

Контроль супровідних домішок в субстанції 7-(4-флуоробензил)-3-тіоксо-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піразин-8(7*H*)-ону

Нетьосова К.Ю., Журавель І.О.

*Кафедра токсикологічної хімії,
Національний фармацевтичний університет,*

м. Харків, Україна

kulikovskaja.k@gmail.com

Контроль чистоти фармацевтичних субстанцій є необхідною складовою частиною адекватного контролю якості, вимоги до якого базуються на наукових, технічних і регуляторних засадах. Однією з важливих вимог, що включено до специфікації на субстанції для фармацевтичного застосування, є контроль супровідних домішок.

У даній роботі для визначення супровідних домішок серед фармакопейних методів аналізу нами обраний метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) як найбільш чутливий і селективний. За допомогою даного методу можна контролювати напівпродукти та побічні продукти (домішки синтезу), а також продукти розкладання (домішки розкладання).

Як об'єкт дослідження нами обрана субстанція 7-(4-флуоробензил)-3-тіоксо-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піразин-8(7*H*)-он. За результатами мікробіологічного скринінгу саме дана речовина показала найкращі результати протимікробної активності серед досліджуваних 3-тіоксопохідних [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піразину [1], отже є перспективною як потенційний антибактеріальний засіб.

Аналітичне дослідження проводили методом ВЕРХ на хроматографі Varian ProStar (США). Хроматографічне розділення проводили при ізократичному елююванні з використанням рухомої фази оцтова кислота льодяна Р – метанол Р – вода для хроматографії Р (1:69:30, об / об / об) на колонці, заповненій силікагелем октадецилсілільним ендкіпованим Р (рис. 1). На підставі отриманих експериментальних даних розділ введено в проект методики кількісного та якісного визначення субстанції (МКЯ).

Згідно з методикою в субстанції 7-(4-флуоробензил)-3-тіоксо-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піразин-8(7*H*)-ону можуть бути присутні наступні домішки: домішка А – 1-(4-флуоробензил)-3-гідразінопіразин-2(1*H*)-он – напівпродукт при синтезі відповідних 3-тіоксопохідних [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піразину; домішка В – 7-(4-флуоробензил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піразин-3,8(2*H*,7*H*)-діон – домішка розкладання субстанції (окиснення при невідповідних умовах зберігання і т.п.).

Згідно вимог Державної Фармакопеї України для підтвердження відповідності методики визначення супровідних домішок в субстанції методом ВЕРХ критеріям прийнятності було проведено визначення її специфічності і межі виявлення [2,3]. Для визначення специфічності готували бланк-розчини (розчинник), досліджуваний розчин, розчин для перевірки придатності хроматографічної системи, розчин порівняння. Проаналізувавши хроматограми,

виявлено, що за наведених умов визначенню домішок не заважає розчинник, рухома фаза, діюча речовина, що підтверджує специфічність методики.

Для визначення межі виявлення порівнювали сигнали контрольного експерименту (бланк-розчин) та сигнали мінімальних концентрацій досліджуваної речовини – визначали співвідношення сигнал/шум.

Визначені параметри специфічності і межі виявлення задовольняють критеріям прийнятності.

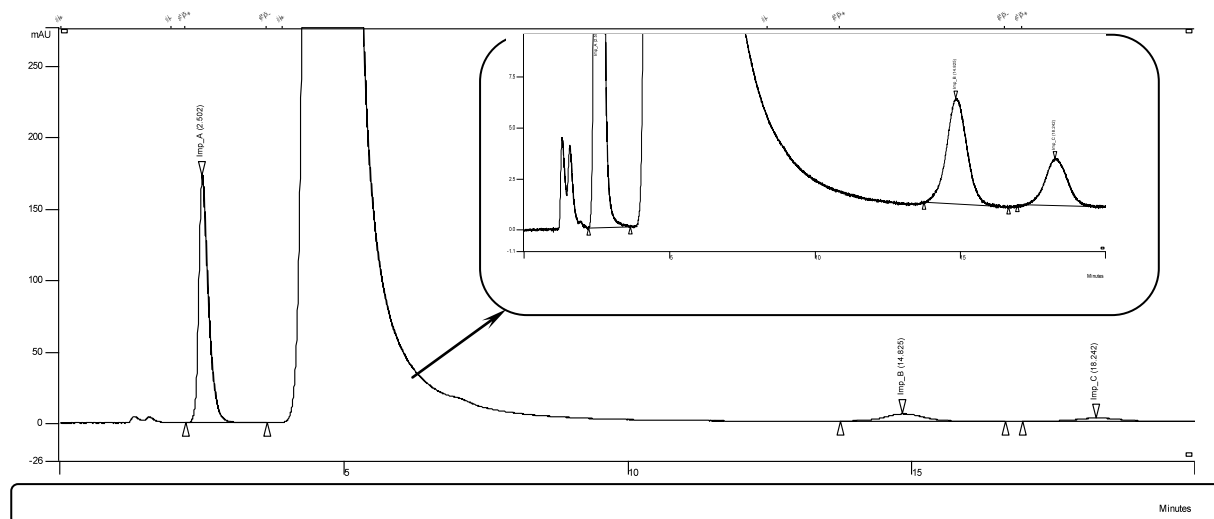


Рис. 1. Хроматограма досліджуваного розчину 7-(4-флуоробензил)-3-тіоксо-2,3-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піразин-8(7*H*)-ону

Запропонована методика визначення супровідних домішок може бути використана при розробці проекту методик якісного та кількісного визначення лікарської субстанції 7-(4-флуоробензил)-3-тіоксо-2,3-дигідро-[1,2,4]триазоло-[4,3-*a*]піразин-8(7*H*)-ону.

Література

1. Antimicrobial activity of [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8(7*H*)-one derivatives / K. Yu. Kulikovska, S. S. Kovalenko, O. G. Drushlyak, I. O. Zhuravel, S. M. Kovalenko // Scientific Journal Annals of Mechnikov's Institute (AMI). – 2014. – №4. – P. 32–38.
2. Постановление СРМР/ICH по валидации аналитических процедур Q2A, глава 7 «Граница количественного определения», раздел 7.2.
3. Стандартизована процедура валідації методик кількісного визначення лікарських засобів методом стандарту / О. І. Гризодуб, Д. А. Леонтьєв, Т. М. Доценко та ін. // Фармаком. – 2004. – № 3. – С. 3–17.