали высокоэффективный жидкостной хроматограф «Agilent 1260» 3D LC System фирмы Инфинити (Германия), мерную посуду класса А, весы аналитические AS-220/X, серия №B635963283 фирмы «Ohaus» (Германия).

Исследования проводили с использованием реактивов (натрия фосфат, натрия лаурилсульфат, кислота фосфорная, триэтиламин, натрия хлорид, динатрия эдетат и бензиловый спирт) по качеству отвечающих требованиям ГФ.

В качестве стандартного образца была использована субстанция КТ (Индия), процентное содержание которой 99,9%.

Исследования проводили на жидкостном хроматографе с УФ детектором в колонках (250 x 4,6 мм) Zorbax Eclipse Plus C18, заполненных октадецилсиликагелем (Hypersil), размером частиц 5,0 мкм. Подвижную фазу готовили путем растворения натрия фосфата однозамещенного безводного и натрия лаурилсульфата в воде, прибавляя триэтиламин.

pH приготовленного раствора доводили до 2,5±0,05 фосфорной кислотой и перемешивали. Объем полученного раствора доводили водой до 600 мл, прибавляли 400 мл метанола, перемешивали и фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. Хроматографирование вели в следующих оптимальных условиях: скорость подвижной фазы – 1 мл/мин; объем инъекции – 20 мкл; температура термостата колонки – 20°C; длина волны детектирования 220 нм. Условия пригодности хроматографической системы: эффективность хроматографической колонки по пику КТ – не менее 1000 теоретических тарелок; коэффициент симметрии пика КТ – не более 2,0, относительное стандартное отклонение площади пика КТ, рассчитанное по 6 последовательным хроматограммам – не более 2,0%.

Приготовление растворов стандартного образца (СО), испытуемого образца (ИО), модельных растворов (МР) и «плацебо».

Раствор СО. Около 25,0 мг (точная навеска) рабочего стандартного образца КТ помещали в мерную колбу вместимостью 25,0 мл, растворяли в воде и доводили объем раствора водой до метки и тщательно перемешивали (концентрация КТ около 1 мг/мл).

Раствор ИО. около 2,0 мг (точная навеска) препарата КТ помещали в мерную колбу вместимостью 50,0 мл и доводили водой до метки, перемешивали (раствор А). 5 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объем раствора водой до метки и перемешивали (концентрация КТ около 1 мг/мл).

МР (№ 1–5), состоящие из субстанции КТ, которые содержат соответственно 80, 90, 100, 110 и 120 % определяемого компонента (аналитическая область определения), по

отношению к их содержанию в «Tanerginum» pro injectionibus 100 мг/мл» производства «ООО «Mediofarm», Узбекистан, а также «плацебо», не содержащий субстанцию КТ.

Попеременно хроматографировали раствор СО и МР, получая число параллельных хроматограмм не меньше, чем при проверке пригодности хроматографической системы. Концентрации КТ в мг рассчитывали по следующей формуле:

$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times 50 \times 25 \times P}{S_0 \times 25 \times 5 \times 5 \times 100} = \frac{S_1 \times a_0 \times P \times 0,02}{S_0}$$

Где: S1 – площадь пика КТ на хроматограмме испытуемого раствора;

S0 – площадь пика КТ на хроматограмме раствора РСО КТ;

a0 – навеска РСО КТ, взятая для приготовления стандартного раствора, в мг;

P – содержание основного вещества в РСО КТ, в %.

Расчет параметров линейной зависимости полученных результатов проводили методом наименьших квадратов в системе нормализованных координат, а также значений правильности и сходимости.

Результаты и их обсуждение. Для растворов ИО и СО вычисляют среднее значение времени удерживания пика КТ, соответственно t_{cp} ИО и t_{cp} СО (мин), относительную систематическую ошибку (δ, %) действительного значения (модельного препарата) от истинного значения (СО) рассчитывают по формуле:

$$\delta = \frac{t_{cp\ CO} - t_{cp\ ИО}}{t_{cp\ СО}} \cdot 100\%, (1)$$

Таблица 1

Наименование	1	2	3	Среднее значение	t _{cp} СО- t _{cp} ИО	δ, %
	t ₁	t ₂	t ₃	t _{cp}		
СО	11,037	11,147	11,084	11,089	-	-
ИО	11,114	11,156	11,304	11,191	0,102	0,22

Установление специфичности (*Specificity*) методики проведено путем определения подлинности КТ в растворе «Танергин» для инъекций 1 мг/мл, исходного раствора СО КТ (в трёх повторах) и сравнения их с раствором «плацебо», отклонение ИО от полученных результатов СО составило 0,22%, что меньше 2,0% (ошибки определения).

Критерием оценки при определении подлинности было сопоставление времен удерживания основного пика КТ на хроматограмме испытуемого и её СО раствора.

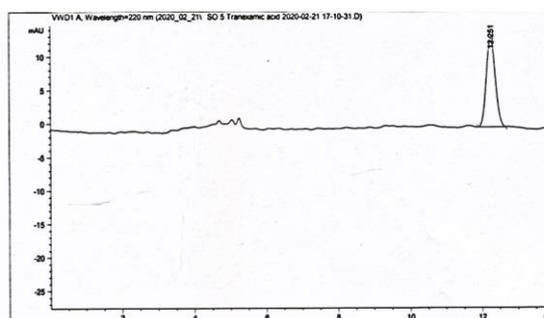


Рис.1. Типичная хроматограмма стандартного образца КТ

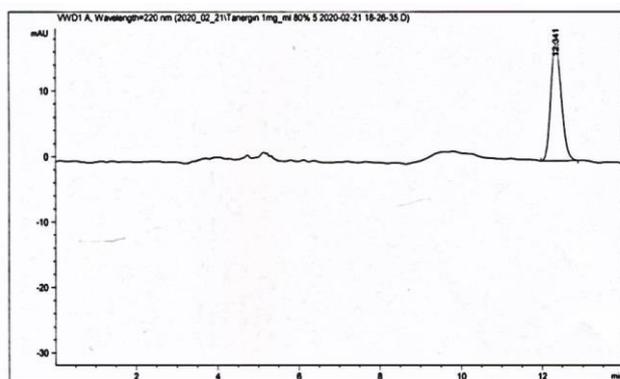


Рис. 2. Хроматограмма испытуемого препарата «Танергин»

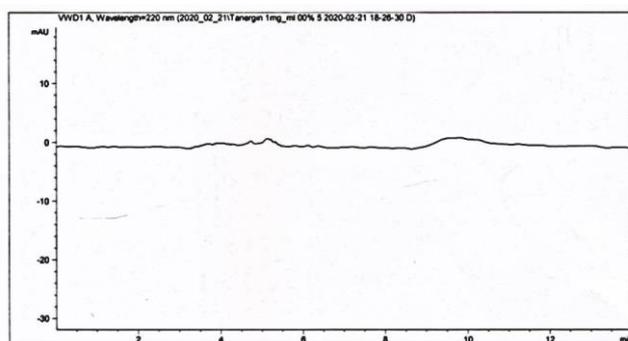


Рис. 3. Хроматограмма раствора «пlaceбо»

Время удерживания на обоих хроматограммах должна совпадать.

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 2 и на рисунках 1–3. Испытание правильности (Ассигасу) методики проводили на модельных растворах. Для каждой концентрации было приготовлено по три образца. Вычисляли содержание КТ в приготовленных МР. Правильность методики характеризуется близостью полученных средних результатов испытаний к принятому эталонному значению определяемой величины.

Критерий приемлемости - среднее значение степени извлечения (recovery) должны быть от 98,0% до 102,0%.

Степень извлечения (Recovery) рассчитывали по следующей формуле:

$$Recovery = 100 - \frac{(m_{теор} - m_{обн})}{m_{теор}} \cdot 100\% (2)$$

где: $m_{теор}$ – теоретическое количество заявленного действующего вещества; $m_{обн}$ – обнаруженное количество действующего вещества. Результаты проведенных исследований приведены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты определения по установлению правильности методики

Наименование действующего вещества	№ п/п	Введенное количество (мг) и % заявленного теоретического		Обнаруженное количество, мг	Степень извлечения (Recovery), %
Транексамовая кислота	1	40,5104	80%	40,4220	99,78
	2	39,7051	80%	41,1559	103,65
	3	39,9992	80%	39,6634	99,16
	4	45,0011	90%	45,0344	100,07
	5	44,9663	90%	44,9701	100,01
	6	44,1313	90%	44,3572	100,51
	7	50,0031	100%	50,1149	100,22
	8	50,0012	100%	49,9997	100,00
	9	49,9969	100%	50,0111	100,03
	10	54,9451	110%	54,9293	99,97
	11	54,9412	110%	54,9855	100,08
	12	54,9711	110%	54,9673	99,99
	13	59,9551	120%	59,9923	100,06
	14	59,4812	120%	59,5737	100,16
	15	60,1220	120%	60,0004	99,80
Среднее значение степени извлечения [%]					100,23
95-% доверительный интервал					99,89±1,02
RSD [%]					0,96

Валидируемая методика признана правильной, поскольку определяемые экспериментально значения находятся внутри доверительных интервалов, соответствующих

средним результатам анализа. Рассчитанные значения $t_{выч}$ оказались меньше табличного ($t_{табл} = 2,36$ при $P = 95\%$, $f = 8$), что позволяет с

вероятностью 95 % сделать вывод об отсутствии значимой систематической ошибки.

Линейность методики (Linearity) устанавливали путем хроматографирования модельных растворов в концентрациях в диапазоне 80,0 - 120,0 % от рабочей концентрации при условии 100% растворения лекарственного средства. Параметры линейной регрессии для площади пика будут вычислены методом наименьших квадратов. Результаты представлены на таблице 3 и на рисунке 4.

Таблица 3

Результаты оценки линейной зависимости методики

№ образца	Модельный образец транексамовой кислоты	
	Концентрация [мг/50 мл] от заявленного содержания	Площадь пика [mAU*sec]
1	40,510	190,4
2	39,999	195,3
3	45,001	212,1
4	44,966	211,9
5	50,003	236,0
6	50,001	235,5
7	54,945	258,9
8	54,941	259,2
9	59,955	282,7
10	59,481	283,0
Невзвешенная линейная регрессия: $y=a+b \cdot x$		
Наклон, b		4,642879108
Отрезок на оси ординат, a		4,453291481
Стандартное отклонение, RSD		6,91562327
Коэффициент корреляции, r		0,997974051



Рис. 4. Линейная зависимость площади пика от концентрации модельных растворов КТ в нормализованных координатах

Расчеты параметров линейной зависимости b , S_b , a , S_a и RSD_0 (относительное остаточное стандартное отклонение) проводили методом наименьших квадратов. Уравнение регрессии ($y = bx + a$) строили в нормализованных координатах (X_i и Y_i). Для оценки линейности методики использовали следующие критерии: - требования статистической и практической незначимости к свободному члену прямой (a), требование к остаточному стандартному отклонению (RSD_0) и требование к коэффициенту корреляции (r).

Расчитанный коэффициент корреляции не должен быть менее критического (минимального) значения - 0,998.

Для исследования параметра сходимости (Repeatability) методики (модельного препарата) были проанализированы шесть образцов «Танергин» раствор для инъекций 1 мг/мл, каждый из которых содержал 100%-ой тестовой концентрации. Результаты, полученные двух химиков за два дня приведены в таблице 4.

Таблица 4

Результаты испытаний сходимости КТ

Наименование действующего вещества	№ образца	Количественное содержание модельного препарата от теоретического, 100%	
		1 день 1-химик	2 день 2-химик
КТ	1	100,22	100,00
	2	100,00	99,83
	3	100,03	99,27
	4	100,65	99,44
	5	100,21	99,66
	6	100,30	99,73
Среднее		100,24	99,66
RSD, %		0,234	0,264
Доверительный интервал при 95%		100,21±1,81%	99,68±1,68%

Приведенные данные в таблице 4 показывают, что относительное стандартное отклонение RSD составило 1,68% и 1,81%, что

свидетельствует о допустимой степени сходимости разработанной методики ВЭЖХ.

Вывод. Проведена валидация разработанной методики количественного определения КТ в инъекционном растворе методом ВЭЖХ. Методика подтверждена результатами определения таких валидационных

характеристик, как специфичность (Specificity), правильность (Accuracy), сходимость (Repeatability) и линейность (Linearity). Разработанная методика может быть рекомендована для включения в нормативно-техническую документацию для контроля качества разрабатываемого средства.

Литература

1. Бородина В.И., Алехнович А.В., Бородина М.А. Антигипоксанты в клинике внутренних болезней - новый стандарт метаболической терапии (методическое пособие для врачей). М-2007. 15 с.
2. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis / K. Ker[et al.]. – 2012 May 17. – N 344. – P. e3054.
3. Chernyshev A.I., Kuzmin S.V., Zhestkov V.P., Smirnov L.D. // Pharm. Chem. -1996. -P. 63.
4. British Pharmacopoeia -2009. Monographs: Medicinal and Pharmaceutical substances. Tranexamic Acid. -P. 1222.
5. Будко Е.В. Местные гемостатические средства и пути их совершенствования / Е.В. Будко., Д.А. Черникова, Л.М. Ямпольский, В.Я. Яцюк // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019. т. 27. №2. с. 274-285.
6. Береговых В.В. (ред.) Валидация аналитических методик для производителей лекарств М.: Литтерра, -2008. — 132 с.
7. Эрмер Йоахим, Миллер Джон. Валидация методик в фармацевтическом анализе. Примеры наилучшей практики. Пер. с англ. — М.: Группа компаний Виалек, -2013. - 512 с
8. Быковский С.Н. (Ред.) Руководство по инструментальным методам исследований при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов М.: Изд-во «Перо», 2014. - 656 с.: ил.
9. Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева, А.В. Бурдейна, М.А. Гетьмана, А.А. Малина, В.В. Косенко. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности (методические рекомендации) часть. Москва 2007.-18-33с.

Д.М. Сарварова, Н.А. Юнусходжаева

«Танергин» инъекцион эритмасининг сифат назорат қилиш усуллари валидацияси

Мақолада “Танергин” инъекцион эритмасининг адабиёт шарҳи, препарат учун стандарт намуна сифатида транексам кислотадан фойдаланган ҳолда юқори самарали суюқлик хроматографида сифат ва миқдорий таҳлил усуллари валидацияси ишлаб чиқилган. Тадқиқот натижалари ўзига хослик, тўғрилиқ, ўхшашлик ва чизиқлилиқ каби валидацион хусусиятларини тавсифловчи усуллари тасдиқлашдан иборатдир.

Таянч иборалар: валидация, юқори самарали суюқлик хроматограф, транексам кислота, стандарт намуна, синон намунаси, модел эритмаси, плацебо, ўзига хослик, тўғрилиқ, ўхшашлик, чизиқлилиқ.

D.M. Sarvarova, N.A. Yunuskhodjayeva

Validation of the quality control method of "Tanergin" injection solution

The article provides an overview of the literature data, validation of the developed method of qualitative and quantitative analysis for the injection drug "Tanergin" by the method of high-performance liquid chromatograph using tranexamic acid as a standard sample. The results of the study indicate a methodology for confirming the results of determining validation characteristics, such as Specificity, Accuracy, Repeatability, and Linearity.

Key words: validation, high performance liquid chromatograph, tranexamic acid, standard sample, test sample, model solution, placebo, specificity, accuracy, repeatability, linearity.