

УДК 615.453.6.015.4.07

МЕТОДОЛОГИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЫМЫВАЕМЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЭЛЕМЕНТОВ ПЕРВИЧНОЙ УПАКОВКИ В ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

¹Черный В.А., ¹Георгиянц В.А., д.фарм.н., проф., ²Черная О.В., к.фарм.н.

¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

²Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Введение. Обеспечение качества лекарственного средства является основным фактором фармацевтического производства. При этом качество препарата определяется не только природой композиции готовой лекарственной формы, склонностью к деградации действующего и вспомогательных веществ, изменениями физико-химических показателей при старении, но и напрямую зависит от содержания примесей. Источником примесей могут служить продукты деградации непосредственно действующего вещества, примеси вспомогательных веществ, остаточных органических растворителей, элементарных примесей металлов и веществ, вымываемых из элементов первичной упаковки. Поэтому выбор первичной упаковки лекарственного препарата, изучение ее взаимодействия с препаратом являются важным этапом фармацевтической разработки [1-3].

Цель исследования. Разработка алгоритма оценки влияния вымываемых веществ из элементов первичной упаковки, которые контактируют с лекарственным препаратом, с целью обеспечения «встроенного качества» лекарственного средства – один из важных этапов повышения качества фармацевтической продукции. Идентификация искомым веществ и количественная оценка их содержания позволяют оценить риски и принять решение о целесообразности использования выбранной первичной упаковки и необходимости внесения данного контроля в рутинную процедуру.

Методы исследования. При выполнении исследований осуществлен мониторинг международных и национальных нормативных документов относительно качества лекарственных средств. Разработанный алгоритм предусматривает применение методов качественного и количественного анализа: тонкослойной хроматографии (ТСХ), высокоэффективной жидкостной хроматография (ВЭЖХ), хромато-масс-спектрометрии, УФ- и ИК-спектрофотометрии, в соответствии с рекомендациями, приведенными в ГФУ[4].

Основные результаты. Выявление вымываемых веществ с дальнейшей количественной оценкой – трудоемкая и сложная задача, методология которой должна быть четко алгоритмирована. После выявления экстрагируемых веществ оптимизируют условия анализа, разрабатывая специфичные методики их определения. Концепция разработки соответствующей аналитической процедуры должна состоять из следующих этапов:

- проведение экстракции материалов первичной упаковки;

- выбор метода и разработка методики, выявляющей экстрагируемые вещества;
- проведение исследования по определению экстрагируемых веществ, которые мигрируют (являются вымываемыми) в готовую лекарственную форму при хранении;
- идентификация вымываемых веществ;
- количественная оценка вымываемых веществ в готовой лекарственной форме.

Так, для экстрагирования веществ первичной упаковки, целесообразно применять растворители различной полярности; от неполярных до сильно полярных. Далее экстракты необходимо подвергать хроматографированию, для выявления образовавшихся примесей. Для этого используют методы жидкостной и газовой хроматографии с градиентным элюированием пробы, в тандеме с масс-спектрометрическим детектированием, а также методы ICP-MS для выявления элементных примесей.

Далее проводят идентификацию вымываемых веществ методами масс-спектрометрии, ЯМР- и ИК-спектроскопии.

Для количественного определения рекомендуется использование методов высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и газожидкостной хроматографии (ГЖХ).

Выводы. Разработан алгоритм идентификации и количественного определения вымываемых веществ из элементов первичной упаковки, позволяющий повысить качество фармацевтической продукции.

Список литературы

1. Jenke D. The chemical safety assessment process for extractables and leachables associated with packaged pharmaceutical products. *European Pharmaceutical Review* 2013, 18 (1).
2. Hertzog N.; Muller T.; Silva E. Molding a Single-Use Plastic Part: From Design to Validation According to the FDA Process Validation Guidance. *J. of Validation Technology* 2014, 20 (1), 1-7.
3. Yun Zhang; Shuqi Sun; Xuebin Xing; Zhenxia Du; Qiaozhen Guo. Detection and Identification of Leachables in Vaccine from Plastic Packaging Materials Using UPLC-QTOF MS with Self-Built Polymer Additives Library: *Anal. Chem.*, 2016, 88 (13), 6749–6757.
4. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків, 2015.