

*logical-hygienic safety of tourist activities. The proposed algorithm of actions for the organization of ecological-hygienic safety of tourism, which includes four stages of implementation.*

УДК 543.612:615.074:615.451

## **ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ВЭЖХ В ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

*Останина Н.В., Немчинова И.В., Гинкул И.Г.*

*ДУ «Институт гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України», м. Київ*

**Введение.** Для химического и биотехнологического производства, в том числе при производстве лекарственных средств, характерно постоянное возрастание требований к чистоте выпускаемых продуктов, ужесточение методов контроля. Наблюдается тенденция к использованию количественных критериев при оценке качества лекарственных средств, детального анализа химического состава разнообразных смесей и биологических объектов. Помимо оценки интегральных характеристик, присущих объектам исследования, часто требуется детальное изучение содержания отдельных компонентов, определяющих состояние биологических систем или качество химических продуктов. Достаточно эффективным методом разделения сложных смесей является хроматография [1].

В связи с тем, что большинство активных субстанций и контролируемых эксципиентов (например, антимикробные консерванты, антиоксиданты, некоторые красители) являются нелетучими веществами, для проведения качественных и количественных тестов, призванных оценить качество «в целом» большинства лекарственных препаратов целесообразно использовать разнообразные варианты жидкостной хроматографии. В частности, активно используются в лабораторной практике высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), высокоэффективная тонкослойная хроматография (ВТСХ). Планируется также использование капиллярного электрофореза.

Согласно сложившейся мировой практике, препарат не может получить рыночную лицензию без одобрения соответствующим Уполномоченным Национальным

Органом Заявки на лекарственный препарат. Составной частью такой Заявки являются методы контроля готового препарата (в Украине – МКЯ). Одной из задач нашей лаборатории является так называемая апробация методов контроля качества готовых лекарственных препаратов. Следует отметить, что очень часто в лабораторной практике приходится апробировать методики контроля качества препаратов, произведенных не в Украине, а в других странах. Поэтому, при проведении подобных апробаций в рамках методик НД очень важно использовать условия определения, обеспечивающие максимальную селективность с целью выявления тех посторонних примесей или продуктов деградации лекарственных форм, которые не были указаны заявителями. Такой подход обеспечивает дополнительную защиту пациентов на территории Украины от воздействия веществ, нерегламентированных в НД фирм производителей и, таким образом, не получивших оценки Регуляторных Органов страны-производителя.

Высокоэффективная жидкостная хроматография в настоящее время является основным методом количественного определения действующих и вспомогательных веществ, а также продуктов их взаимодействия и продуктов деградации компонентов лекарственного средства. Если при анализе готовых лекарственных средств с ВЭЖХ еще может конкурировать спектрофотометрия, то при аналитическом обеспечении технологических исследований и изучении стабильности лекарственных средств применение ВЭЖХ в большинстве случаев обязательно [2]. Общие статьи по ВЭЖХ имеются во всех ведущих фармакопях.

Преимуществом ВЭЖХ перед другими методами является её универсальность (в отличие от газовой хроматографии, которая анализирует только летучие вещества), и объективность результатов, а также высокая точность метода в целом. ВЭЖХ, в отличие от ВТСХ, имеет более высокую эффективность разделения, а также возможность получения количественных, а не полуколичественных, как в ВТСХ, результатов.

При контроле качества лекарственных средств ВЭЖХ применяется в тестах «Идентификация», «Сопутствующие примеси», «Растворение», «Однородность дозирования», «Количественное определение». В настоящее время для инъекционных лекарственных средств введение ВЭЖХ в НД является практически обязательным [2].

В данной публикации нами рассмотрен один из конкретных примеров использования ВЭЖХ при выявлении и определении неизвестных токсичных примесей в анализируемых препаратах.

**Постановка задачи.** Определение неизвестной примеси в инъекционном препарате фирмы «Х», который содержит в своем составе в качестве эксципиента (стабилизатор и антимицробный агент) бензиловый спирт.

**Материалы и методы исследования:**

1. Стандартный образец бензинового спирта;
2. Стандартный образец бензальдегида;

3. Препарат – инъекционная форма лекарственного средства, которое содержит винпоцетин в качестве действующего компонента и бензиловый спирт – в качестве эксципиента, а также другие вспомогательные вещества;
4. Жидкостный хроматограф HP1050 с УФ-детектором;
5. Спектрофотометр HP8452A.

**Результаты и их обсуждение.** Методом ВЭЖХ были проведены исследования количественного состава и содержащихся примесей инъекционной формы лекарственного средства, содержащего винпоцетин в качестве действующего компонента и бензиловый спирт в качестве эксципиента, а также другие вспомогательные вещества.

Метод воспроизводился в обращено-фазовом режиме с использованием колонки ZORBAX Eclipse XDB-C18 150мм·4,6мм·5мкм и следующих параметров хроматографической системы:

- длина волны детектирования  $\lambda=254 \text{ нм}$ ;
- скорость потока подвижной фазы  $v=1 \text{ мл/мин}$ ;
- температура термостата колонки  $t=40^{\circ}\text{C}$ .

В результате проведенных испытаний были получены хроматограммы инъекционной формы лекарственного средства, где кроме основных, известных компонентов, был обнаружен неизвестный пик, довольно больших размеров. Пример хроматограммы представлен на рис. 1.

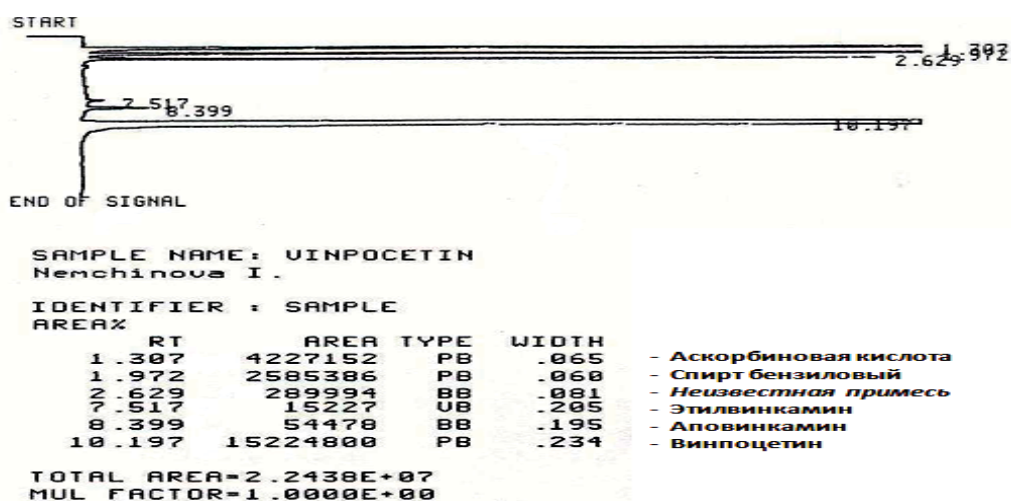


Рисунок 1. Хроматограмма инъекционной формы лекарственного средства.

Было выдвинуто предположение об окислении бензинового спирта с последую-

щим образованием бензальдегида, в качестве неизвестной примеси. Предположение ока-

залось верным. Так, при спектрофотометричеському аналізі ін'єкційної форми лікарського засобу при довжині хвилі 254 нм спостерігаються максимуми як бензилового спирта, так і невідомої приміси. Напро-

тив, при довжині хвилі 300 нм видно максимум тільки невідомої приміси, то єсть бензальдегіда. Ультрафіолетові спектри бензилового спирта і бензальдегіда представлені на рис. 2.

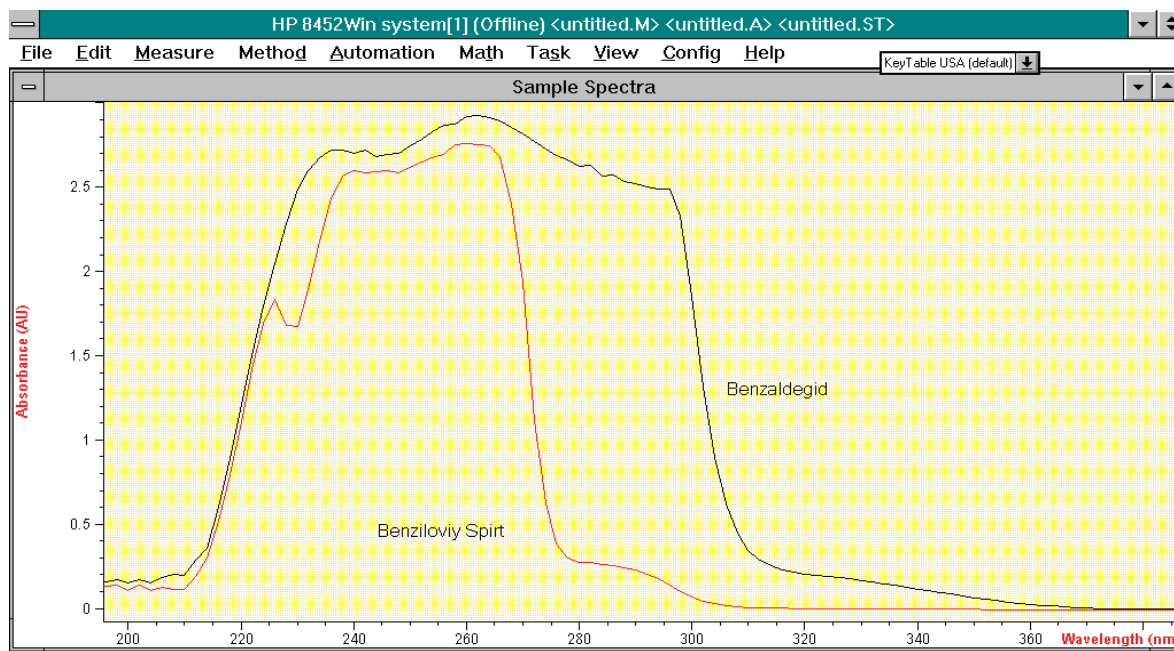


Рисунок 2. Ультрафіолетові спектри бензилового спирта і бензальдегіда.

Для доказательства того, що виявлена невідомою приміс в ін'єкційній формі лікарського засобу є саме бензальдегідом, зазначеною в НД методикі був підготовлений стандартний об-

разец бензальдегіда з відомою концентрацією. Аналіз проводився в описаній вище умові як для препарату фірми «Х». Хроматограма стандартного розчину бензальдегіда представлена на рис. 3.

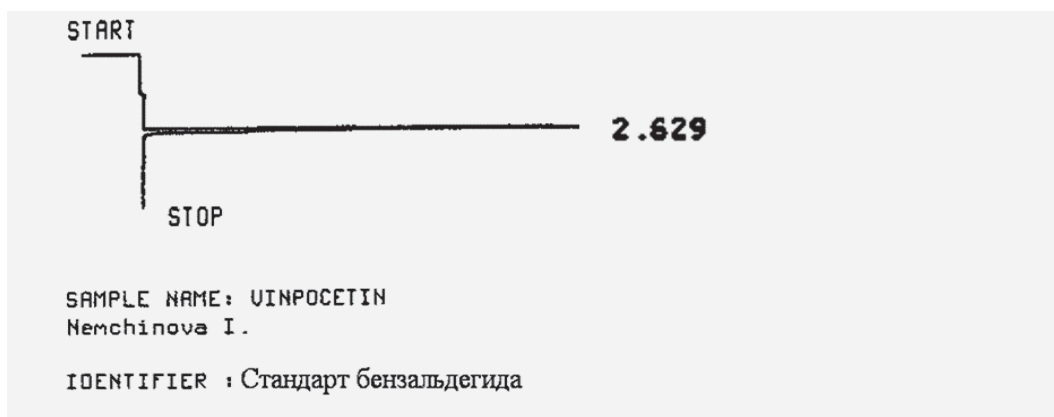


Рисунок 3. Хроматограма стандартного розчину бензальдегіда.

Проаналізувавши хроматограми, можна з впевненістю сказати, що час виходу піка бензальдегіда на хроматограмі стандартного розчину і невідомої приміси в препараті збігаються, що дає можливість утвердити про-

дукта окислення бензилового спирта в ін'єкційній формі. Завдяки наявності стандартного розчину з відомою концентрацією, можна також розрахувати відсотковий вміст бензальдегіда в препараті фірми «Х».

## Выводы

В результате проведённых испытаний контроля качества инъекционного препарата фирмы «Х», который содержит в своем составе в качестве эксципиента (стабилизатор и антимикробный агент) бензиловый спирт, была обнаружена неизвестная примесь, которая в последствии оказалась продуктом окисления бензилового спирта, а именно бензальдегидом.

Так как фирма «Х» в своей НД не заявляет о контроле данной примеси в препарате, можно предположить, что на рынок потребления может попасть некачественная продукция, содержащая вредные примеси, которые даже не подлежат контролю. Что в свою очередь ведет к употреблению небезопасных лекарственных средств и негативному влиянию на здоровье человека в целом.

Можно также с уверенностью сказать, что бензальдегид образуется в достаточно больших количествах, что обязывает проводить тщательный контроль данной примеси и нормировать ее содержание в инъекционных препаратах.

Таким образом, можно рекомендовать всем фирмам-производителям инъекционных лекарственных форм, содержащих бензиловый спирт, проводить обязательный контроль наличия примеси бензальдегида и определять допустимые пределы его содержания на уровне не более 0,05%.

Результатом выполнения рекомендаций и жесткого контроля качества лекарственных средств, станет выход на рынок высококачественной и, главное, безопасной для потребителя продукции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шатц В.Д. Высокоэффективная жидкостная хроматография: Основы теории. Методология. Применение в лекарственной химии. / В.Д. Шатц, О.В. Сахартова. – Рига: Зинатие. 1988. – 390 с.
2. Другов Ю.С. Экологическая аналитическая химия. / Ю.С. Другов, А.А. Родин. – С.-Петербург. 2002. – 464 с.
3. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗу 42-4.0:2014.
4. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. СТ-Н МОЗу 42-5.0:2014.

### **ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ВЭЖХ В ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

*Останина Н.В., Немчинова И.В., Гинкул И.Г.*

*Контроль качества лекарственных средств, поступающих на рынок Украины, а также сырья, используемого для их производства, остается одной из приоритетных задач на сегодняшний день, что дает возможность защитить и обезопасить потребителя от некачественных препаратов.*

*Целью данного исследования является дополнительный контроль примесей в инъекционных препаратах, содержащих бензиловый спирт в качестве антимикробного агента, что в дальнейшем позволит обеспечить выход на рынок безопасных лекарственных препаратов высокого качества.*

*Для проведения исследований были использованы спектрофотометрический и хроматографический методы анализа.*

*В результате проведенных испытаний была обнаружена неизвестная примесь, которая в дальнейшем оказалась продуктом окисления бензилового спирта – бензальдегидом. Внесены рекомендации фирмам-производителям инъекционных лекарственных форм, содержащих бензиловый спирт: проводить обязательный контроль наличия примеси бензальдегида и определять допустимые пределы его содержания на уровне не более 0,05%.*

**PRACTICAL APPLICATION OF THE HPLC METHOD  
IN ASSESSING THE QUALITY OF MEDICAL PRODUCTS**

*Ostanina N.V., Nemchinova I.V., Gynkul I.G.*

*Quality control of medicinal products placed in the Ukrainian market, as well as raw materials used to produce them, remains one of the priorities today, which gives the opportunity to defend and protect consumers from the poor quality products.*

*The aim of this research is an additional control of impurities in injectable preparations containing benzyl alcohol as an antimicrobial agent, which in the future will allow the market entry of safe drugs of high quality.*

*For research were used spectrophotometric and chromatographic methods of analysis.*

*Result of the tests it was found unknown impurity, which later turned out to be the product of the oxidation of benzyl alcohol, benzaldehyde. Recommendations have been made to the company manufacturers of injectable dosage forms containing benzyl alcohol, provide a compulsory control of the presence of impurities benzaldehyde and define limits of its contents to not more than 0,05%.*

Куратор розділу – д. мед. наук Нікітіна Н.Г.