

О. Д. ВОЙТЮК¹ (<https://orcid.org/0000-0002-0391-4380>),

А. В. ЄГОРОВА² (<https://orcid.org/0000-0002-6979-553X>), д-р хім. наук, проф.,

Ю. В. СКРИПИНЕЦЬ² (<https://orcid.org/0000-0001-5826-1914>), канд. хім. наук,

С. М. КАШУЦЬКИЙ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8075-757X>),

В. П. АНТОНОВИЧ², д-р хім. наук, проф.

¹ Товариство з додатковою відповідальністю ТДВ «ІНТЕРХІМ», м. Одеса

² Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, м. Одеса

ЛЮМИНЕСЦЕНТНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЗАЛИШКОВИХ КІЛЬКОСТЕЙ ТРАЗОДОНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА МЕЛАТОНІНУ ПІСЛЯ ОЧИЩЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ОБЛАДНАННЯ

Ключові слова: люмінесценція, тразодону гідрохлорид, мелатонін, очищення фармобладнання

O. D. VOITIUK¹ (<https://orcid.org/0000-0002-0391-4380>),

A. V. YEGOROVA² (<https://orcid.org/0000-0002-6979-553X>),

Yu. V. SCRYPNETS² (<https://orcid.org/0000-0001-5826-1914>),

S. N. KASHUTSKYY¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8075-757X>),

V. P. ANTONOVICH²

¹ «INTERCHEM SLC», Odesa

² Bogatsky Physico-chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Odesa

LUMINESCENT DETERMINATION OF RESIDUES OF TRAZODON HYDROCHLORIDE AND MELATONIN AFTER CLEANING PHARMACEUTICAL EQUIPMENT

Key words: luminescence, trazodone hydrochloride, melatonin, cleaning of pharmaceutical equipment

Сучасне виробництво лікарських препаратів, а також контроль якості отриманої продукції, визначається вимогами, зазначеними у «Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (GMP)» (належна виробнича практика) [1]. Обов'язковою умовою забезпечення якості лікарських препаратів є їх виробництво згідно з правилами GMP, однією з найважливіших вимог якої є очищення обладнання. В першу чергу це зумовлено ризиком виникнення контамінації (перекрехреного забруднення) вихідної сировини, напівпродукту, готової продукції та інших матеріалів [2].

Розробка принципів очищення фармацевтичного обладнання пройшла довгий шлях [3], починаючи з перших настанов FDA (Food and Drug Administration, Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів).

Лікарські препарати (ЛП) можуть бути забруднені іншими активними фармацевтичними субстанціями, миючими або дезинфікуючими засобами, мікроорганізмами, частинками пилу, мастильними матеріалами, допоміжними речовинами, проміжною продукцією та ін. До того ж, у багатьох випадках у виробництві різноманітних препаратів використовується одне і те саме обладнання. Тому для запобігання контамінації кожного наступного препарату попереднім дуже важливим є проведення ефективної процедури очищення обладнання з обов'язковою оцінкою ступеня його чистоти [4, 5].

Межею для залишків на поверхні обладнання, яку ще можна допустити після проведення очищення без впливу на якість подальшого продукту, є розраховане (теоретичне) значення максимально допустимої кількості залишків на поверхні обладнання (MACO, maximum allowable carryover – максималь-

но допустиме перенесення, мкг/сваб) або гранично допустима концентрація (ГДК, мкг/мл) [6].

Згідно з рекомендаціями PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) допустима кількість залишків препарату має відповідати таким критеріям [7]:

– в максимальній добовій дозі препарату може міститись не більше 0,1% середньої терапевтичної дози будь-якого виготовленого перед ним препарату;

– в препараті не має міститися більш ніж 10 ppm (particle per million) будь-якого іншого препарату;

– після завершення процедур очищення на обладнанні не має бути видимих слідів.

Відома низка методик визначення тразодону гідрохлориду (ТГ) та мелатоніну (МТ) у дозованих лікарських формах та біоридинах з використанням високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [8, 9]. Серед запропонованих методик відсутні методики визначення тразодону гідрохлориду та мелатоніну після очищення фармацевтичного обладнання.

Мета цієї роботи полягає у розробленні простих у виконанні, експресних, селективних методик люмінесцентного визначення залишкових кількостей АФІ тразодону гідрохлориду та мелатоніну у змивах для контролю повноти їх видалення під час очищення технологічного обладнання.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використовували реактиви кваліфікації не нижче ч. д. а. Для приготування розчинів застосовували дистильовану воду. У роботі використовували субстанції тразодону гідрохлориду (фарм., Shenyang Funing Pharmaceutical Co., Ltd, Кітай) та мелатоніну (фарм., Shaanxi Jiahe Phytochem Co., Ltd., Кітай).

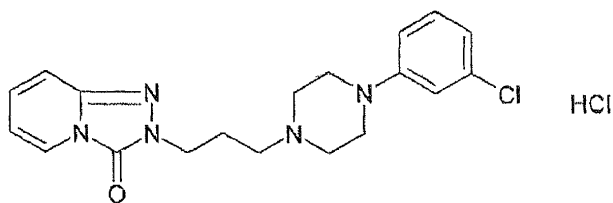
Стандартні розчини ТГ та МТ (1 000 мкг/мл) готували розчиненням точних наважок субстанцій у воді. Робочі розчини ТГ та МТ (100,0 мкг/мл; 10,0 мкг/мл) готували розведенням стандартних розчинів ТГ та МТ (1 000,0 мг/мл) у воді.

Для фактичного розрахунку МАСО для ТГ та МТ було обрано наступний препарат з найбільшою максимальною добовою дозою, який виробляється на виробничій ділянці ТДВ «ІНТЕРХІМ» – а саме ТРАНКВІЛАР® ІС, таблетки по 0,5 г АФІ.

Спектри збудження та люмінесценції реєстрували за допомогою спектрофлуориметра Cary Eclipse «Varian» (Австралія) із ксеноновою лампою 150 W із використанням кварцової кювети ($l = 1$ см). Електронні спектри поглинання реєстрували на спектрофотометрі UV-2401 PC «Shimadzu» (Японія). Використовували аналітичні електронні ваги серії ED 124 S фірми Sartorius (Німеччина).

Результати дослідження та обговорення

Тразодону гідрохлорид – 2-3-[4-(3-хлор)фенілпіперазин-1-іл]пропіл-1,2,4-тріазоло[4,3-*a*]піридин-3(2*H*)-он гідрохлорид – тріазолпіридинове похідне, є ефективним для лікування депресивних станів:



УФ-спектр ТГ має смуги поглинання (рис. 1, *a*) в УФ-області з максимумами за довжинами хвиль 250 нм та 317 нм. Спектр збудження люмінесценції ТГ (рис. 1, *б*) подібний спектру його поглинання ($\lambda_{\text{збуд}} = 318$ нм).

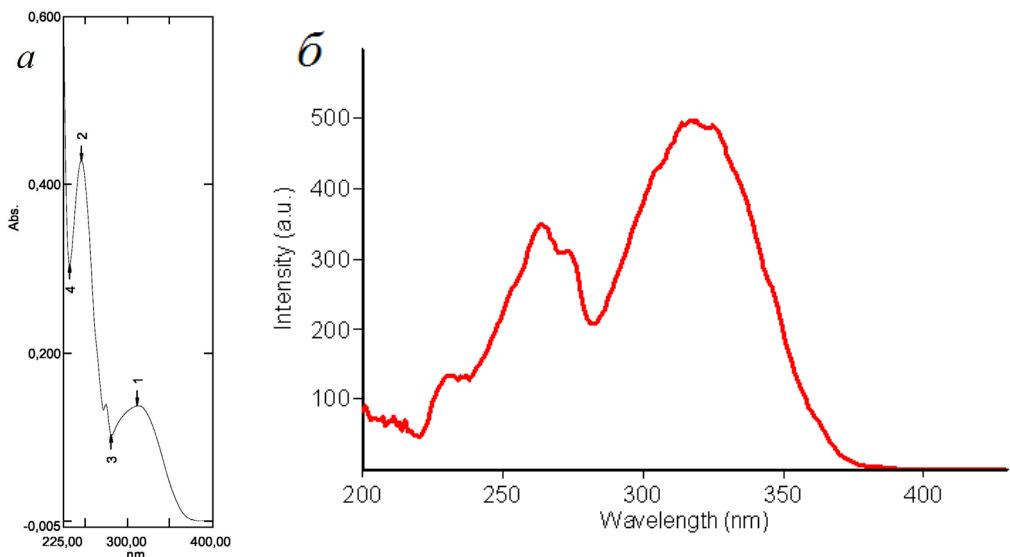


Рис. 1. Спектр поглинання (а) та збудження люмінесценції (б) розчину тразодону гідрохлориду у воді ($C_{\text{ТГ}} = 10,0$ мкг/мл)

Вивчено вплив на інтенсивність люмінесценції ($I_{\text{люм}}$) ТГ метанолу, етанолу, ацетонітрилу, диметилформаміду, диметилсульфоксиду, пропанолу (50 об/об). Встановлено, що максимальна люмінесценція ТГ спостерігається у воді (рис. 2).

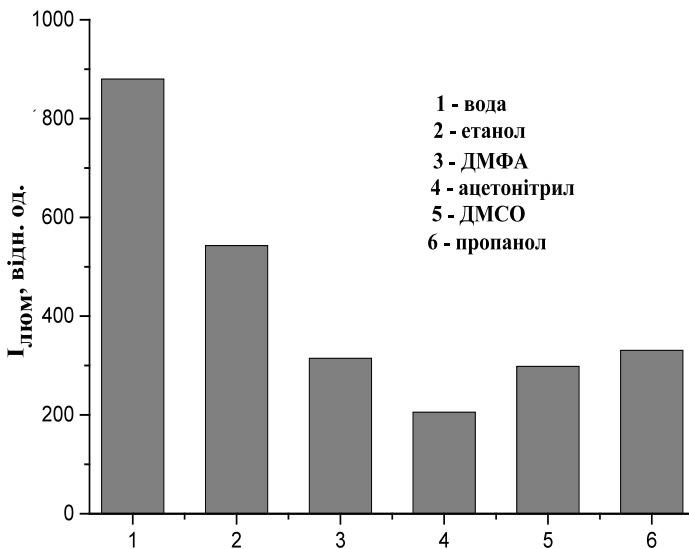


Рис. 2. Вплив органічних розчинників на інтенсивність люмінесценції тразодону гідрохлориду ($C_{\text{ТГ}} = 10,0$ мкг/мл)

Зі збільшенням концентрації ТГ спостерігається зростання інтенсивності його власної люмінесценції (рис. 3, а).

Градувальний графік

Розчин РСЗ тразодону гідрохлориду. 25,0 мг РСЗ тразодону гідрохлориду вміщують у мірну колбу ємністю 25,0 мл, розчиняють у 20 мл води, доводять об'єм до позначки тим самим розчинником та перемішують (1 000,0 мкг/мл, розчин А). 2,5 мл одержаного розчину А вміщують у мірну колбу ємністю 25,0 мл, доводять об'єм до позначки водою та перемішують (100,0 мкг/мл, розчин Б). 2,5 мл одержаного розчи-

ну Б вміщують у мірну колбу ємністю 25,0 мл, доводять об'єм до позначки водою та перемішують (10,0 мкг/мл, розчин В).

У мірні колби ємністю 10,0 мл вміщують по 0,1; 0,3; 0,5; 0,7 мл розчину В та 0,1; 0,3; 0,5; 0,7; 1,0 мл розчину Б *PCO тразодону*, доводять об'єм до позначки водою та перемішують (0,1; 0,3; 0,5; 0,7; 1,0; 3,0; 5,0; 7,0 и 10,0 мкг/мл).

Через 5 хв вимірюють інтенсивність люмінесценції ($I_{\text{люм}}$) за $\lambda_{\text{ем}} = 440$ нм ($\lambda_{\text{збуд}} = 318$ нм) (рис. 3, а). За отриманими результатами з урахуванням холостої проби будують градувальний графік (рис. 3, б), який описується рівнянням:

$$I_{\text{люм}} = 10,34477 + 93,85134 x; (R = 0,99965),$$

де $I_{\text{люм}}$ – інтенсивність люмінесценції;

x – концентрація тразодону гідрохлориду у розчині, мкг/мл.

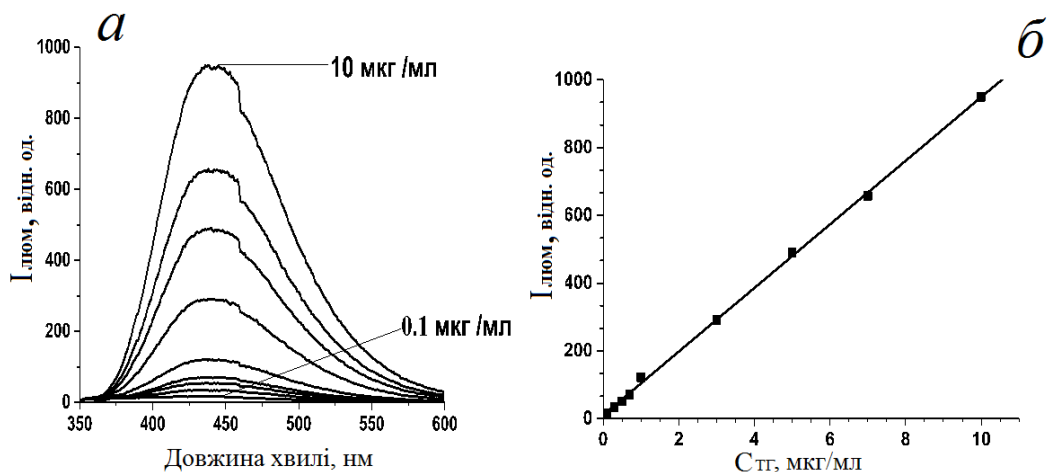
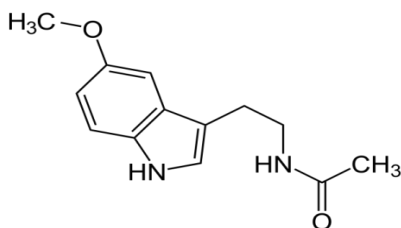


Рис. 3. Спектри власної люмінесценції розчинів тразодону гідрохлориду (а) та градувальний графік (б) для люмінесцентного визначення тразодону гідрохлориду ($\lambda_{\text{збуд}} = 318$ нм, $\lambda_{\text{ем}} = 440$ нм)

Градувальний графік наведено в інтервалі концентрацій ТГ 0,1–10,0 мкг/мл, межа кількісного визначення – 0,05 мкг/мл (0,25 мкг на сваб, яким зроблено змив із поверхні 100,0 см²).

Мелатонін – N-[2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)етил]етанамід – біогенний амін, один із нейrogормонів, який сприяє нормалізації сну.



УФ-спектр МТ має смуги поглинання (рис. 4, а) в УФ-області з максимумами за довжинами хвиль 225 нм та 275 нм. Спектр збудження люмінесценції МТ (рис. 4, б) подібний спектру його поглинання ($\lambda_{\text{збуд}} = 274$ нм).

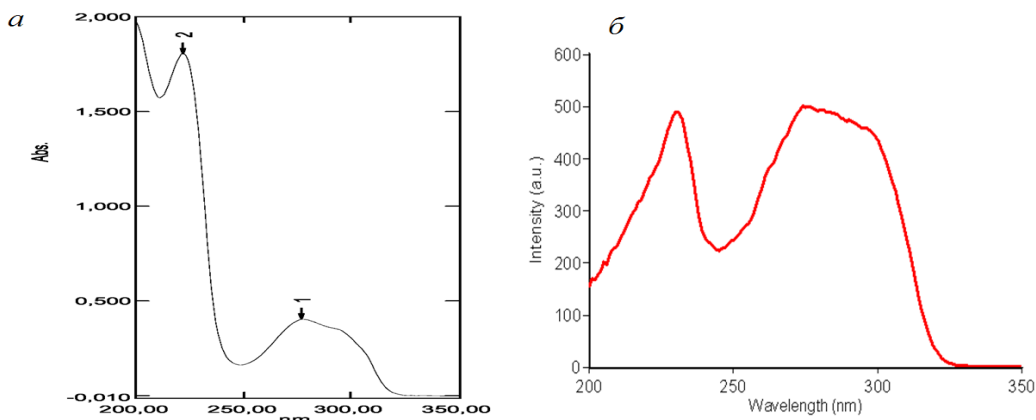


Рис. 4. Спектр поглинання (а) та збудження люмінесценції (б) розчину мелатоніна у воді ($C_{MT} = 10,0$ мкг/мл)

Вивчено вплив на інтенсивність люмінесценції ($I_{\text{люм}}$) МТ метанолу, етанолу, ацетонітрилу, диметилформаміду, диметилсульфоксиду, пропанолу (50 об/об). Встановлено, що максимальна люмінесценція МТ спостерігається у воді.

Зі збільшенням концентрації МТ спостерігається збільшення інтенсивності його власної люмінесценції (рис. 5, а).

Градувальний графік

Розчин РСЗ мелатоніну. 25,0 мг РСЗ мелатоніну вміщують у мірну колбу ємністю 25,0 мл, розчиняють у 20 мл води, доводять об'єм до позначки тим самим розчинником та перемішують (1 000,0 мкг/мл, розчин А). 2,5 мл одержаного розчину А вміщують у мірну колбу ємністю 25,0 мл, доводять об'єм до позначки водою та перемішують (100,0 мкг/мл, розчин Б). 2,5 мл одержаного розчину Б вміщують у мірну колбу ємністю 25,0 мл, доводять об'єм до позначки водою та перемішують (10,0 мкг/мл, розчин В).

У мірні колби ємністю 10,0 мл вміщують по 0,1; 0,3; 0,5; 0,7 мл розчину В та 0,1; 0,3; 0,5; 0,7 мл розчину Б РСЗ мелатоніну, доводять об'єм до позначки водою та перемішують (0,1; 0,3; 0,5; 0,7; 1,0; 3,0; 5,0 і 7,0 мкг/мл).

Через 5 хв вимірюють інтенсивність люмінесценції за $\lambda_{\text{ем}} = 357$ нм ($\lambda_{\text{збуд}} = 274$ нм) (рис. 5, а). За отриманими результатами з урахуванням холостої проби будують градувальний графік (рис. 5, б), який описується рівнянням:

$$I_{\text{люм}} = 19,12207 + 93,78372 x; (R = 0,99902),$$

де $I_{\text{люм}}$ – інтенсивність люмінесценції;

x – концентрація мелатоніну у розчині, мкг/мл.

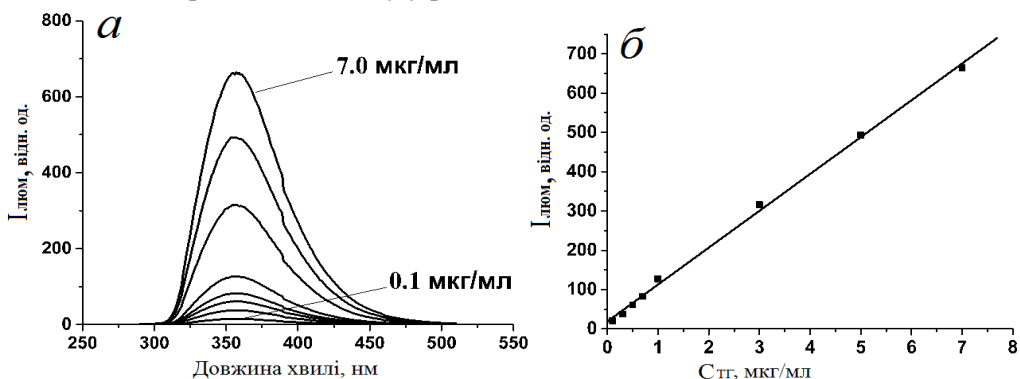


Рис. 5. Спектри власної люмінесценції розчинів мелатоніна (а) та градувальний графік (б) для люмінесцентного визначення мелатоніна ($\lambda_{\text{збуд}} = 274$ нм, $\lambda_{\text{ем}} = 357$ нм)

Градувальний графік наведено в інтервалі концентрацій МТ 0,1–7,0 мкг/мл, межа кількісного визначення – 0,06 мкг/мл (0,3 мкг на сваб, яким зроблено змив із поверхні 100,0 см²).

Розрахунок МАСО залишків ТГ та МТ

При розрахунку межі вмісту АФІ на обладнанні після виробництва та очищення використовували підхід, який заснований на принципі «найгіршого випадку» з активності та на допущенні перенесення певної частки першого АФІ у наступне з урахуванням добових доз [7]. Для фактичного розрахунку МАСО для ТГ та МТ було обрано наступний препарат із найбільшою максимальною добовою дозою, який виробляється на виробничій ділянці ТДВ «ІНТЕРХІМ» – а саме ТРАНКВІЛАР® ІС, таблетки по 0,5 г АФІ, максимальне число дозованих форм в добовій дозі якого становить 20 шт., а найменше завантаження таблетмаси серії 0,150 кг, номінальна маса однієї таблетки 0,550 г.

Терапевтична доза попереднього препарату, що містить ТГ, становить 450 мг (МТ – 3 мг). Наприклад, якщо загальна площа робочого обладнання, яка контактує з продуктом, становить 8 165 см², то при факторі безпеки 0,1% гранично допустиме значення маси залишків ТГ та МТ у змиві з площі 100 см² становитиме: МАСО_{ТГ} = 290,75 мкг/сваб, МАСО_{МТ} = 1,94 мкг/сваб. Оскільки з одного свабу вилучення аналіту проводять 5,0 мл розчинника, то гранично допустима концентрація вмісту аналіту становить для ТГ 58,15 мкг/мл та для МТ – 0,39 мкг/мл.

Із наведених результатів можна зробити висновок, що розроблені методики дають змогу надійно проводити контроль якості очистки фармацевтичного обладнання.

Методика визначення тразодону гідрохлориду та мелатоніну у змивах з поверхні фармобладнання

Аплікатор зі змивом забруднення обладнання (площа змиву – 100,0 см²) вміщують у склянку ємністю 25,0 мл, додають 5 мл води та проводять десорбцію протягом 10 хв. За необхідності розчин розбавляють.

Концентрацію (мкг/мл) ТГ (МТ) у досліджуваному розчині визначають за градувальним графіком.

Вміст ТГ (МТ) (X), у мікрограмах у змиві, розраховують за формулою:

$$X = C \cdot V,$$

де C – знайдений вміст ТГ (МТ), мкг/мл;

V – об'єм розчинника, яким проводять десорбцію, мл.

Визначення ступеня вилучення тразодону гідрохлориду та мелатоніну

У модельних дослідах в ході валідації методики робили змиви змоченим водою аплікатором з поверхні (100 см²), на яку штучно наносили 5 мкг, 25 мкг субстанції ТГ (МТ). Далі вилучення проводили за методикою. В отриманому розчині люмінесцентним методом визначали вміст тразодону гідрохлориду або мелатоніну.

Результати кількісного вилучення тразодону гідрохлориду та мелатоніну подано в таблиці.

Таблиця

Ступінь вилучення тразодону гідрохлориду та мелатоніну з поверхні

Нанесено, мг		Ступінь вилучення, %				
		1	2	3	4	5
ТГ	1	91,23	93,54	93,65	92,14	91,89
	5	94,56	94,74	96,32	95,47	95,77
МТ	1	90,04	92,65	90,61	91,78	90,22
	5	93,66	94,51	94,79	95,62	96,14

Встановлено, що ступінь вилучення тразодону гідрохлориду та мелатоніну з аплікаторів та поверхонь фармобладнання становить понад 90%, тому запропанована методика може бути використана при контролі якості очищення.

Висновки

1. Розроблено методики високочутливого люмінесцентного визначення залишкових кількостей тразодону гідрохлориду та мелатоніну у змивах з поверхонь фармообладнання. Запропоновані прості та експресні методики характеризуються задовільними метрологічними характеристиками. Ступінь вилучення тразодону гідрохлориду та мелатоніну з аплікаторів та поверхонь фармообладнання становить понад 90%.

2. Розроблені методики можуть бути рекомендовані для визначення залишкових кількостей тразодону гідрохлориду та мелатоніну у разі контролю якості очищення фармообладнання.

Список використаної літератури

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – К.: МОЗ України, 2011. – 261 с.
2. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, EudraLex Volume 4. Annex 15: Qualification and Validation, Brussels, 2014.
3. Walsh A. Cleaning validation for the 21st century: acceptance limits for active pharmaceutical ingredients (APIs): Part I // *Pharmaceutical Engineering*. – 2011. – V. 31, N 4. – P. 78–83. <https://www.researchgate.net/publication/258763666>
4. Нурисламова Г. Р. Химический контроль чистоты оборудования фармацевтического производства и его валидация. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. – Казань, 2002. – 23 с.
5. Walsh A., Lovsin Barle E. Are high potency active pharmaceutical ingredients (HPAPI) also high risks for cross-contamination? // *Chimica Oggi – Chem. Today*. – 2017. – V. 35, N 6. – P. 48–52. <https://www.researchgate.net/publication/322477695>
6. Sharnez R. Setting Rational MAC-Based Limits Part I – Reassessing the Carryover Criterion // *J. Validation Tech.* – 2010. – P. 71–74. <https://www.researchgate.net/publication/313367618>
7. PIC/S 006-3 Validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation cleaning validation – 25 September. – 2007.
8. Römising S., Ulfberg J., Bergqvist Y. Determination of melatonin in human plasma with solid-phase extraction, high-performance liquid chromatography and fluorescence detection // *Scandinavian J. Clin. Lab. Investigation*. – 2003, – V. 63, N 1. – P. 81–88. <https://doi.org/10.1080/00365510310000529>
9. El-Gindy A., El-Zeany B., Awad T., Shabana M. M. Spectrophotometric, spectrofluorimetric and LC determination of trazodone hydrochloride // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2001. – V. 26, N 2. – P. 211–217. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(01\)00376-4](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(01)00376-4)

References

1. The ST-N Ministry of Health 42-4.0:2011. Medicines. Good manufacturing practice. – K.: Ministry of Health of Ukraine, 2011. – 261 s.
2. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, EudraLex Volume 4. Annex 15: Qualification and Validation, Brussels, 2014.
3. Walsh A. Cleaning validation for the 21st century: acceptance limits for active pharmaceutical ingredients (APIs): Part I // *Pharm. Eng.* – 2011. – V. 31, N 4. – P. 78–83. <https://www.researchgate.net/publication/258763666>
4. Nurislova G. R. Chemical control of purity of the equipment of pharmaceutical production and its validation: author's abstract dis to acquire a scholar. Degree Candidate chem Sciences – Kazan, 2002. – 23.
5. Walsh A., Lovsin Barle E. Are high potency active pharmaceutical ingredients (HPAPI) also high risks for cross-contamination? // *Chimica Oggi – Chem. Today* – 2017. – V. 35, N 6. – P. 48–52. <https://www.researchgate.net/publication/322477695>
6. Sharnez R. Setting Rational MAC-Based Limits Part I – Reassessing the Carryover Criterion // *J. Validation Tech.* – 2010. – P. 71–74. <https://www.researchgate.net/publication/313367618>
7. PIC/S 006-3 Validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation cleaning validation – 25 September. – 2007.
8. Römising S., Ulfberg J., Bergqvist Y. Determination of melatonin in human plasma with solid-phase extraction, high-performance liquid chromatography and fluorescence detection // *Scandinavian J. Clin. Lab. Investigation*. – 2003, – V. 63, N 1. – P. 81–88. <https://doi.org/10.1080/00365510310000529>
9. El-Gindy A., El-Zeany B., Awad T., Shabana M. M. Spectrophotometric, spectrofluorimetric and LC determination of trazodone hydrochloride // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2001. – V. 26, N 2. – P. 211–217. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(01\)00376-4](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(01)00376-4)

Надійшла до редакції 29 квітня 2019 р.
Прийнято до друку 20 травня 2019 р.

О. Д. Войтюк¹ (<https://orcid.org/0000-0002-0391-4380>),
А. В. Єгорова² (<https://orcid.org/0000-0002-6979-553X>),
Ю. В. Скрипинець² (<https://orcid.org/0000-0001-5826-1914>),
С. М. Кашуцький¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8075-757X>),
В. П. Антонович²

¹ Товариство з додатковою відповідальністю ТДВ «ІНТЕРХІМ», м. Одеса

² Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, м. Одеса

ЛЮМИНЕСЦЕНТНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЗАЛИШКОВИХ КІЛЬКОСТЕЙ ТРАЗОДОНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА МЕЛАТОНІНУ ПІСЛЯ ОЧИЩЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ОБЛАДНАННЯ

Ключові слова: люмінесценція, тразодону гідрохлорид, мелатонін, очищення фармацевтичного обладнання

АН О Т А Ц І Я

Обов'язковою умовою забезпечення якості лікарських препаратів є їх виробництво згідно з правилами GMP («Good Manufacturing Practice for Medicinal Products», належна виробнича практика), однією з найважливіших вимог якої є очищення обладнання.

У багатьох випадках у виробництві різноманітних препаратів використовується одне і те саме обладнання. Тому для запобігання контамінації кожного наступного препарату попереднім дуже важливим є проведення ефективної процедури очищення обладнання з обов'язковою оцінкою ступеня його чистоти.

Метою цього дослідження було розроблення простих у виконанні, експресних, селективних методик люмінесцентного визначення залишкових кількостей АФІ тразодону гідрохлориду та мелатоніну у змивах для контролю повноти їх видалення під час очищення технологічного обладнання.

Спектри збудження та люмінесценції реєстрували за допомогою спектрофлуориметра Cary Eclipse «Varian» (Австралія) з ксеноновою лампою 150 W. Електронні спектри поглинання реєстрували на спектрофотометрі UV-2401 PC «Shimadzu» (Японія).

Електронні спектри поглинання тразодону гідрохлориду та мелатоніну мають смуги поглинання в УФ-області спектра. Експериментально встановлено, що спектри збудження люмінесценції тразодону гідрохлориду та мелатоніну подібні спектрам їх поглинання ($\lambda_{\text{збуд}} = 318$ нм (тразодон гідрохлорид) та $\lambda_{\text{збуд}} = 274$ нм (мелатонін)). Вивчено вплив на інтенсивність люмінесценції тразодону гідрохлориду та мелатоніну метанолу, етанолу, ацетонітрилу, диметилформаміду, диметилсульфоксиду, пропанолу (50 об/об). Встановлено, що максимальна люмінесценція спостерігається у воді.

Методику валідовано за такими показниками: специфічність, лінійність, точність, межа кількісного визначення. Ступінь вилучення тразодону гідрохлориду та мелатоніну з аплікаторів та поверхонь фармацевтичного обладнання становить більше 90%. Розроблені методики можуть бути рекомендовані для визначення залишкових кількостей тразодону гідрохлориду та мелатоніну у разі контролю якості очищення фармацевтичного обладнання.

О. Д. Войтюк¹ (<https://orcid.org/0000-0002-0391-4380>),
А. В. Єгорова² (<https://orcid.org/0000-0002-6979-553X>),
Ю. В. Скрипинець² (<https://orcid.org/0000-0001-5826-1914>),
С. Н. Кашуцький¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8075-757X>),
В. П. Антонович²

¹ Общество с дополнительной ответственностью ОДО «ИНТЕРХИМ», г. Одесса

² Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, г. Одесса

ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНОГО КОЛИЧЕСТВА ТРАЗОДОНА ГИДРОХЛОРИДА И МЕЛАТОНИНА ПОСЛЕ ОЧИСТКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ

Ключевые слова: люминесценция, тразодона гидрохлорид, мелатонин, очистка фармацевтического оборудования

А Н Н О Т А Ц И Я

Обязательным условием обеспечения качества лекарственных препаратов является их производство в соответствии с правилами GMP («Good Manufacturing Practice for Medicinal Products», надлежащая производственная практика), одним из важнейших требований которой является очистка оборудования. Во многих случаях в производстве различных препаратов используется одно и то же оборудование. Поэтому для предотвращения контаминации каждого следующего препарата предыдущим, очень важным является проведение эффективной процедуры очистки оборудования с обязательной оценкой степени его чистоты.

Целью настоящего исследования была разработка простых в исполнении, экспрессных, селективных методик люминесцентного определения остаточных количеств АФІ тразодона гидрохлорид и мелатонина в смывах для контроля полноты их удаления при очистке технологического оборудования.

Спектры возбуждения и люминесценции регистрировали с помощью спектрофлуориметра Cary Eclipse «Varian» (Австралия) с ксеноновой лампой 150 W. Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре UV-2401 PC «Shimadzu» (Япония).

Электронные спектры поглощения trazодона гидрохлорида и мелатонина имеют полосы поглощения в УФ-области спектра. Экспериментально установлено, что спектры возбуждения люминесценции trazодона гидрохлорида и мелатонина подобны спектрам их поглощения ($\lambda_{\text{возб}} = 318$ нм (trazодона гидрохлорид) и $\lambda_{\text{возб}} = 274$ нм (мелатонин)). Изучено влияние на интенсивность люминесценции trazодона гидрохлорида и мелатонина метанола, этанола, ацетонитрила, диметилформамида, диметилсульфоксида, пропанола (50 об/об). Установлено, что максимальная люминесценция наблюдается в воде.

Методика валидирована по следующим показателям: специфичность, линейность, точность, предел количественного определения. Степень извлечения trazодона гидрохлорида и мелатонина с аппликаторов и поверхностей фармацевтического оборудования составляет более 90%. Разработанные методики могут быть рекомендованы для определения остаточных количеств trazодона гидрохлорида и мелатонина при контроле качества очистки фармацевтического оборудования.

O. D. Voitiuk¹ (<https://orcid.org/0000-0002-0391-4380>),
A. V. Yegorova² (<https://orcid.org/0000-0002-6979-553X>),
Yu. V. Scrypynets² (<https://orcid.org/0000-0001-5826-1914>),
S. N. Kashutsky¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8075-757X>),
V. P. Antonovich²

¹ «INTERCHEM SLC», Odesa

² Bogatsky Physico-chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Odesa

LUMINESCENT DETERMINATION OF RESIDUES OF TRAZODON HYDROCHLORIDE AND MELATONIN AFTER CLEANING PHARMACEUTICAL EQUIPMENT

Key words: luminescence, trazodone hydrochloride, melatonin, cleaning of pharmaceutical equipment
A B S T R A C T

A prerequisite for ensuring the quality of medicines is their production in accordance with the rules of GMP (Good Manufacturing Practice for Medicinal Products), one of the most important requirements of which is equipment cleaning. In many cases, the same equipment is used in the production of various preparations. Therefore, to prevent contamination of each of the following drugs, the previous one, it is very important to carry out an effective equipment cleaning procedure with a mandatory assessment of its purity.

The purpose of this study was to develop simple, express, selective methods for luminescent determination of residual quantities of APIs of trazodone hydrochloride (TG) and melatonin (MT) in washes to control the completeness of their removal when cleaning process equipment.

The excitation and luminescence spectra were recorded using a Cary Eclipse “Varian” spectrofluorimeter (Australia) with a xenon lamp 150 W. Electronic absorption spectra were recorded on a UV-2401 PC spectrophotometer «Shimadzu» (Japan).

The electronic absorption spectra of TG and MT have absorption bands in the UV spectral region. It was established experimentally that the excitation spectra of TG and MT are similar to their absorption spectra ($\lambda_{\text{ex}} = 318$ нм (TG) and $\lambda_{\text{em}} = 274$ нм (MT)). The effect on the luminescence intensity of TG and MT of methanol, ethanol, acetonitrile, dimethylformamide, dimethylsulfoxide, propanol (50 v/v) was studied. It is established that the maximum luminescence is observed in water.

The methods were validated according to the following parameters: specificity, linearity, accuracy, limit of quantitation. The degree of extraction of trazodone hydrochloride and melatonin from applicators and surfaces of pharmaceutical equipment is more than 90%. The developed methods can be recommended for determining the residual amounts of trazodone hydrochloride and melatonin while monitoring the quality of the cleaning of pharmaceutical equipment.

*Електронна адреса для листування з авторами: yegorova@interchem.com.ua
(Єгорова А. В.)*