

7universum.com

UNIVERSUM:

МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

**UNIVERSUM:
МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ**

Научный журнал

Издается ежемесячно с ноября 2013 года

Является печатной версией сетевого журнала

Universum: медицина и фармакология

Выпуск: 4(87)

Апрель 2022

Москва

2022

УДК 61
ББК 5
U55

Главный редактор:

Конорев Марат Русланович, д-р мед. наук;

Заместитель главного редактора:

Волков Владимир Петрович, канд. мед. наук;

Члены редакционной коллегии:

Архипова Людмила Юрьевна, канд. мед. наук;

Воротынцева Наталия Сергеевна, д-р мед. наук;

Выхристенко Людмила Ростиславна, д-р мед. наук;

Козьминых Елена Николаевна, д-р фарм. наук, канд. хим. наук;

Ларионов Максим Викторович, д-р биол. наук;

Лебединцева Елена Анатольевна, канд. мед. наук;

Немцов Леонид Михайлович, д-р. мед. наук;

Тошбоев Шерзод Олимович, канд. мед. наук, доц.

U55 Universum: медицина и фармакология: научный журнал. – № 4(87). М.,
Изд. «МЦНО», 2022. – 16 с. – Электрон. версия печ. публ. –
<http://7universum.com/ru/med/archive/category/487>

ISSN: 2311-6129

DOI: 10.32743/UniMed.2022.87.4

Учредитель и издатель: ООО «МЦНО»

ББК 5

© ООО «МЦНО», 2022 г.

Содержание	
Клиническая медицина	4
Эндокринология	4
ПРИМЕНЕНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ	4
Ганина Анастасия Михайловна	
Аскарлов Манарбек Бапович	
Профилактическая медицина	7
Гигиена	7
ОСНОВНЫЕ ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА В СОВРЕМЕННОЙ ШКОЛЕ	7
Лангуев Константин Александрович	
Фармацевтические науки	11
Организация фармацевтического дела	11
ВАЛИДАЦИИ МЕТОДИКИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА «ЦЕРАКСИДОЛ» РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ	11
Сарварова Дилфуза Мусурмановна	
Юнусходжаева Нодира Абдулхамидовна	
Гулямова Дурдона Рустамовна	

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

ВАЛИДАЦИИ МЕТОДИКИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА «ЦЕРАКСИДОЛ»
РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ*Сарварова Дилфуза Мусурмановна*

*асс. кафедры организации фармацевтического производства и менеджмента качества,
Ташкентский фармацевтический институт,
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: dilfuza.sarvarova@yandex.ru*

Юнусходжаева Нодира Абдулхамидовна

*зав. кафедры организации фармацевтического производства и менеджмента качества,
Ташкентский фармацевтический институт,
Республика Узбекистан, г. Ташкент*

Гулямова Дурдона Рустамовна

*асс. кафедры организации фармацевтического производства и менеджмента качества,
Ташкентский фармацевтический институт,
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: durdona.rustamovna@mail.ru*

VALIDATION OF THE "CERAKSIDOL" INJECTION SOLUTION QUALITY
CONTROL METHODOLOGY*Dilfuza Sarvarova*

*Ass. Department of Organization of Pharmaceutical Production and Quality Management,
Tashkent Pharmaceutical Institute,
Republic of Uzbekistan, Tashkent*

Nodira Yunuskhojayeva

*Head Department of Organization of Pharmaceutical Production and Quality Management,
Tashkent Pharmaceutical Institute,
Republic of Uzbekistan, Tashkent*

Durdona Gulyamova

*Ass. Department of Organization of Pharmaceutical Production and Quality Management,
Tashkent Pharmaceutical Institute,
Republic of Uzbekistan, Tashkent*

АННОТАЦИЯ

В статье приводится обзор литературных данных, о проведение валидации разработанной методики качественного и количественного анализа для инъекционного лекарственного препарата «Цераксидол» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием этилметилгидроксипиридина сукцинат в качестве стандартного образца. Результаты исследования свидетельствуют о методики подтверждения результатами определения валидационных характеристик, как специфичность (Specificity), правильность (Accuracy).

ABSTRACT

The article provides a review of the literature data on the validation of the developed method of qualitative and quantitative analysis for the injectable drug "Ceraxidol" by high performance liquid chromatography using ethyl methylhydroxypyridine succinate as a standard sample., correctness (Accuracy).

Ключевые слова: валидация, высокоэффективный жидкостной хроматограф, этилметилгидроксипиридина сукцинат, стандартный образец, испытуемый образец, модельный раствор, плацебо, специфичность, правильность.

Keywords: validation, high performance liquid chromatograph, ethylmethylhydroxypyridine succinate, standard sample, test sample, model solution, placebo, specificity, correctness.

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 [1; 2].

Руководящий принцип GMP состоит в том, что качество закладывается в процесс производства продукции, а не только проходит проверку в готовом продукте. Поэтому, создаются гарантии того, что препарат не только соответствует конечным техническим условиям, но и того, что он изготавливается в соответствии с тем же порядком действий и при тех же условиях всякий раз, когда осуществляется его выпуск. Существует немало способов контроля данного процесса: валидация составляет именно тот раздел правил GMP, благодаря которому обеспечивается устойчивость технологических систем, оборудования и процессов, и условия проведения испытаний, что позволяет выпускать неизменно качественную продукцию. Другими словами, проведенная надлежащим образом валидация фармацевтического производства способствует стабильному выпуску качественной продукции [5].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат является эффективным антиоксидантным средством и применяется в виде инъекционных растворов. В настоящее время на основе данного соединения на фармацевтическом предприятии ООО «Mediofarm» выпускается препарат «Цераксидол» раствор для инъекции 50 мг/мл. Контроль качества данного лекарственного средства, содержащего это соединение, является актуальной задачей.

Целью данного исследования является изучение валидационных характеристик подлинности и количественного определения активного фармацевтического ингредиента – этилметилгидроксипиридина сукцинат инъекционного раствора «Цераксидол» 50 мг/мл, для экспериментального доказательства пригодности разработанной методики.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта выбран инъекционный раствор «Цераксидол». Количественное определение действующего вещества – этилметилгидроксипиридина сукцинат в жидкой дозированной лекарственной форме проведено по разработанной методике использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Оценка валидационных характеристик методик испытаний проводилась по показателям: специфичность (Specificity), правильность (Accuracy) [2; 6].

Экспериментальная часть

Все валидационные характеристики методики определения подлинности и количественного содержания этилметилгидроксипиридина сукцинат устанавливали в соответствии с требованиями рекомендаций. В ходе проведения исследований использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф «Agilent 1260» 3D LC System фирмы Инфинити (Германия), мерная посуда класса А, весы аналитические AS-220/X серия №B635963283 фирма «Ohaus» (Германия).

Исследования проводили с использованием реактивов (тетраметиламмония гидроксида пентагидрата, ацетонитрил, кислота фосфорная) по качеству отвечающих требованиям ГФ.

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

Исследования проводили на жидкостном хроматографе с УФ детектором в колонках (250x4,6 мм) Zorbax Eclipse Plus C18, заполненных октадецилсиликагелем (Hypersil), размером частиц 5,0 мкм [2]. Подвижная фаза: взвешивают 6,42 г тетраметиламмония гидроксида пентагидрата и переносят в мерную колбу объемом 2000 мл. Растворяют с помощью 1500 мл воды очищенной, добавляют 500 мл ацетонитрила R. Корректируют pH до 6,5+0,05 ортофосфорной кислотой. Фильтруют и дегазируют.

Хроматографирование ведётся 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 этилметилгидроксипиридина сукцинат – не менее 1000 теоретических тарелок; коэффициент симметрии пика этилметилгидроксипиридина сукцинат – не более 2,0, относительное стандартное отклонение площади пика этилметилгидроксипиридина сукцинат, рассчитанное по 6 последовательным хроматограммам – не более 2,0%.

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

Приготовление раствора СО. Около 25,0 мг (точная навеска) рабочего стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината помещали в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, растворяют в воде очищенной на ультразвуковой бане. Доводят до метки водой очищенной. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу объемом 50 мл. Доводят до метки водой очищенной. После фильтрации через ПТФЭ фильтр с размером пор 0,45 мкм, раствор переносят в вials для ВЭЖХ.

Раствор ИО. Навеску образца, эквивалентную 50,0 мг этилметилгидроксипиридина сукцината, помещают в мерную колбу объемом 200 мл. Растворяют в воде очищенной на ультразвуковой бане. Доводят до метки водой очищенной. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу объемом 50 мл. Доводят до метки водой очищенной. После фильтрации через ПТФЭ фильтр с размером пор 0,45 мкм, раствор переносят в вialу для ВЭЖХ.

МР (№ 1–5), состоящие из субстанции этилметилгидроксипиридина сукцината, содержащие соответственно 80, 90, 100, 110 и 120 % определяемого компонента (аналитическая область определения), по отношению к их содержанию в «Цераксидол» раствор для инъекций 50 мг/мл», а также «плацебо», не содержащий субстанцию этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Попеременно хроматографировали раствор СО и МР, получая число параллельных хроматограмм не меньше, чем при проверке пригодности хроматографической системы [2]. Концентрации этилметилгидроксипиридина сукцинат 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: S_1 – площадь пика этилметилгидроксипиридина сукцината на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика этилметилгидроксипиридина сукцината на хроматограмме раствора РСО;

a_0 – навеска стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината, взятая для приготовления стандартного раствора, в мг;

P – содержание основного вещества в РСО этилметилгидроксипиридина сукцината, в %.

Содержание этилметилгидроксипиридина сукцината в 1 мл препарата должно быть от 45,0 мг до 55,0 мг.

Расчет параметров линейной зависимости полученных результатов проводили методом наименьших квадратов в системе нормализованных координат, а также значений правильности и сходимости [2].

Результаты и их обсуждение

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

$$\delta = \frac{t_{cpCO} - t_{cpIO}}{t_{cpCO}} \cdot 100\%, (1)$$

Результаты экспериментов представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Результаты определения подлинности этилметилгидроксипиридина сукцината в растворе «Цераксидол» параметром специфичности

Наименование	Результаты определения				Отклонения, %	
	1	2	3	Среднее значение	$t_{cpCO} - t_{cpIO}$	$\delta, \%$
	t_1	t_2	t_3	t_{cp}		
СО	7,004	7,019	7,014	7,010	-	-
ИО	7,018	7,044	7,094	7,052	0,042	0,08

Установление специфичности (*Specificity*) методики проведено путем определения подлинности этилметилгидроксипиридина сукцината в растворе «Цераксидол» для инъекций 50 мг/мл, исходного раствора СО этилметилгидроксипиридина сукцината (в трёх повторях) и сравнения их с раствором «плацебо», отклонение ИО от полученных результатов СО составило 0,042% , что меньше 0,08% (ошибки определения).

Критерием оценки при определении подлинности был сопоставлен при времени удерживания основного пика этилметилгидроксипиридина сукцината на хроматограмме испытуемого и её СО раствора. Время удерживания на обоих хроматограммах должна совпадать.

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 1 и на рисунках 1–2.

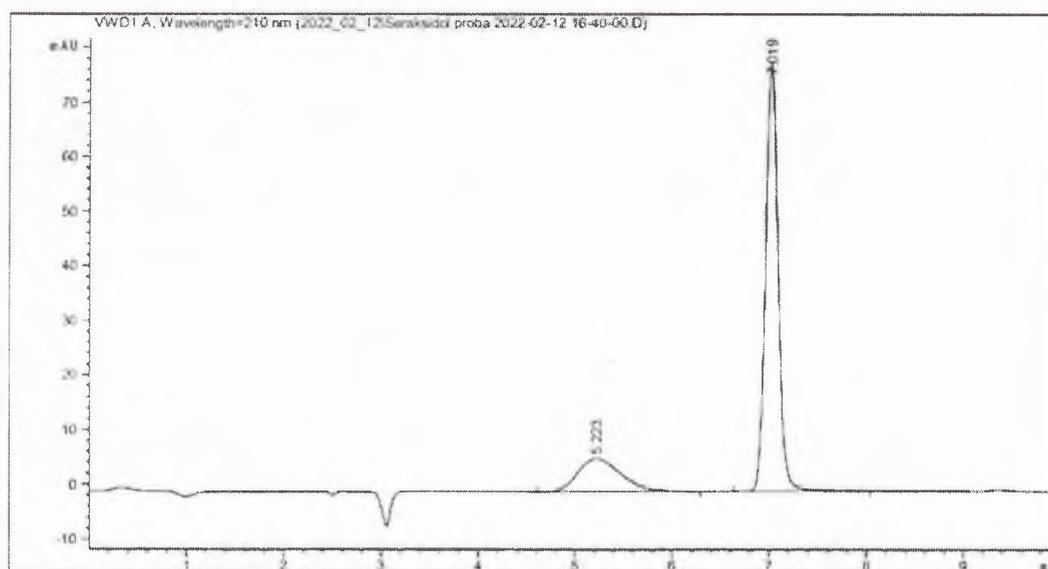


Рисунок 1. Типичная хроматограмма стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината

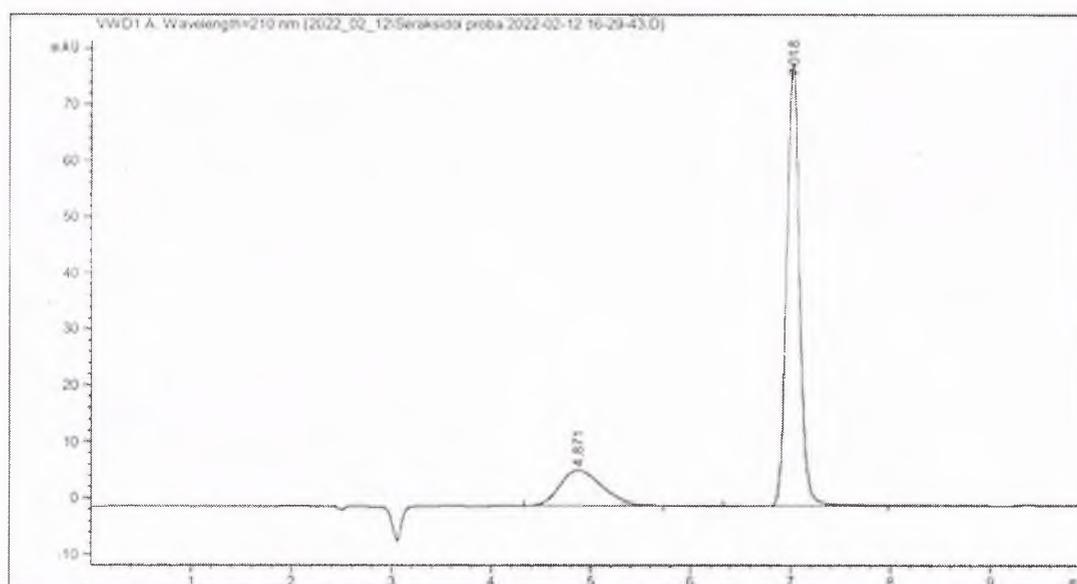


Рисунок 2. Хроматограмма испытуемого препарата «Цераксидол»

Испытание правильности (Assay) методики проводили на модельных растворах. Для каждой концентрации были приготовлены по три образца. Вычисляли содержание этилметилгидроксипиридина сукцината 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:

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

где: $m_{\text{теор}}$ – теоретическое количество заявленного действующего вещества; $m_{\text{обн}}$ – 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), %
Этилметилгидроксипиридина сукцинат	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 лежат внутри доверительных интервалов, соответствующих средним результатам анализа. Рассчитанные значения $t_{\text{выч}}$ оказались меньше табличного ($t_{\text{табл}} = 2,36$ при $P = 95\%$, $f = 8$), что позволяет с вероятностью 95 % сделать вывод об отсутствии значимой систематической ошибки.

Выводы

Проведена валидация разработанной методики количественного определения этилметилгидроксипиридина сукцината в инъекционном растворе методом ВЭЖХ. Методика подтверждена результатами определения таких валидационных характеристик, как специфичность (Specificity) и правильность (Accuracy). Разработанная методика может быть рекомендована для включения в нормативно-техническую документацию для контроля качества разрабатываемого лекарственного средства.

Список литературы:

1. Юнусходжаева Н.А., Убайдуллаев К.А. Разработка и валидация методики количественного определения суммы флавоноидов жидкого экстракта "Гемостат" / Фармацевтический журнал №1, -2017 -С. 29-33 Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis / K. Ker[et al.]. – 2012 May 17. – N 344. – P. e3054.
2. Сарварова Д.М., Юнусходжаева Н.А. «Валидация методики контроля качества раствора для инъекций «Танергин». Фармацевтический вестник Узбекистана. Научно - практический фармацевтический журнал. 4/2020.стр 34 с.
3. Chernyshev A.I., Kuzmin S.V., Zhestkov V.P., Smir: nov L.D.// Pharm. Chem. -1996. - P. 63.
4. British Pharmacopoeia -2009. Monographs: Medicinal and Pharmaceutical substances. Tranexamic Acid. - P. 1222.
5. Береговых В.В. (ред.) Валидация аналитических методик для производителей лекарств М.: Литтерра, -2008. – 132 с.
6. Эрмер Йоахим, Миллер Джон. Валидация методик в фармацевтическом анализе. Примеры наилучшей практики Пер. с англ. — М.: Группа компаний Виалек, -2013. - 512 с.
7. Быковский С.Н. (Ред.) Руководство по инструментальным методам исследований при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов М.: Изд-во «Перо», 2014. - 656 с.: ил.
8. Юргеля Н.В., Младенцева А.Л., Бурдейна А.В., Гетьмана М.А., Малина А.А., Косенко В.В. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности (методические рекомендации) часть москва 2007. -18-33 с.

Научный журнал

**UNIVERSUM:
МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ**

№ 4(87)
Апрель 2022

Свидетельство о регистрации СМИ: ЭЛ № ФС 77 – 54437 от 17.06.2013

Издательство «МЦНО»
123098, г. Москва, улица Маршала Василевского, дом 5, корпус 1, к. 74
E-mail: mail@7universum.com
www.7universum.com

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного оригинал-макета в типографии «Allprint»
630004, г. Новосибирск, Вокзальная магистраль, 3

16+