

4. Bock, R., Jackson, L., A. de Vos, Jorgensen, W. Babesiosis of cattle. (2004). *Parasitology*, 129, 247-269.
5. Lec', V.V., Prus, M.P., Litvinenko, O.P., Kiivs'ka, G.V., Mezhen's'ka, N.A. (2014). *Diagnostika ta zahodi borot'bi za babeziozu velikoi rogatoi hudobi: metod. rekomendacii* [Diagnosis and control measures for babesiosis in cattle]. *Guidelines 2014*. Kijv: DNDILDVSE [in Ukrainian].
6. Zablockij, V.T. (2007). Bor'ba i profilaktika pri kroveparazitarnyh boleznyah sel'skohozjajstvennyh zhivotnyh [Control and prevention in the blood parasite diseases of farm animals]. *Veterinarija sel'skohozjajstvennyh zhivotnyh – Veterinary farm animals*, 7, 8-13 [in Russian].
7. Emchuk, E.M. (1960). *Fauna Ukraini. Iksodovi klishhi. Zovnishnja i vnutrishnja budova, ekologija, sistematika, poshirennja ta shkidlivist' iksodovih klishhiv* [Fauna of Ukraine. Ixodid ticks. External and internal structure, ecology, systematics, distribution and harmfulness of Ixodes ticks]. (Vols. 1-40). Kijv: Vidavnictvo AN URSR [in Ukrainian].
8. Filipova, N.A. (1997). *Iksodovye kleshhi podsemejstva Amblyomminae* [Ticks subfamily Amblyomminae]. (Vols. 1-4) Moskva: Nauka [in Russian].

УДК 619:614.31:637:615.33

ЛНІЙЧУК Н.В., e-mail: galkanat@ukr.net

Державний науково-дослідний інститут з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи

ОЦІНЮВАННЯ ПРИДАТНОСТІ МЕТОДУ ВИЗНАЧЕННЯ АМОКСИЦИЛІНУ В ПРОДУКТАХ ТВАРИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Проведено оцінювання придатності методики визначення залишкової кількості амоксициліну в продуктах тваринного походження методом високоефективної рідинної хроматографії з використанням мас-спектрометричного детектора (РХ/МС/МС). Визначено параметри хроматографування, детектування та валідаційні характеристики. Проведено порівняння адаптованої методики з методиками європейських країн Данія і Португалія та Сполучених Штатів Америки. Проведено порівняння загального принципу визначення залишкової кількості амоксициліну, параметрів МС/МС детектування та основних характеристик оцінювання придатності методу.

Ключові слова: амоксицилін, пеніциліни, антибіотики, метод рідинної хроматографії з використанням мас-спектрометричного детектора, оцінювання придатності методу.

Вступ. Антибіотики протягом останнього десятиліття продовжують відігравати важливу роль у ветеринарній медицині. Завдяки широкому спектру дії та економічним перевагам вони досить часто застосовуються як кормові добавки.

Амоксицилін – бета-лактамний антибіотик, який належить до групи пеніцилінів і має широкий спектр дії проти грам-негативних і грам-позитивних бактерій, має високу абсорбційну здатність. Він інгібує транспептидазу, порушує синтез пептидоглікану (компонент клітинної стінки бактерій) в період ділення і росту, викликає лізис бактерій [1, 2].

Незважаючи на низьку токсичність, навіть залишкові кількості амоксициліну в їжі можуть бути небезпечними і здатними викликати резистентність до патогенних мікроорганізмів, алергічні реакції. Тому бета-лактамі антибіотики є потенційним ризиком для здоров'я [1].

Амоксицилін широко використовується в гуманній і ветеринарній медицині для лікування і профілактики респіраторних, шлунково-кишкових, сечовивідних і шкірних бактеріальних інфекцій. Досить часто використовується як добавка до кормів для тварин, включаючи корми для котів, собак, голубів, коней, курей-бройлерів, кіз, овець, великої рогатої худоби. В якості лікувального препарату для собак і котів він використовується переважно при респіраторних захворюваннях та інфекціях сечовивідних шляхів. У птахівництві – при аліментарних, урогенітальних і респіраторних захворюваннях, а у свинарстві – переважно при респіраторних захворюваннях [3]. Амоксицилін має два головних метаболіти – amoxicillois acid та amoxicillin piperazine-2,5-dione. Вони мають однакову антибактеріальну активність, але перший має вищі алергенні властивості [4].

Для визначення залишкової кількості амоксициліну використовуються різні методи. Мікробіологічний метод використовується для скринінгу, але він є менш чутливим і досить специфічним, оскільки не може відрізнити амоксицилін від інших бета-лактамічних антибіотиків.

Багато біоаналітичних методів із визначення амоксициліну проводиться за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з флуоресцентним детектором. Більш чутливим і селективним є метод, що базується на рідинній хроматографії з використанням мас-спектрометричного детектора (РХ/МС/МС) [1, 2].

В Україні контроль за вмістом амоксициліну в продуктах тваринного походження обумовлює «План моніторингу залишків ветеринарних препаратів та інших забруднювачів у живих та необроблених харчових продуктах тваринного походження», що виконується відповідно до Директиви 96/23/ЕС від 29 квітня 1996 року.

В країнах Європейського Союзу допустимий вміст залишкових кількостей амоксициліну в продуктах тваринного походження регламентовано максимально допустимими рівнями (МДР). Згідно регулювання ЄС 37/2010, що визначає порядок встановлення МДР для залишкових кількостей ветеринарних препаратів, рівень залишків амоксициліну становить у молоці 4 мкг/кг, у м'язах тварин, жирі, печінці, нирках – 50 мкг/кг, в яйцях – не регламентовано [5].

Ці рівні у продуктах тваринного походження встановлюють відповідно вимоги до чутливості методів, і відповідно до них проводиться оцінювання придатності методу.

Метою роботи була оцінка придатності методики з визначення амоксициліну в продуктах тваринного походження методом РХ/МС/МС, порівняння адаптованої методики з іншими методиками та порівняння їх валідаційних даних.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводили на базі науково-дослідного хіміко-токсикологічного відділу Державного науково-дослідного інституту з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи (ДНДІЛДВСЕ).

Матеріалом для дослідження слугували продукти тваринного походження – м'язи тіла тварин, а саме птиці та свині. Для визначення амоксициліну використовували методичні вказівки «Визначення антибіотиків у продукції тваринного походження за допомогою рідинного хроматомас-спектрометра», методики європейських країн і США, рідинний хроматограф з мас-спектрометричним детектором Waters, сертифікований стандарт – амоксициліна тригідрат (Amoxicillin trihydrate) Vetranal™, Fluka, Germany. Оцінювання придатності методу проводили відповідно до Рішення Європейської Комісії 2002/657/ЄС від 12 серпня 2002 року, яке забезпечує виконання Директиви Ради 96/23/ЄС, що стосується ефективності аналітичних методів та інтерпретації результатів.

Результати дослідження та їх обговорення. Загальний принцип визначення амоксициліну полягає у його екстракції, подальшому очищенні зразка, ідентифікації і кількісному визначенні. Вивчаючи методики європейських країн і США, було відмічено, що екстракцію проводять за допомогою ортофосфорної кислоти, ацетонітрилу, фосфатного буферу, трихлороцтової кислоти; очищення проводять за допомогою твердофазної екстракції, використовуючи твердофазні колонки Oasis HLB, Analchem PLEXUS, Strata -X; ідентифікацію і кількісне визначення проводять методом РХ/МС/МС на приладі за часом утримання, наявністю відповідних іонів та співвідношенням їх інтенсивності. При цьому використовують такі прилади, як Waters Acquity UPLC, Waters Alliance, Thermo Scientific TSQ, Sciex API 3000, Agilent 1100, Agilent 1200 SL [4, 6].

Принцип адаптовані нами методики полягає в екстракції залишкової кількості амоксициліну трихлороцтовою кислотою, подальшому очищенні за допомогою твердофазної екстракції та ідентифікації, а також кількісному визначенні методом РХ/МС/МС на приладі Waters Acquity UPLC [7]. Ідентифікацію проводили за часом утримання, наявністю відповідних іонів та співвідношенням їхньої інтенсивності. При адаптації методики на приладі проводили його налаштування до амоксициліну (тюнінг) шляхом введення стандартного розчину високої концентрації на детектор. При цьому визначали материнський іон, напругу на конусі, дочірні іони та напругу на капілярі (табл. 1).

Як бачимо, при специфічному налаштуванні різних приладів до визначення амоксициліну отримали дочірні іони майже однакові, але при цьому була різна напруга на конусі та на капілярі. Отже, для успішного визначення амоксициліну, як і будь-якої іншої речовини, методом РХ/МС/МС важливо чітко встановити параметри для МС/МС детектування.

Таблиця 1

Параметри амоксициліну для МС/МС детектування

Наукова установа, країна, назва приладу	Материнський іон	Напруга на конусі	Дочірні іони	Напруга на капілярі
Національна ветеринарна лабораторія, Португалія Agilent 1100	366	15	114 349	29 30
Agilent technologies, США Agilent1200 SL	366	110	114 208	15 5
ДНДІЛДВСЕ, Україна Waters Acquity UPLC	366	20	114 208	28 15
Національна ветеринарна лабораторія, Данія Waters Alliance	366,2	80	114 208	20 14

Оцінювання придатності методу проводили відповідно до Рішення Європейської Комісії 2002/657/ЄС від 12 серпня 2002 року, яке забезпечує виконання Директиви Ради 96/23/ЄС, що стосується ефективності аналітичних методів та інтерпретації результатів [8].

Під час проведення досліджень було проаналізовано по 6 аліквот чистого матеріалу, який збагатили на рівні 25 мкг/кг, 50 мкг/кг, 75 мкг/кг. Ці концентрації відповідають 0,5 максимально-допустимого рівня (МДР), 1МДР, 1,5 МДР (чи 2 МДР) відповідно до Рішення Європейської Комісії 2002/657/ЄС щодо ефективності аналітичних методів та інтерпретації результатів. Розрахунки проводили відповідно до ГОСТ Р ИСО 5725-2-2002 [9, 10].

Під час проведення оцінювання придатності методу було визначено такі валідаційні параметри: середнє значення, відсоток повернення, LOD, LOQ, лінійність, коефіцієнт варіації повторюваності і внутрішньолaboratorної відтворюваності, ССа, ССβ (табл. 2)

Відповідно до табл. 2, основні параметри оцінювання придатності методу знаходились в допустимих межах. Коефіцієнт варіації повторюваності та внутрішньолaboratorної відтворюваності відповідно до рівняння Хорвіца є менше 25,1, що відповідає вимогам і дає можливість використовувати цю методику для проведення дослідження.

Одним із найважливіших показників оцінювання придатності методу є ССа та ССβ. ССа є важливим показником для оцінювання придатності підтверджуючих методів, а ССβ – для скринінгових.

ССа – межа рішення, вище якої можна прийти до висновку з імовірністю помилки α , що зразок є невідповідним.

Таблиця 2

Основні результати оцінювання придатності методу при дослідженні залишкової кількості амоксициліну в м'язах тварин

Параметри валідації	Матриця					
	Курятина			Свинина		
Валідаційні рівні	25 мкг/кг	50 мкг/кг	75 мкг/кг	25 мкг/кг	50 мкг/кг	75 мкг/кг
Середнє значення, Хсер.	21,8	49,3	75,2	22,5	51,1	73,3
Відсоток повернення, %	87,3	98,7	100,2	90,0	97,8	97,7
Коефіцієнт варіації повторюваності, (Sr), CV%	7,6			7,6		
Коефіцієнт варіації внутрішньолaboratorної відтворюваності, (SR), CV%	9,4			9,4		
LOD	17,52			17,52		
LOQ	35,04			35,04		
СС α	57,4			57,4		
СС β	64,9			64,9		

СС β – це найменший вміст досліджуваної речовини, який можна виявити, ідентифікувати або визначити кількісно у пробі з імовірністю похибки β [9].

Саме тому ці показники були порівняні для різних методик і відображені в табл. 3.

Таблиця 3

Порівняння основних параметрів оцінювання придатності методу при дослідженні залишкової кількості амоксициліну в м'язах тварин

Параметри валідації	Наукова установа, країна, назва приладу		
	ДНДІЛДВСЕ, Україна, Waters Acquity UPLC	Національна ветеринарна лабораторія, Португалія, Agilent 1100	Національна ветеринарна лабораторія, Данія, Waters Alliance
СС α	57,4	56,1	60
СС β	64,9	66,7	60

Порівнявши валідаційні дані, нами встановлено відсутність розбіжностей та вихід за межі нормативних показників.

Висновки та перспективи подальших досліджень:

Проведено оцінювання придатності методу, при цьому встановлено параметри МС/МС детектування та визначено валідаційні характеристики.

Адаптована методика з визначення амоксициліну є чутливою і за своїми параметрами та валідаційними даними не поступається іншим методикам.

На основі експериментальних даних встановлено, що методика визначення залишкової кількості амоксициліну методом РХ/МС/МС є придатною для дослідження продуктів тваринного походження і може успішно використовуватися лабораторіями ветеринарної медицини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

9. Liquid chromatographic determination of amoxicillin residues in grouper muscle following oral administration of the veterinary drug / Jiann-Hsiung Wang [et al.]. Graduate Institute of Veterinary Medicine, Taiwan Vet. – 2009. – P. 21–28.
10. Determination of amoxicillin in human plasma by LC-MS-MS and its application to a bioequivalence study [Електронний ресурс] / Satish G Pingale [et al.]. Analytical Chemistry Research Laboratory, Mithibai College, Vile Parle, Mumbai, India; Military Institutes of University Educatio, Hellenic Naval Academy, Greece. – 2012. – Vol. 9, issue 1. – Режим доступу: <http://www.wseas.org/multimedia/journals/biology/2012/52-319.pdf>
11. Fernando Ramos. Amoxicillin [Електронний ресурс] / Fernando Ramos G, Joe Boison, Lynn G. Friendlander. – Режим доступу: <ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/12-2012-amoxicillin.pdf>.
12. Freitas A. Development and validation of an analytical methodology for the detection and quantification of amoxicillin in meat, by LC-MS/MS [Електронний ресурс] / A. Freitas, J. Barbosa, M. Amelia Santos – Laboratorio Nacional de Investigacao Veterinaria, Instituto Superior Tecnico, Portugal. – Режим доступу: <https://fenix.tecnico.ulisboa.pt/downloadFile/395137882074/artigo.pdf>
13. Commission Regulation (EU) № 37/2010 // Official journal of the European Commission. – 2010. – L 15. – 72 p.
14. Determination, confirmation and quantification of trace β -lactam antibiotics in by LC/MS /MS: [Електронний ресурс] Agilent technologies, 2009. – Режим доступу: <http://www.chem.agilent.com/Library/applications/5990-3722EN.pdf>.
15. Визначення антибіотиків у продукції тваринного походження за допомогою рідинного хроматомас-спектрометра: метод. вказівки / [Ю. М. Новожицька, О. В. Іванова, О. М. Ступак та ін.]. – К., ДНДІЛДВСЕ, 2014. – 12 с.
16. Commission Decision 2002/657/EC of 12 August Implementing Council Directive 96/23/EC Concerning the Performance of Analytical Methods and the Interpretation of Result, European Comission, Brussels.
17. Методичні рекомендації з валідації скринінгових та підтверджуючих методів визначення залишкових кількостей ветеринарних препаратів методом газової та рідинної хроматографії / [Ю.М. Новожицька, О.В. Іванова, О.В. Бондарець та ін.]. – К., ДНДІЛДВСЕ, 2013. – 33 с.
18. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 2. Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений: ГОСТ Р ИСО 5752-2-2002. – [Введен в действие от 2002-11-01]. – М.: ИПК Издательство стандартов, 2002. – 31с. – (Государственный стандарт Российской Федерации).

ОЦЕНКА ПРИГОДНОСТИ МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ АМОКСИЦИЛЛИНА В ПРОДУКТАХ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ / Линийчук Н.В.

Проведена оцінка придатності методики визначення залишкового кількості амоксициліну в продуктах тваринного походження методом високоефективної рідинної хроматографії з використанням мас-спектрометричного детектора (ЖХ/МС/МС). Визначено параметри хроматографування, детектування та валідаційні характеристики. Проведено порівняння адаптованої методики з методиками європейських країн Данія та Португалія та Сполучених Штатів Америки.

Проведено сравнение общего принципа определения остаточного количества амоксициллина, параметров МС/МС детектирования и основных характеристик оценки пригодности метода.

Ключевые слова: амоксициллин, пенициллины, антибиотики, метод жидкостной хроматографии с использованием мас-спектрометрического детектора, оценка пригодности метода.

VALIDATION OF AMOXICILLIN DETERMINATION IN PRODUCTS OF ANIMAL ORIGIN / Liniichuk N.V.

Introduction. Amoxicillin is antibiotic from the group of semi-synthetic penicillins, has wide spectrum of action, effective against gram-positive and gram-negative bacteria.

Its residues in animal products are toxic and can cause resistance to pathogens and cause allergic reactions. Therefore β -lactam antibiotics are of potential risk to health.

Amoxicillin is widely used as a humane and veterinary medicine for the treatment and prevention of respiratory, gastrointestinal, urinary and skin bacterial infections.

Various methods are used for determination of the residues of amoxicillin. Many bioanalytical methods for the determination of amoxicillin in body fluids based on high performance liquid chromatography (HPLC) with fluorescence detector. The more sensitive and selective method is based on liquid chromatography using mass-spectrometric detection (LC/MS/MS).

In the European Union permissible content of residual amounts of amoxicillin in animal products regulated maximum acceptable levels (MRL). Under EU Regulation 37/2010, which defines the procedure for establishing MRL for residues of veterinary drugs, levels of residues of amoxicillin in milk is 4 mg/kg, animal muscles, fat, liver, kidney – 50 mg/kg in eggs – not regulated.

The levels in animal products respectively set requirements for sensitivity methods, and according to them assesses the suitability of the method.

The goal of our work was validation of method to determine amoxicillin in products of the animal origin by LC/MS/MS, comparison with other techniques adapted method of validation and comparison of options

Materials and methods of researches. The study was conducted at the Research Chemical and Toxicological Department of the State Scientific and Research Institute of Laboratory Diagnostics and Veterinary and Sanitary Expertise (SRILDVSE). To determine the amoxicillin we used guidelines on "Determination of antibiotics in animal products using liquid chromatography mass spectrometer", methods of European countries and the USA were used as well. Products of the animal origin the muscles of poultry and pig were used for the study. Determination of amoxicillin by liquid chromatography was conducted using mass spectrometric detection (LC/MS/MS); certified standard – amoxicillin trihydrate (Amoxicillin trihydrate) Vetranal TM, Fluka, Germany.

Validation was performed according the European Commission Decision 2002/657/EC of 12 August 2002

Results and discussions. The general principle of amoxicillin detection based on its extraction, purification of the sample, identification and quantitation. Studying the techniques of other countries it was observed that the extraction is performed using phosphoric acid, acetonitrile, phosphate buffer, trichloroacetic acid; purification is performed by solid-phase extraction using solid-phase column Oasis HLB, Analchem, PLEXUS, Strata -X; identification and quantitative determination are performed by LC/MS/MS device by the time of retention, the presence of the ions and the ratio of their intensity. For this reason such instruments as: Waters Acquity UPLC, Thermo Scientific TSQ, Sciex API 3000, Sciex API 2000, Agilent 6410 A are used.

The principle of our method is adapted to the extraction residues of amoxicillin trichloroacetic acid, its further purification using solid-phase extraction and identification and quantitative determination by LC/MS/MS using Waters Acquity UPLC. The identification was

performed by retention time, the presence of the ions and the ratio of their intensity. Adapting technique performed on the device it was set to amoxicillin detection (tuning) by introducing a standard solution of high concentration at the detector. However the precursor ion voltage on the cone, product ions, collision energy on the capillary were determined.

Validation was performed according the European Commission Decision 2002/657/EC of 12 August 2002, which provides implementation of Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results.

During the validation of the method such main parameters as the mean value, recovery, the coefficient of variation of repeatability and intra-laboratory reproducibility, $CC\alpha$, $CC\beta$ were defined.

The main parameters of the validation were within in the acceptable range. The coefficient of variation of repeatability and intra-laboratory reproducibility according to the Horvitz equation is less than 25.1, it is meet requirements and make it possible to use this method for the determination.

One of the most important indicators for assessing the suitability of the method are $CC\alpha$ and $CC\beta$. $CC\alpha$ is important parameter for validation of confirmation methods and $CC\beta$ - for screening.

Conclusions and prospects for further research:

The method was validated, MS/MS detection and validation parameters were set.

Basing on revealed data our adapted method for amoxicillin determination is sensitive and does not inferior to other methods.

This method is suitable for the determination sanitary inspection of the products of animal origin and can be successfully used in Veterinary Laboratories.

REFERENCES

1. Jiann-Hsiung, Wang, Mau-Rong, Chao, Ming-Huang, Chang, Tzong-Fu, Kuo (2009). Liquid chromatographic determination of amoxicillin residues in grouper muscle following oral administration of the veterinary drug. Graduate Institute of Veterinary Medicine. *Taiwan Vet*, 1, 21-28.
2. Satish, G Pingale, Madhukara, Badgugar, Kiran V., Mangaonkar, Nikos E., Mastorakis (2012). Determination of amoxicillin in human plasma by LC-MS-MS and its application to a bioequivalence study. Analytical Chemistry Research Laboratory, Mithibai College, Vile Parle, Mumbai, India; Military Institutes of University Educatio, Hellenic Naval Academy, Greece, 9, 1. Retrieved from <http://www.wseas.org/multimedia/journals/biology/2012/52-319.pdf>.
3. Fernando Ramos G, Joe Boison, Lynn G. Friendlander. Amoxicillin. Retrieved from <ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/12-2012-amoxicillin.pdf>.
4. Freitas A., Barbosa J., Amelia Santos M. Development and validation of an analytical methodology for the detection and quantification of amoxicillin in meat, by LC-MS/MS – Laboratorio Nacional de Investigacao Veterinaria, Instituto Superior Tecnico. Retrieved from: <https://fenix.tecnico.ulisboa.pt/downloadFile/395137882074/artigo.pdf>.
5. Commission Regulation (EU) № 37/2010.(2010). *Official journal of the European Commission*, 15, 72.
6. Determination, confirmation and quantification of trace β -lactam antibiotics in by LC/MS/MS. (2009). Agilent technologies. Retrieved from: <http://www.chem.agilent.com/Library/applications/5990-3722EN.pdf>.
7. Novozhytska, Yu.M., Ivanova, O.V., Stupak, O.M., Vasiluk, V.V., Liniichuk, N.V., Korostinska, N.V. (2014). Metodichni rekomendatsii vyznachennya antybiotykyv u produktsiyi tvarynnoho pokhodzhennya za dopomohoyu ridynnoho khromatomas-spektrometra [The manual for determination of antibiotics in animal products using liquid hromatomas spectrometer] [in Ukrainian].
8. Commission Decision 2002/657/EC of 12 August Implementing Council Directive 96/23/EC Concerning the Performance of Analytical Methods and the Interpretation of Result, European Comission. (2002).

9. Novozhytska Yu.M., Ivanova O.V., Bondarets O.V. (2013). Metodichni rekomendatsiyi z validatsiyi skryninhovykh ta pidtverdzhuyuchykh metodiv vyznachennya zalyshkovykh kilkostey veterynarnykh preparativ metodom hazovoyi ta ridynnoyi [The methodical pointing for the validation of screening and confirmatory methods for determination residues of veterinary drugs by gas and liquid chromatography] [in Ukrainian].

10. Tochnost (pravilnost i precizionost) metodov i rezultatov izmerenia. Chast 2. Osnovnoi metod opredeleniia povtoriaemosti i vosproizvodimosti standartnogo metoda izmereniia [Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 2: Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method] (2002). HOST R ISO 5752-2-2002 from 01 November 2002. Moskow: Izdatelstvo standartov [in Russian].

УДК 577.3:621.384.8:547.495.9

ЛИСИЦЯ А.В., канд. биол. наук, доц., e-mail: lysytsya@ukr.net

Дослідна станція епізоотології Інституту ветеринарної медицини НААН

ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СУМІСНОСТІ ПГМГ З БІОЛОГІЧНО АКТИВНИМИ РЕЧОВИНАМИ МЕТОДОМ МАС- СПЕКТРОМЕТРІЇ

За допомогою методу мас-спектрометрії (МС) досліджено композиції полігексаметиленгуанідину (ПГМГ) з такими біологічно активними речовинами, як антибіотик тілозин і препарат протипаразитарної дії івермектин. Визначено фармацевтичну сумісність цих сполук. Також проаналізовано фарсумісність та доцільність комбінування в одному комплексному препараті антихолінергетичного засобу аміридину гідрохлориду з вітаміном піридоксином і ПГМГ. Показано, що метод МС досить ефективний при визначенні фармацевтичної сумісності інгредієнтів в біотехнології, при розробці та випробуваннях нових лікувально-профілактичних препаратів для ветеринарної медицини.

Ключові слова: полігексаметиленгуанідин, мас-спектрометрія, фармацевтична сумісність, лікувально-профілактичні препарати.

Вступ. Одним з актуальних питань сучасної ветеринарної медицини є розробка нових ефективних лікувально-профілактичних препаратів. Частіше за все їх склад багатокомпонентний і містить декілька інгредієнтів. Солі полігексаметиленгуанідину (ПГМГ) зазвичай застосовують в складі різноманітних дезінфектантів і антисептиків. Вони малотоксичні, екологічно безпечні і мають бактерицидну, віруліцидну і фунгіцидну дію [1]. Разом з тим, при розробці нових препаратів не виключене поєднання ПГМГ з іншими біологічно активними речовинами (БАР). В цьому випадку слід враховувати можливість фармацевтичної несумісності інгредієнтів. Далеко не завжди її можна визначити за явними ознаками хімічних взаємодій (випадіння осаду, зміна кольору, газовиділення, помутніння тощо). Тому одним з найефективніших методів визначення стану молекул окремих речовин в сумішах є метод мас-спектрометрії (МС) [2]. Завдяки МС можна не лише чітко ідентифікувати всі складові багатокомпонентних або комплексних препаратів, а