Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості

УДК 615.072

Котова Е.Е., Котов А.Г.
Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Фармакопейні стандартні зразки як складова стандартизації лікарської рослинної сировини в Україні

Проведено аналіз підходів до класифікації, особливостей використання та введення в дію різних видів стандартних зразків у монографії на лікарську рослинну сировину (ЛРС) та лікарські рослинні засоби (ЛРЗ) в Європейській Фармакопеї (ЄФ) та в Державній Фармакопеї України (ДФУ). Як у ЄФ, так і у ДФУ для контролю якості лікарської рослинної сировини використовуються фармакопейні стандартні зразки, які умовно можна поділити на такі категорії: Herbal drug reference standards (HDRS) — стандартні зразки ЛРС; Herbal drug preparation reference standards (HDPRS) — стандартні зразки ЛРЗ; Chemical reference standards (CRS) — хімічні стандартні зразки. Однією з основних особливостей використання цих стандартів є забезпечення якісного та/або кількісного визначення компонентів, характерних для ланцюга ЛРС → ЛРЗ → готові ЛРЗ. Доведено, що підходи ДФУ до введення стандартних зразків у національні монографії та національні частини монографій на ЛРС є одночасно гармонізованими з підходами ЄФ та економічно більш обґрунтованими для національних потреб.

Ключові слова: фармакопейний стандартний зразок, Європейська Фармакопея, Державна Фармакопея України, монографії на лікарську рослинну сировину, стандартні зразки лікарської рослинної сировини, стандартні зразки лікарських рослинних засобів, хімічні стандартні зразки.

З 2008 р. в Україні розпочався новий етап у стандартизації лікарської рослинної сировини (ЛРС) та лікарських рослинних засобів (ЛРЗ), пов'язаний з включенням монографій на ЛРС в основний національний нормативний документ — Державну Фармакопею України (ДФУ). Було введено в дію Доповнення 2 до ДФУ 1-го видання, в яке вперше увійшло 20 монографій на ЛРС. У Табл. 1 наведена динаміка включення монографій на ЛРС і ЛРЗ до діючих видань ДФУ.

Поточна оцінка введення до ДФУ монографій на ЛРС і ЛРЗ робить актуальним обговорення питання про види стандартів, які використовуються в монографіях на лікарську рослинну сировину і лікарські рослинні засоби.

Відповідно до визначення ДФУ, фармакопейний стандартний зразок (ФСЗ ДФУ) — стандартний зразок, введений в дію Європейською Фармакопею (ЄФ) або ДФУ [5].

Первинний стандартний зразок (RS) — це стандартний зразок, для якого продемонстровано наявність властивостей, необхідних для передбаченого застосування, при цьому його придатність підтверджена без порівняння з іншим стандартним зразком.

Вторинний стандартний зразок (RS1) — це стандартний зразок, затверджений з використанням процедури порівняння з первинним стандартним зразком.

Метою даної роботи є аналіз підходів до введення в дію різних видів ФСЗ в монографії на ЛРС та ЛРЗ в ЄФ та ДФУ.

В ЄФ у монографіях на ЛРС у методах контролю якості використовуються такі види стандартів [6]:

1. Herbal drug reference standards (HDRS) — стандартні зразки ЛРС.
2. Herbal drug preparation reference standards (HDPRS) — стандартні зразки ЛРЗ.
3. Chemical reference standards (CRS) — хімічні стандартні зразки.

Стандартні зразки ЛРС (HDRS) — проаналізовані достовірні зразки ЛРС (звільнені від сторонніх домішок). Такі стандарти спочатку передбачалося використовувати для мікроскопічної ідентифікації структурних компонентів, які характерні для певної ЛРС, з метою підтвердження її ідентифікації або позначення її при-

Таблиця 1

Номер видання ДФУ	Рік видання	Кількість монографій на ЛРС	Кількість монографій на ЛРЗ
1.2 [1]	2008	20	10
1.3 [2]	2009	22	2
1.4 [3]	2011	38	11
2.0 [4]	2014	149	23
2.1 (проекти)	2016	65	2

сутності в лікарських рослинних засобах або готових ЛРЗ (ГЛРЗ).

Однак останнім часом цей вид стандартів активно використовується в монографіях ЄФ у ВЕРХ-методиках кількісного визначення для достовірної ідентифікації піків компонентів шляхом порівняння хроматографічного профілю випробовуваного розчину і розчину HDRS (монографії «Coix seed», «Long pepper», «Orientvine stem» [7], «Angelica dahurica root» [8], «Belamcanda chinensis rhizome» [9], «Eucommia bark» [10]).

Стандартні зразки ЛРЗ (HDPRS) і хімічні стандартні зразки (CRS) — це хімічні стандарти, які використовуються для якісної і кількісної оцінки хімічних складових, або характерних, або таких, кількість яких має бути обмежена, або таких, які мають бути відсутні в конкретній ЛРС, ЛРЗ або ГЛРЗ.

Слід зазначити такі аспекти використання цих двох типів стандартів.

Компоненти, які кількісно оцінюються, можуть бути або активними, відповідальними за терапевтичну дію ЛРС/ЛРЗ/ГЛРЗ, або, якщо активні компоненти не визначені, можуть бути маркерами компонентів, характерних для ЛРС/ЛРЗ/ГЛРЗ, які можуть бути або можуть не бути хімічно схожі до будь-якого активного компонента (*відповідно до термінології, наведеної в загальній монографії ЄФ «Herbal drug extracts» [11], існує 2 категорії маркерів: 1) активні маркери — це компоненти або групи компонентів, яким загальноприйнято приписують терапевтичну активність; 2) аналітичні маркери — це компоненти або групи компонентів, які служать виключно в аналітичних цілях незалежно від будь-яких їх заявлених фармакологічних або терапевтичних активностей*).

Компоненти, які можуть бути кількісно оцінені, як правило, мають невеликий відсоток від загального вмісту біологічно активних сполук ЛРС/ЛРЗ/ГЛРЗ, часто менше 1 %.

У багатьох випадках економічно утрудненим є використання індивідуальних хімічних речовин, які мають бути кількісно оцінені.

У деяких випадках кількісна оцінка, заснована на аналізі суми хімічних компонентів, бажаніша за аналіз окремого компонента.

Бажано кількісно оцінювати однакові компоненти на кожному ступені ланцюга ЛРС/ЛРЗ/ГЛРЗ (Рис. 1).

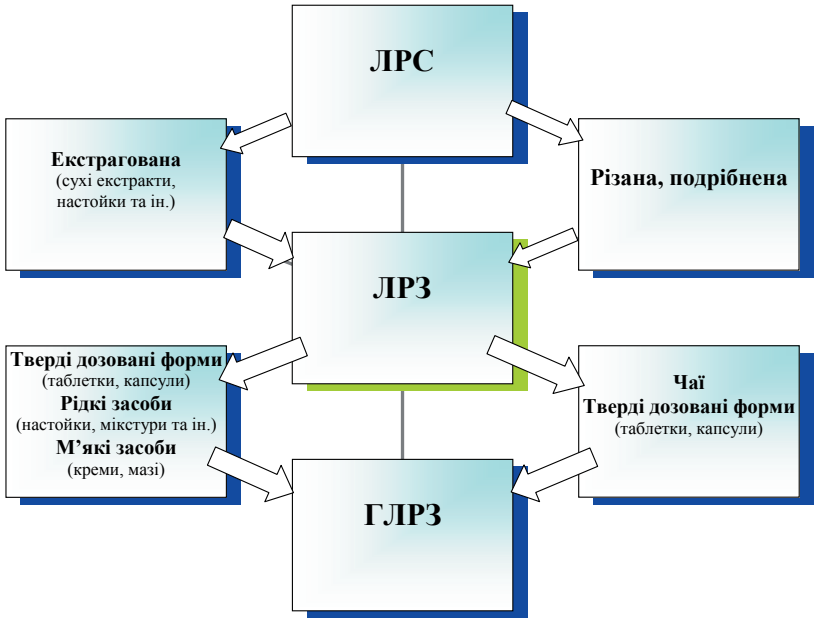
Дуже актуальним є використання даних видів стандартів для якісної оцінки характерних компонентів ЛРС/ЛРЗ/ГЛРЗ.

Стандартні зразки ЛРЗ (HDPRS) — це ЛРЗ, що отримуються в результаті переробки ЛРС, як правило, екстракцією, відповідні властивості яких визначені і які вважаються придатними для використання як основний стандарт в запланованих цілях (напр., сухі екстракти і настойки).

Основні особливості їх використання:

— при виборі перевага має віддаватися хімічним стандартним зразкам, якщо це можливо (економічно в тому числі);

Рисунок 1



Взаємозв'язки між ЛРС/ЛРЗ/ГЛРЗ

Таблиця 2

Приклади використання ФСЗ ДФУ при аналізі ЛРС, монографії на яку включені до ДФУ

№ п.п.	Монографія	Вимоги ЄФ/ДФУ		Вимоги ДФУ національні	
		Метод/ регламентація	Стандарти/реактиви	Метод/регламентація	ФСЗ ДФУ / їх класифікація
1.	Алтеї трава[N]	—		Метод ТШХ	Гіперозид/CRS, рутин/ CRS
2.	Буркун	Метод ВЕРХ. Не менше 0.3 % кумарину	Кумарин	Метод СФ. Не менше 0.6 % суми кумаринів	Кумарин/CRS
3.	Бобівника трилистого листя	Метод ТШХ	Логанін	Гіперозид/CRS, рутин/CRS, хлорогенова кислота / CRS	
4.	Валеріани корені	Метод ТШХ	Валеренова кислота, ацетоксивалеренова кислота	Валеріани екстракт для ідентифікації / HDPRS1	
5.	Гібіск	Метод ТШХ	Хінальдиновий червоний, сульфановий синій	Гібіску екстракт сухий / HDPRS1	
6.	Гінкго листя	Метод ВЕРХ. Не менше 0.5 % флавоноїдів	Кверцетину дигідрат	Кверцетин/CRS	
7.	Глоду листя та квітки	Метод ТШХ	Хлорогенова кислота, гіперозид	Хлорогенова кислота / CRS, гіперозид/CRS	
8.	Глоду плоди	Метод ТШХ	Хлорогенова кислота, кофейна кислота, гіперозид, рутин	Хлорогенова кислота / CRS, кофейна кислота / CRS, гіперозид/CRS, рутин/CRS	
9.	Дуба кора	Метод ТШХ	—	Дуба екстракт сухий / HDPRS1	
10.	Ехінацеї пурпурової корені	Метод ТШХ	β-Ситостерин, N-ізобутил-додекатетраєнамід, кофейна кислота, цинарин, ехінакозид	β-Ситостерин/CRS, ехінацеї пурпурової екстракт для ідентифікації / HDPRS1, ехінацеї блідої екстракт / HDPRS1	
		Метод ВЕРХ. Не менше 0.5 % суми кислот кафтарової та цикорієвої	Хлорогенова кислота, кофейна кислота	Метод СФ. Не менше 2 % суми гідроксикоричних кислот	Цикорієва кислота / CRS, ехінацеї пурпурової екстракт для кількісного визначення / HDPRS1
11.	Ехінацеї пурпурової настойка[N]	—		Метод ТШХ	β-Ситостерин/CRS, ехінацеї пурпурової екстракт для ідентифікації / HDPRS1, ехінацеї блідої екстракт / HDPRS1
				Метод СФ. Не менше 0.04 % суми гідроксикоричних кислот	Цикорієва кислота / CRS, ехінацеї пурпурової екстракт для кількісного визначення / HDPRS1
12.	Касії вузьколистої плоди	Метод ТШХ	Касії екстракт	Касії екстракт / HDPRS1	
13.	Касії гостролистої плоди	Метод ТШХ	Касії екстракт	Касії екстракт / HDPRS1	
14.	Касії листя	Метод ТШХ	Касії екстракт	Касії екстракт / HDPRS1	
15.	Кропиви листя	Метод ТШХ	Хлорогенова кислота, скополетин	Метод ТШХ	Хлорогенова кислота / CRS, 4-метилескулетин/CRS

Таблиця 2 (продовження)

Ч.ч.	Монографія	Вимоги ЄФ/ДФУ		Вимоги ДФУ національні	
		Метод/ регламентація	Стандарти/реактиви	Метод/регламентація	ФСЗ ДФУ / їх класифікація
16.	Материнка	Метод ГХ. Не менше 60 % суми тимолу та карвакролу	Тимол, карвакрол	Метод СФ. Не менше 1.5 % суми флавоноїдів	Лютеолін-7-глюкозид/ CRS, лютеолін/CRS
17.	Мучниці листя	Метод ВЕРХ. Не менше 7.0 % арбутину безводн.	Арбутин, гідрохінон	Метод СФ. Не менше 7.0 % гідрохінон-похідних	Арбутин/CRS
18.	Нагідок квітки	Метод ТШХ	Кофейна кислота, хлорогенова кислота, рутин	Кофейна кислота / CRS, хлорогенова кислота / CRS, рутин/CRS, календулозиди/HDPRS1	
19.	Нагідок настойка	—		Метод ТШХ	Кофейна кислота / CRS, хлорогенова кислота / CRS, рутин/CRS, календулозиди/HDPRS1
20.	Нирковий чай	Метод ТШХ	Синенсетин	Ортосифону екстракт сухий / HDPRS1	
21.	Перстач прямостоячий	Метод ТШХ	Катехін	Перстачу екстракт сухий / HDPRS1	
22.	Перстачу прямостоячого настойка	Метод ТШХ	Катехін	Перстачу екстракт сухий / HDPRS1	
23.	Подорожника великого листя	Метод ТШХ	Актеозид, аукубін	Рутин/CRS, нафтоловий жовтий / CRS	
24.	Розторопші плоди	Метод ТШХ	Силібінін, таксифолін	Розторопші екстракт сухий / HDPRS1	
		Метод ВЕРХ. Не менше 1.5 % силімарину	Розторопші екстракт стандартизований	Метод СФ. Не менше 1.5 % силімарину	Силібінін/CRS, розторопші екстракт сухий / HDPRS1
25.	Ромашки квітки	Метод ТШХ	Хамазулен, α-бісаболол, борнілацетат	Гвайазулен/CRS, α-бісаболол/CRS, борнілацетат/CRS	
		Метод ВЕРХ. Не менше 0.25 % апігенін-7-глюкозиду	Апігенін-7-глюкозид	Метод СФ. Не менше 1 % флавоноїдів	Лютеолін-7-глюкозид/ CRS, лютеолін/CRS
26.	Собача кропива	Метод ТШХ	Нафтоловий жовтий S, каталпол	Гіперозид/CRS, рутин/CRS	
27.	Собачої кропиви настойка[N]	—		Метод ТШХ	Гіперозид/CRS, рутин/ CRS
28.	Хвоща стебла	Метод ТШХ	*Equisetum palustre*, кофейна кислота, гіперозид, рутин	Кофейна кислота/CRS, гіперозид/CRS, рутин/ CRS, хвощ болотний / HDRS	
29.	Чебрець повзучий	Метод ТШХ	Тимол, карвакрол	Тимол/CRS, карвакрол/CRS	
30.	Шавлії листя	Метод ТШХ	Туйон, цинеол	Цинеол/CRS	

— здатність специфічних компонентів, для оцінки яких ЛРЗ буде використовуватися як стандарт, бути достатньо стабільними (що особливо важливо для рослинних препаратів на основі водних розчинів етанолу, таких як настойка);

— вміст зазначених компонентів, для яких ЛРЗ буде використовуватися як стандарт, — це не абсолютне значення, а присвоєне значення, яке визначається за допомогою визначеного методу;

— часто неможливо перевірити присвоєне зна-

чення специфічного компонента розрахунком балансу мас.

Основні особливості використання хімічних стандартних зразків (CRS):

— там, де це можливо, хімічний стандартний зразок рослинного походження має відповідати всім критеріям для синтетичних стандартних зразків;
— там, де це неможливо, зокрема з урахуванням підтвердження присвоєного значення методом балансу мас, все одно краще мати первинний еталон, навіть якщо вмісту специфічного компонента/ів присвоєно значення нижче 80 % (м/м).

Підходи ДФУ до розробки СЗ рослинного походження

При розробці ФСЗ рослинного походження для введення в монографію ДФУ враховується затребуваність того чи іншого виду сировини на вітчизняному ринку, потреба виробників у ФСЗ для аналізу такої сировини, а також економічна доцільність використання європейських стандартів/реактивів.

З огляду на надзвичайно високу вартість індивідуальних субстанцій, що використовуються як СЗ рослинного походження, ДП «Фармакопейний центр» дотримується такої політики: в усіх можливих випадках як ФСЗ ДФУ розробляються стандартизовані екстракти, які містять всі компоненти, що заявляються як маркери для даного виду ЛРС. Для визначення всіх регламентованих в методиці компонентів достатньо однієї упаковки ФСЗ ДФУ.

Процедури розробки/атестації ФСЗ ДФУ екстрактів для проведення ідентифікації ЛРС методом тонкошарової хроматографії докладно описані в [12]. Для іншого призначення, що вимагає присвоєння атестованого значення, процедури атестації відрізняються (надалі передбачаються публікації, присвячені цьому питанню).

У Табл. 2 наведені приклади використання різних видів ФСЗ ДФУ, які введені в методики національних частин / національних монографій на ЛРС у ДФУ 2.0.

Як видно з Табл. 2, в монографіях ДФУ введені всі зазначені вище види стандартів. ФСЗ ДФУ, які використовуються при контролі якості ЛРС і ЛРЗ, це:

1) ботанічні зразки ЛРС (HDRS) — *ФСЗ Equisetum palustre* (хвощ болотний), який використовується в монографії «Хвоща стебла» для контролю домішки іншого, нефармакопейного виду сировини;

2) хімічні субстанції — індивідуальні речовини (CRS), що використовуються як зовнішні стандарти в розділі «Ідентифікація» (приклади: нафтоловий жовтий та ін.);

3) речовини, виділені з рослин, — індивідуальні сполуки (CRS), що використовуються як зовнішні стандарти у розділі «Ідентифікація» та «Кількісне визначення» (кумарин, арбутин, рутин, гіперозид, лютеолін). Такі ФСЗ є первинними;

4) екстракти, що напрацьовані з ЛРС (HDPRS) і представляють собою суму речовин, серед яких присутні маркери, що використовуються як зовнішні стандарти в розділах «Ідентифікація» та «Кількісне визначення» (приклади: ортосифона екстракт сухий, ехінацеї пурпурової екстракт для ідентифікації, ехінацеї пурпурової екстракт для кількісного визначення, розторопші екстракт сухий та ін.). Це вторинні стандартні зразки.

Слід відзначити, що в майбутньому передбачається розширення асортименту ФСЗ ДФУ рослинного походження як за рахунок розробки стандартів для монографій на ЛРС, яка не описана в ЄФ, так і за рахунок практики розробки національних стандартів у разі коштовного європейського аналога. Так, для національних монографій та монографій з національними частинами, що передбачаються до включення в ДФУ 2.1, розроблені методики ідентифікації з використанням таких СЗ:

— *ФСЗ ДФУ аронії чорноплідної екстракт* для монографій «Аронії чорноплідної плоди свіжі» та «Аронії чорноплідної плоди висушені»;
— *ФСЗ ДФУ золототисячнику екстракт* для монографії «Золототисячник»;
— *ФСЗ ДФУ конюшини екстракт* для монографії «Конюшини лучної суцвіття»;
— *ФСЗ ДФУ пуерарії екстракт сухий* для монографії «Пуерарії лопатевої корені»;
— *ФСЗ ДФУ ізосаліпурпозид* для монографії «Цмину піскового квітки»;
— *ФСЗ ДФУ шипшини екстракт* для монографії «Шипшини плоди».

Висновки

Проведено аналіз підходів до класифікації, особливостей використання та введення в дію різних видів стандартних зразків у монографії на ЛРС та ЛРЗ в ЄФ та в ДФУ.

З'ясовано, що ці підходи в основному є ідентичними.

Підходи ДФУ до введення стандартних зразків у національні монографії / національні частини монографій на ЛРС є одночасно гармонізованими з підходами ЄФ та економічно більш обґрунтованими для національних потреб.

ЛІТЕРАТУРА
1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 3. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. — 280 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 4. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. — 540 с.
4. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. — Т. 3. — 732 с.
5. 5.12. Стандартні зразки // Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — С. 967-972.
6. Helliwell K. Herbal reference standards / PHARMEUROPA. — Vol. 18, No. 2, April 2006. — P. 235-238.
7. European Pharmacopoeia. — 7th ed.— 7.6. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2012. — P. 4849-4882.
8. Belamcanda chinensis rhizome // European Pharmacopoeia — 8th ed.— 8.7.— Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2016. — P. 1163-1162.
9. Angelica dahurica root // European Pharmacopoeia — 8th ed.— 8.5.— Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2015. — P. 4942-4943.
10. Eucommia bark // European Pharmacopoeia — 8th ed.— 8.7.— Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2016. — P. 1240-1241.
11. Herbal drug extracts // European Pharmacopoeia — 8th ed.— 8.5.— Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2015. — P. 4915-4918.
12. Підходи до атестації рослинних екстрактів у якості ФСЗ ДФУ для ідентифікації методом ТШХ / Котова Е.Е., Котов А.Г, Леонтьєв Д.А., Гризодуб О.І. // Фармаком. — 2014. — № 3. — С. 5-14.

УДК 615.072
Резюме
Котова Э.Э., Котов А.Г.
Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

Фармакопейные стандартные образцы как составляющая стандартизации лекарственного растительного сырья в Украине

Проведен анализ подходов к классификации, особенностям использования и введению в действие различных видов стандартных образцов в монографии на лекарственное растительное сырье (ЛРС) и лекарственные растительные средства (ЛРСр) в Европейской Фармакопее (ЕФ) и в Государственной Фармакопее Украины (ГФУ). Как в ЕФ, так и в ГФУ для контроля качества ЛРС и ЛРСр используются фармакопейные стандартные образцы, которые условно можно разделить на следующие категории: Herbal drug reference standards (HDRS) — стандартные образцы ЛРС, Herbal drug preparation reference standards (HDPRS) — стандартные образцы ЛРСр, Chemical reference standards (CRS) — химические стандартные образцы. Одной из основных особенностей использования указанных стандартов является обеспечение качественного и/или количественного определения компонентов, характерных для цепочки ЛРС → ЛРСр → готовые ЛРСр. Показано, что подходы ГФУ к введению стандартных образцов в национальные монографии и национальные части монографий на ЛРС являются одновременно гармонизированными с подходами ЕФ и экономически более обоснованными для национальных потребностей.

Ключевые слова: фармакопейный стандартный образец, Европейская Фармакопея, Государственная Фармакопея Украины, монографии на лекарственное растительное сырье, стандартные образцы лекарственного растительного сырья, стандартные образцы лекарственных растительных средств, химические стандартные образцы.

UDC 615.072
Summary
Kotova E.E., Kotov A.G.
State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines», Kharkiv

Pharmacopoeial reference standards as part of the herbal drug standardization in Ukraine

The analysis of approaches to classification, features of use and introduction various types of reference standards in monographs on herbal drugs (HDs) and herbal drug preparations (HDPs) in the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) and the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) has been conducted. As in the Ph. Eur., and in the SPU, pharmacopoeial reference standards are used to control the quality of HDs and HDPs which can be divided into the following categories: Herbal drug reference standards (HDRS) — reference standards of HD; Herbal drug preparation reference standards (HDPRS) — reference standards of HDPs; Chemical reference standards (CRS). One of the main features of the use standards is guarantee a qualitative and/or quantitative determination of the specific components of the chain HDs → HDPs → finished HDPs. It is shown that the SPU approaches to the introduction of reference standards in the national monographs and national parts of monographs on herbal drugs are simultaneously harmonized with Ph. Eur. approaches and economically justified for national needs.

Keywords: Pharmacopoeial reference standard, European Pharmacopoeia, the State Pharmacopoeia of Ukraine, monographs on herbal drugs, herbal drug reference standards, herbal drug preparation reference standards, chemical reference standards.

Котова Еліна Едуардівна. Закінчила Харківський державний університет (1983). Завідувач сектора експериментальної підтримки розробки монографій на ЛРС ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». К.фарм.н. (2005).

Котов Андрій Георгійович. Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1982). Начальник відділу ДФУ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Д.фарм.н. (2014).

УДК 615.07: 615.457.1: 617.741-004.1

Сиденко Л.Н., Назарова Е.С.
Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и изделий медицинского назначения»

Разработка методики количественного определения азапентацена в глазных каплях антикатарактального действия

Разработана методика количественного определения азапентацена полисульфоната натрия в глазных каплях с использованием метода абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области при длине волны 293 нм. Проведены валидационные исследования. Установлено соответствие методики критериям приемлемости для допусков содержания ±5 % по таким валидационным характеристикам, как специфичность, линейность, прецизионность (сходимость), правильность, диапазон применения, робастность (стабильность растворов во времени) и внутрилабораторная прецизионность. Экспериментально доказано, что данная методика может быть корректно воспроизведена и пригодна для контроля качества глазных капель на различных этапах жизненного цикла лекарственного средства.

Ключевые слова: азапентацен, метод абсорбционной спектрофотометрии, валидация, стандартизация, глазные капли.

На стадии фармацевтической разработки лекарственного препарата и на всех этапах его жизненного цикла для действующих веществ требуется обязательный контроль количественного содержания. При составлении регистрационного досье в формате CTD должны быть приведены спецификации на промежуточную продукцию и готовый препарат, полное описание аналитических методик, сведения о валидации аналитических методик, которые применяются для контроля качества действующего вещества и готового препарата. Данная информация приводится в разделах 3.2.S.4.3 и 3.2.P.5.3 [1]. Целью валидации аналитической методики является экспериментальное доказательство того, что данная методика пригодна для решения предполагаемых задач. Валидацию количественного определения действующего вещества проводят по основным характеристикам: специфичность, правильность, прецизионность (сходимость), линейность, диапазон применения, робастность, внутрилабораторная прецизионность. Также проводят расчет прогнозируемой полной неопределенности результатов анализа [2]. Нами разработаны глазные капли антикатарактального действия на основе азапентацена. Показанием к назначению глазных капель азапентацена натрия является катаракта — старческая, травматическая, врожденная, вторичная [3].

Целью настоящей работы является разработка и валидация методики количественного определения азапентацена в разработанном составе глазных капель.

Материалы и методы

Объектом исследований были глазные капли азапентацена 0.015 %, содержащие в качестве действующего вещества (5,12)-дигидроазапентацендисульфоновой кислоты натриевую соль (фирма Shanghai Medpep Co., Ltd., Китай), качество которой соответствует требованиям DMF фирмы-производителя [4]. В работе использовали рабочий стандартный образец (РСО) натрия азапентацен полисульфонат (фирмы Shanghai Medpep Co., Ltd., Китай) для приготовления раствора сравнения [4]. Метод исследования — абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой области (ГФУ, 2.2.25) [5]. Исследования проводили с использованием аналитического оборудования: спектрофотометр UV-VIS HP 8453 фирмы Hewlett Packard (США), весы BA-210S фирмы SARTORIUS, Германия, мерная посуда класса А. Статистическую обработку результатов эксперимента проводили в соответствии с требованиями ГФУ [2].

Результаты исследований и их обсуждение

Количественное определение азапентацена предложено проводить методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области, поскольку экспериментально было установлено, что азапентацен в водном растворе в области от 220 нм до 350 нм имеет максимум поглощения при длине волны (293 ± 2) нм. В соответствии с разработанной методикой оптическую плотность испытуемого раствора измеряли на спектрофотометре при длине волны 293 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве компенсационного раствора *воду Р*. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора сравнения (РСО натрия азапентацен полисульфоната). Основываясь на результатах анализа и в соответствии с требованиями, которые предъявляют к содержанию действующих веществ в лекарственном препарате [6], содержание азапентацена в 1 мл регламентировано на момент выпуска в пределах от 0.14 мг до 0.16 мг, а в процессе хранения — от 0.135 мг до 0.165 мг.