



УДК 615.074

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЛАТИФИЛЛИНА ГИДРОТАРТРАТА И СОПУТСТВУЮЩИХ ПРИМЕСЕЙ В 0,2% РАСТВОРЕ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ**QUANTIFICATION PLATIFILLINA TARTRATE AND ACCOMPANYING IMPURITIES 0.2% SOLUTION FOR INJECTIONS HPLC****А.А. Зинченко¹, А.В. Колесник², О.О. Новиков³, Е.Т. Жилиякова³, Д.И. Писарев³
A.A. Zinchenko¹, A.V. Kolesnik², O.O. Novikov³, E.T. Zhilyakova³, D.I. Pisarev³**

¹ Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств
Украина, 61085, г. Харьков, ул. Астрономическая, 33

² Харьковский политехнический институт
Украина, 61002, г. Харьков, ул. Фрунзе, 2

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

¹ Ukrainian Scientific Center pharmacopoeial drug quality

Ukraine, 61085, Kharkov, Astronomy St., 33

² Kharkov Polytechnic Institute

Ukraine, 61002, Kharkov, Frunze St., 2

³ Belgorod National Research University

Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85

E-mail: Zinchenko@phukr.kharkov.ua

Аннотация. В статье изложены результаты разработки методики количественного определения платифиллина гидротартрата и сопутствующих примесей в лекарственном препарате «Платифиллин 0,2% раствор для инъекций» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Приведена подробная методика и результаты исследования ее валидационных характеристик. В отличие от методик, используемых в настоящее время, разработанная методика позволяет сократить время анализа и определять не только сенецифиллин, но и другие примеси платифиллина. Разработанная методика количественного определения платифиллина гидротартрата и его сопутствующих примесей в 0,2% растворе для инъекций методом ВЭЖХ соответствует фармакопейным требованиям по характеристикам селективность, правильность, сходимость (прецизионность) и линейность как в случае количественного определения платифиллина гидротартрата так и при определении сопутствующих примесей.

Resumé. The article presents the results of the development of methods of quantitative determination platifilline tartrats and related impurities in the drug "Platifillin 0.2% solution for injections" by high-performance liquid chromatography. Shows the detailed methodology and findings of its performance validation. In contrast to the methods currently in use, the developed method reduces analysis time and to determine not only senecifilline, but also other impurities platifilline. The technique developed quantification platifilline tartrats and accompanying impurities 0.2% solution for injections by HPLC corresponds pharmacopoeial requirements selectivity characteristics is correct, the convergence (precision) and linearity as in the case of quantitative determination platifilline tartrats and the determination of related impurities.

Ключевые слова: платифиллина гидротартрат, сенецифиллин, высокоэффективная жидкостная хроматография, валидационные характеристики, сопутствующие примеси.

Keywords: platifilliny tartrats, senecifilline, high performance liquid chromatography, validation characteristics, related impurities.

Введение

Платифиллин (рис. 1) в виде гидротартрата используют в медицинской практике в качестве холинолитического, спазмолитического, мидриатического средства. Платифиллина гидротартрат применяют в виде инъекционных растворов, глазных капель, таблеток или порошков [Машковский, 2006]. Субстанцию платифиллина тартрата получают из Крестовника широколистного (*Senecio platyphyllus*) или Крестовника ромболистного (*Senecio rhombifolius*). В Российской Феде-

рации и на Украине, в основном, используют субстанцию производства АО «Батумский ХФЗ» или АО «Батфарма», Грузия.

Набор показателей качества в действующих нормативных документах на субстанцию Платифиллина гидротартрата практически полностью повторяют набор показателей монографии ГФ Х изд. и отличается от него методикой определения сопутствующей примеси платифиллина – сенецифиллина, который определяют методом тонкослойной хроматографии. Подобная методика определения примесей используется и при контроле готовых лекарственных форм. Подробное описание этой методики, с указанием ее некоторых недостатков, главным из которых является необходимость нанесения большого объема (по 100 мкл) водных растворов на хроматографическую пластинку, приведено в работе [Колесник, 2015]. Модифицированная методика определения сенецифиллина, выполняемая на пластинках с обращено-фазовым сорбентом, отчасти лишенная недостатков методик приведенных в утвержденных нормативных документах, описана в работе [Kolesnik et al., 2015].

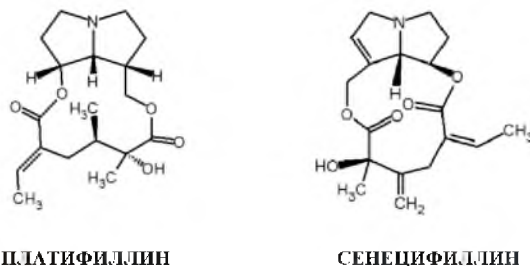


Рис. 1. Структурные формулы платифиллина и сенецифиллина
Fig. 1. The structural formulas platifilline and senetsifilline

Количественное определение платифиллина гидротартрата в растворе для инъекций проводят спектрофотометрическим методом либо по собственному поглощению платифиллина гидротартрата при длине волны 220 нм, либо платифиллин предварительно экстрагируют из водного раствора в виде комплекса с тропеолином и измеряют оптическую плотность экстракта при длине волны 440 нм. Обе этих методики не отличаются селективностью, поскольку не учитывают наличие сопутствующих примесей платифиллина.

Цель

Целью данной работы являлось разработка аналитической методики позволяющей проводить определять количественное содержание и сопутствующие примеси платифиллина гидротартрата.

Наиболее приемлемым методом для одновременного определения действующего вещества и его примесей в готовых лекарственных формах является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Объекты и методы исследования

Разработку методики и проведение валидационных исследований проводили на жидкостном хроматографе модели LC-20 Prominence производства корпорации «Shimadzu», Япония в комплекте: насос LC-20AD, УФ-ВИД спектрометрический детектор SPD-20AV, автоматический инжектор SIL-20 A, термостат колонок CTO-20A. Стандартные образцы платифиллина гидротартрата и сенецифиллина взвешивали на аналитических весах модели AUW-220D, производства ф-мы «Shimadzu», с неопределенность результатов взвешивания 0.033 мг. В качестве стандартного образца платифиллина гидротартрата использовали фармакопейный стандартный образец Государственной фармакопеи Украины, серия 2, Сенецифиллин, стандарт для аналитических работ, каталожный № 73913-5MG, Lot ВСВР2495V, производства фирмы «Fluka». Валидационные исследования проводили с использованием хроматографической колонки «Spherisorb ® 5 µm CNRP», производство фирмы Waters, Ирландия.

Результаты и их обсуждение

В литературных источниках, за исключением примера хроматографирования платифиллина на микроколоночном хроматографе «Милихром» [База данных «БД-2003-500» ЗАО «Институт хроматографии «ЭкоНова»], отсутствуют данные о количественном определении и определении сопутствующих примесей платифиллина гидротартрата в готовых лекарственных средствах методом ВЭЖХ. Поэтому, в ходе предварительных экспериментов по выбору условий хроматографирования, основной задачей было обеспечить разделения пиков платифиллина, винной кислоты (тарtrat-иона) и сенецифиллина. Это требование относительно легко реализуется при использовании колонки заполненной сорбентом с привитыми октильными или октадецильными группами. Однако проведенные при изучении валидационных характеристик методики исследования показали, что пик платифиллина в выбранных условиях не являются оптически однородными, что свидетельствует о неполном разделении хроматографической зоны платифиллина и его примесей. В связи с чем, были подобраны иные условия хроматографирования на колонке заполненной сорбентом с привитыми нитрильными группами. В этих условиях все пики оптически однородны, что с высокой степенью достоверности свидетельствует о практически полном разделении хроматографических зон платифиллина, его сопутствующих примесей и винной кислоты. Хроматограмма раствора субстанции платифиллина гидротартрата представлена на рис. 2.

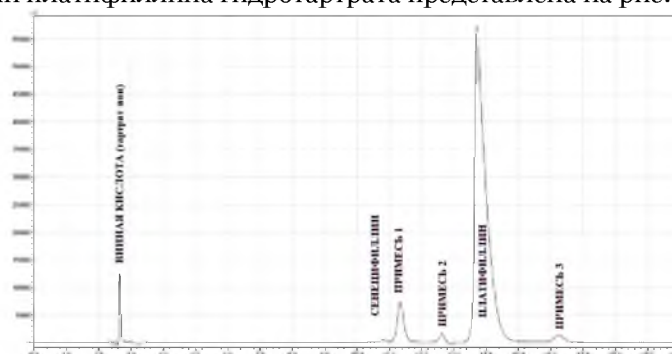


Рис. 2. Хроматограмма раствора субстанции платифиллина гидротартрата серии 010715 (0.4 мг/мл в воде)
Fig. 2. Chromatogram substance platifilline tartrate solution Series 010715 (0.4 mg /ml in water)

Как видно из представленной хроматограмме сенецифиллин, содержание которого нормируется действующими в настоящее время документами на уровне 1.0%, в исследуемом образце, при расчете методом внутренней нормализации, присутствует на уровне около 0.3%. При этом наблюдаются как минимум три дополнительных пика примесей суммарное содержание которых составляет около 10%. Эта величина значительно превышает предельно допустимое значение содержания не идентифицированных примесей в лекарственных препаратах (0.1%). Помимо пиков примесей 1, 2 и 3 на хроматограммах присутствует ряд пиков с временами удерживания от 2 до 8 минут.

Для подтверждения присутствия в субстанции платифиллина гидротартрата не контролируемых по утвержденным методикам примесей были исследованы имеющиеся архивные образцы препарата производства АО «Батумский ХФЗ» и АО «Батфарма» за период с 1997 по 2015 гг. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1
Table. 1

Результаты определения компонентного состава образцов субстанции платифиллина гидротартрата The results of the component composition platifilline gidrotartrats substance samples

№ серии	Содержание сенецифиллина (%)	Содержание примеси 1 (%)	Содержание примеси 2 (%)	Содержание примеси 3 (%)	Содержание платифиллина (%)
010297	0.79	9.92	1.96	2.31	85.04
151199	0.28	4.61	1.49	0.47	93.10
011111	0.32	5.11	1.27	1.67	91.61
111012	0.18	5.79	1.23	2.40	90.33
010114	0.33	8.16	1.47	2.68	87.20
011014	0.58	9.89	1.51	1.98	86.03
071015	0.29	6.48	1.24	1.79	90.15
ФСО серия 2	0.17	5.81	1.25	2.40	90.1

Как свидетельствуют представленные данные, не идентифицированные примеси в субстанции платифиллина гидротартрата в количестве 9.5–15% присутствовали во всех исследованных сериях произведенных, по крайней мере, в последние 17 лет. Из этих же данных следует, что используемая ныне методика определение сопутствующей примеси – сенцефиллина методом ТСХ не позволяет определять другие сопутствующие примеси.

Обращает внимание тот факт, что содержание платифиллина гидротартрата, установленное методом ВЭЖХ, в ФСО 2 серии составляет 90.31%, а аттестованное значение, установленное спектрофотометрическим методом равно 99.6%. Поэтому имеющийся в продаже ФСО платифиллина гидротартрата, без дополнительной аттестации для метода ВЭЖХ не может быть использован для количественного определения хроматографическим методом.

Естественно, что сопутствующие примеси в субстанции платифиллина гидротартрата присутствуют и в готовых лекарственных формах, поэтому реальное содержание самого платифиллина гидротартрата в препаратах оказывается меньше номинального. На рис. 3 приведена хроматограммы испытуемых растворов препарата «Платифиллина гидротартрат, раствор для инъекций 0.2%», серии 100515 и 30810, производства ООО «ФК «Здоровье», Украина. Из этих хроматограмм видно, что примесный состав готовой лекарственной формы повторяет примесный состав субстанции платифиллина гидротартрата показанный на рис. 2.

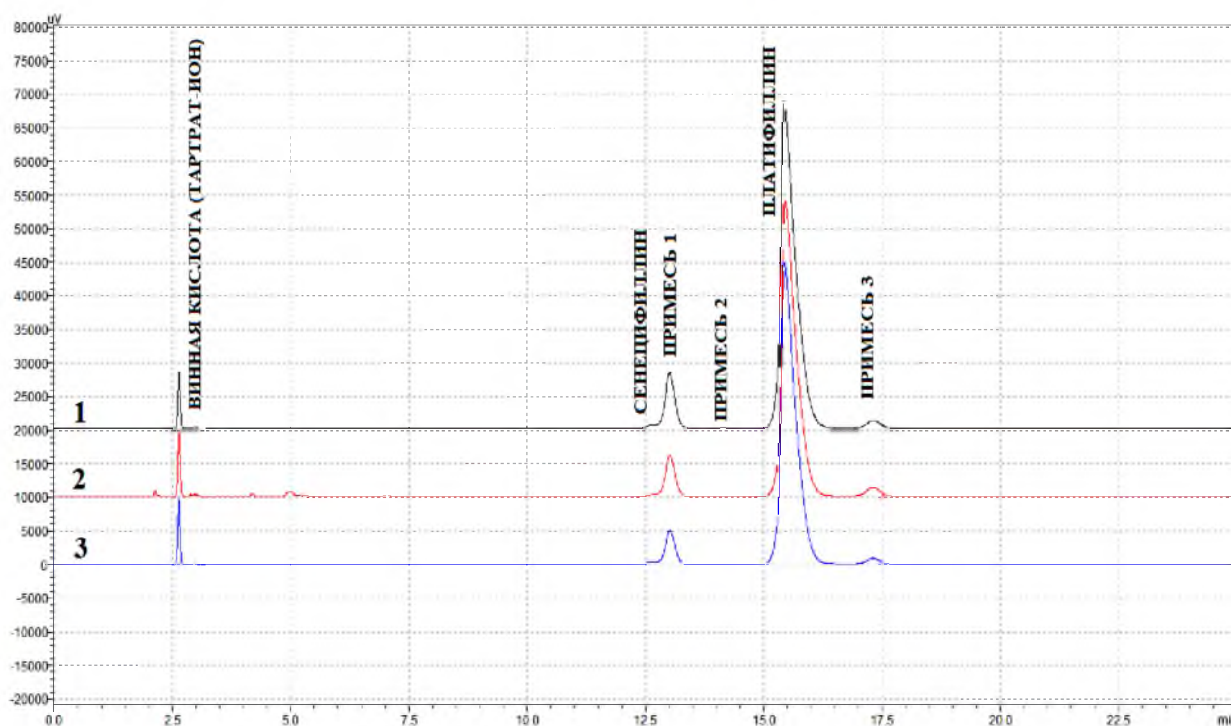


Рис. 3. Хроматограммы раствора фармакопейного стандартного образца платифиллина гидротартрата (1) и испытуемые растворы препарата «Платифиллина гидротартрат, раствор для инъекций 0.2 %» серии 100515 (2) и серии 30810 (3)

Fig. 3. Chromatograms pharmacopoeia standard sample solution platifilline tartrats (1) and the test drug solutions "Platifilline tartrats, solution for injection 0.2%" Series 100515 (2) and series 30810 (3)

Наличие значительного количества примесей как в субстанции платифиллина гидротартрата, так и в готовой лекарственной форме, закономерно ставит вопрос о необходимости либо пересмотреть существующие нормы содержания примесей, либо вносить изменения в технологию производства субстанции. Оба этих варианта требуют проведения дополнительных исследований связанных с идентификацией примесей и изменения нормативно-аналитической документации. Судя по УФ спектрам поглощения (рис. 4) полученных в максимумах пиков, сопутствующие примеси в субстанции платифиллина гидротартрата являются близкими по строению веществами, возможно N- окисями платифиллина и сенцефиллина.

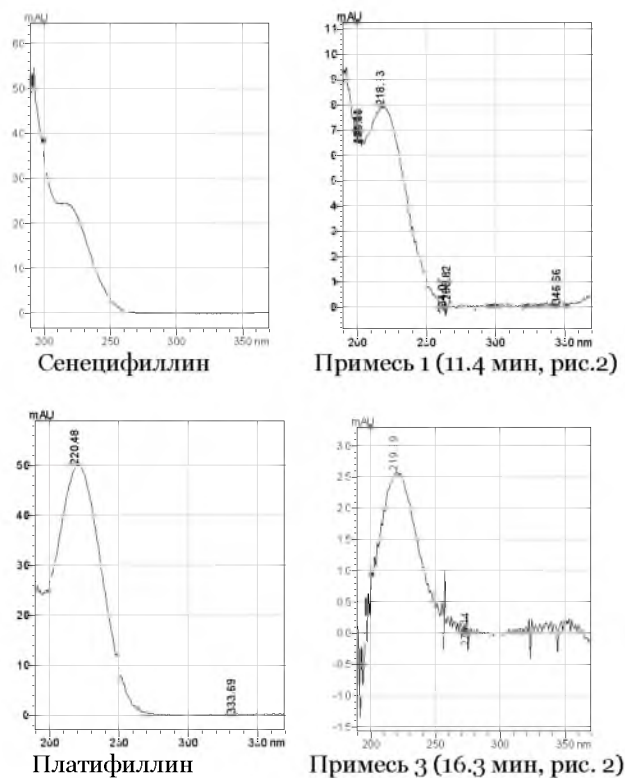


Рис. 4. УФ спектры поглощения платифиллина, сенецифиллина и примесей 1 и 3, полученные в максимумах пиков на хроматограмме представленной на рис. 2

Fig. 4. UV absorption spectra platifilline, senecifilline and impurities 1 and 3, resulting in the maxima of the peaks in the chromatogram shown in figure 2

Применение метода ВЭЖХ и выбранные условия хроматографирования позволили разработать методику количественного определения платифиллина гидротартрата и его сопутствующих примесей в препарате «Платифиллина гидротартрат, раствор для инъекций 0.2%».

Методика:

Приготовление испытуемого раствора. 5.0 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Приготовление раствора сравнения платифиллина гидротартрата А. Около 40 мг стандартного образца (СО) платифиллина гидротартрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл воды, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Приготовление раствора сравнения платифиллина гидротартрата Б. 1.0 раствора сравнения платифиллина гидротартрата А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Приготовление раствора для проверки пригодности хроматографической системы. 1 мг сенецифиллина и 15 мг кислоты винной помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 2.5 мл раствора сравнения платифиллина тартрата А, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

По 5 мкл испытуемого раствора препарата, растворов сравнения платифиллина тартрата А и Б и раствора для проверки пригодности хроматографической системы хроматографируют на жидкостном хроматографе с УФ спектрофотометрическим детектором, в следующих условиях:

- колонка, стальная размером 250 мм×4.0 мм, заполненная сорбентом “Spherisorb ® CNRP”, размер частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: вода – ацетонитрил – кислота фосфорная (920:79:1);
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- температура колонки +40°C;
- длина волны регистрации 218 нм.

Содержание платифиллина гидротартрата (X), в миллиграммах в 1 мл, рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{S_i \times m_{oi} \times 25 \times P}{S_{oi} \times 5 \times 100} = \frac{S_i \times m_{oi} \times P}{S_{oi} \times 20}$$

где S_i – среднее значение площадей пиков платифиллина, рассчитанное из хроматограм испытуемого раствора;

S_{oi} – среднее значение площадей пиков платифиллина, рассчитанное из хроматограм раствора сравнения платифиллина гидротартрата;

m_{oi} – масса навески СО платифиллина гидротартрата, в миллиграммах;

P – содержание основного вещества в СО платифиллина гидротартрата, в процентах.

Пригодность хроматографической системы оценивают по следующим критериям:

1. -эффективность хроматографической системы, которую рассчитывают по пикам платифиллина на хроматограммах испытуемого раствора и раствора сравнения А платифиллина гидротартрата – не менее 7500 теоретических тарелок;

2. -коэффициент разделения пиков сенецифиллина и платифиллина, рассчитанный по хроматограммам раствора для проверки пригодности хроматографической системы должен быть не менее 5;

3. -относительное стандартное отклонение площадей пиков платифиллина должно соответствовать требованиям ДФУ 2.2.46;

4. -соотношение сигнал – шум для пика платифиллина, рассчитанное из хроматограмм раствора сравнения Б должно быть не менее 300.

Нормирование содержание платифиллина гидротартрата в 1 мл препарата соответствует требованиям действующих нормативных документов – от 1.8 мг до 2.2 мг.

Содержание сопутствующих примесей можно рассчитать либо методом “внутренней нормализации”, либо по отношению площадей пиков примеси и пика платифиллина на хроматограммах раствора сравнения платифиллина гидротартрата «Б».

Валидация методики и обсуждение результатов.

Валидационные характеристики методики исследовали в двух вариантах. Как методику количественного определения платифиллина в лекарственном средстве и как методику определения сопутствующих примесей. Исследования проводили в соответствии с требованиями ДФУ 2 изд. [Державна фармакопея України. 2008] и руководства [Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств. 2007] по характеристикам селективность, правильность, сходимость (прецизионность), линейность и диапазон применения. Критерии приемлемости характеристик методики при количественном определении платифиллина гидротартрата рассчитывали для 10% (V=10%) допуска отклонения концентрации действующего вещества в препарате, а при определении сопутствующих примесей использовали нормы для методик определения предельного содержания примесей (V=16%)

Селективность методики подтверждается хроматограммами представленными на рис. 5.

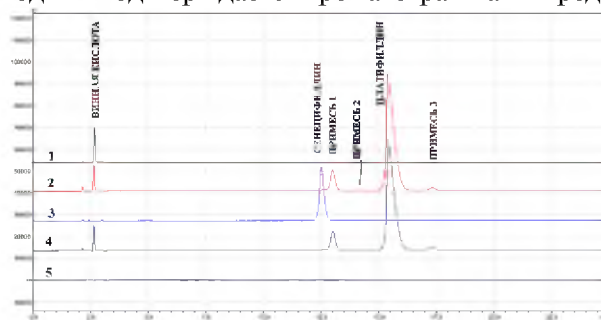


Рис. 5. Хроматограммы раствора винной кислоты (1), испытуемого раствора препарата (2), раствора сенецифиллина (3), раствора сравнения платифиллина гидротартрата (ФСО серия 2) (4) и растворителя (“пlacebo”) (5)

Fig. 5. Chromatograms of tartaric acid solution (1) preparation of test solution (2) senetsifilline solution (3), the reference solution platifilline tartrats (FSO series 2) (4) and the solvent ("placebo") (5)

Как видно из рис. 5, селективность методики подтверждается тем, что на хроматограмме растворителя («пlacebo» препарата) отсутствуют пики, совпадающие по времени удерживания с пиками находящимися на хроматограмме раствора сравнения платифиллина гидротартрата. На хроматограмме испытуемого раствора наблюдается практически полное разделение пиков сенецифиллина, винной кислоты пиков сопутствующих примесей и платифиллина. Времена удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора совпадают с временами удерживания основных пиков на хроматограмме раствора сравнения платифиллина гидротартрата.

Характеристики правильность, сходимость, линейность и диапазон применения исследовали на 9 модельных образцах препарата, охватывающих диапазон концентраций платифиллина гидротартрата от 80% до 120%, по отношению к номинальному значению с шагом 5%. Образцы готовили по следующей методике. Навески платифиллина гидротартрата массой от 160 мг до 240

мг помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 90 мл воды для инъекций, доводили объем раствора этим же растворителем до метки и перемешивали. Далее обработку образцов проводили в соответствии с методикой.

Результаты определения концентрации платифиллина гидротартрата в модельных образцах и их статистическая обработка приведены в табл. 2.

Таблица 2
Table. 2

Результаты количественного определения платифиллина гидротартрата в модельных образцах и их статистическая обработка
The results of the quantitative determination platifilline gidrotartrats in model samples and their statistical processing

№ Модельного образца	Введено в мг/г (Xi, факт.)	Найдено в мг/г (Yi, найд.)	Найдено в % к введенному Zi=100 × (Yi/Xi)
1	1.2788	1.2862	100.575
2	1.3620	1.3553	99.511
3	1.4456	1.4386	99.517
4	1.5268	1.5366	100.640
5	1.6020	1.5983	99.771
6	1.6812	1.6679	99.207
7	1.7620	1.7728	100.613
8	1.8400	1.8533	100.722
9	1.9248	1.9142	99.451
Среднее, Z _{ср} , % =			100.001
Относительное стандартное отклонение, RSD _z , % =			0.622
Относительный доверительный интервал Δ _z % = t (95 %, 9 - 2) × RSD _z = 1.895 × 0.622 =			1.175
Критическое значение для сходимости результатов Δ _{As} , % =			3.2
Систематическая ошибка δ % = Z _{ср} - 100 =			0.001
Критерий незначимости систематической ошибки:			
1) статистическая незначимость: δ < Δ _z : √9 = 1.1745; 3 = 0.3916% > 0.001%			Выполняется
Если не выполняется 1), то δ ≤ max δ:			Выполняется
2) практическая незначимость: δ % ≤ 0.32 × 3.2 = 1.024% > 0.001%			
Общий вывод о методике			Корректна

По результатам хроматографирования растворов модельных образцов препарата, рассчитаны коэффициенты линейной зависимости найденного количества платифиллина гидротартрата от введенного.

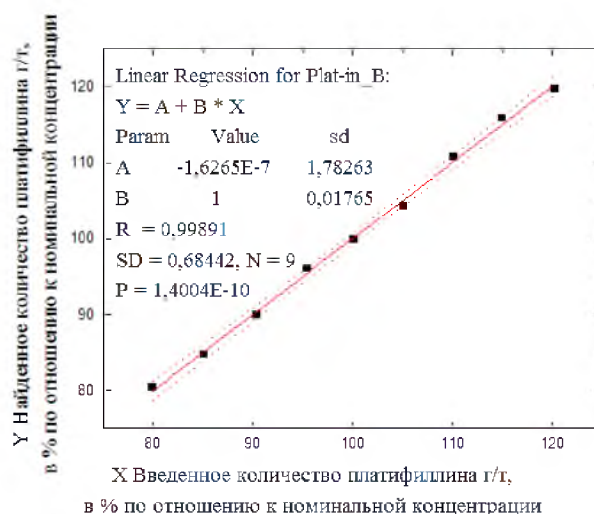


Рис. 7. График и коэффициенты линейной зависимости найденного количества платифиллина гидротартрата от введенного
Fig. 7. Schedule and the coefficients of linear dependence found platifilline amount of injected hydrotartrate

Таблица 3
Table. 3

Метрологические характеристики линейной зависимости найденных концентраций платифиллина гидротартрата от введенных
The metrological characteristics of a linear dependence of the specified concentration of platifilline hydrotartrats imposed

Параметры	Значения	Требования 1	Требования 2	Заключение
b	1			
S _b	0.01765			
a	-1.6265×10 ⁻⁷	□ 3.378	□ 5.12	Выдерживается по 1 критерию
S _a	1.78263			
SD _o	0.068442			
SD _o /b	0.068442	□ 1.68		Выполняются
r	0.99891	≥ 0.9982		Выполняются

Характеристики правильность, сходимость, линейность и диапазон применения методики в случае определения сопутствующих примесей исследовали в соответствии с действующими в настоящее время нормами предельно допустимого содержания сопутствующих примесей - 1%. Модельные растворы с содержанием сенецифиллина соответствующим от 25%, до 225% с шагом 25% готовили по следующей методике: 50 мг ФСО платифиллина гидротартрата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 80 мл воды, доводили объем раствора до метки и перемешивали. 4.0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 5 мл, прибавляли поршневой микробюреткой указанный в табл. 4 объем водного раствора сенецифиллина (50 мкг/мл), доводили объем раствора до метки водой и перемешивали. Полученные растворы хроматографировали в указанных выше условиях.

В ФСО платифиллина гидротартрата уже содержится сенецифиллин в концентрации 0.17 % (Y_o), найденное количество сенецифиллина (Y_i) рассчитывали вычитая эту величину из найденного значения концентрации сенецифиллина в модельном растворе (Y_{i0}). Фрагменты хроматограмм модельных растворов представлены на рис. 7.

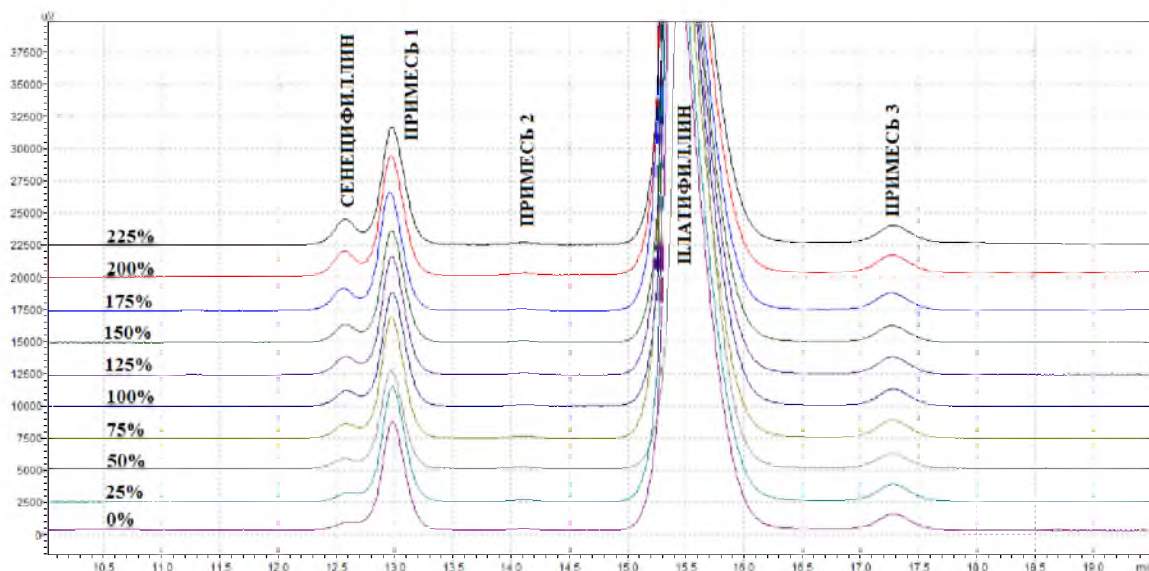


Рис. 7. Фрагменты хроматограмм модельных растворов платифиллина гидротартрата с добавками сенецифиллина

Fig. 7. Fragments chromatograms modeling solutions platifilline gidrotartrats with additives senetsifilline

Результаты определения концентраций сенецифиллина в модельных растворах и их статистическая обработка представлены в табл. 4.

Таблица 4
Table. 4

**Результаты количественного определения сенецифиллина в модельных образцах
и их статистическая обработка**
**The results of the quantitative determination senecifilline in model samples and their
statistical processing**

№ модельного образца	Объем раствора сенецифиллина, мкл	Введено в % (Xi, факт.)	Найдено в % (Yi, найд.) $Y_i = Y_{i0} - Y_0$	Найдено в % к введенному $Z_i = 100 \times (Y_i / X_i)$
1	100	0.25	0.2572	102.88
2	200	0.50	0.5003	100.06
3	300	0.75	0.7576	101.01
4	400	1.00	1.0713	107.13
5	500	1.25	1.2386	99.09
6	600	1.50	1.5136	100.91
7	700	1.75	1.777	101.54
8	800	2.00	1.9584	97.92
9	900	2.25	2.2145	98.42
Среднее, $Z_{ср}$, % =				100.996
Относительное стандартное отклонение, RSD_z , % =				2.76
Относительный доверительный интервал $\Delta_z \% = t(95\%, 9-2) \times RSD_z = 1.895 \times 2.76 =$				5.133
Критическое значение для сходимости результатов Δ_{As} , % =				3.2
Систематическая ошибка $\delta \% = Z_{ср} - 100 =$				0.996
Критерий незначимости систематической ошибки:				
1) статистическая незначимость: $\delta < \Delta_z : \sqrt{9} = 5.133 : 3 = 1.71 \% < 0.996 \%$				Выполняется
Если не выполняется 1), то $\delta \leq \max \delta$:				
2) практическая незначимость: $\delta \% \leq 0.32 \times 5.12 = 1.638 \% > 0.996 \%$				Выполняется
Общий вывод о методике				корректна

Коэффициенты линейной зависимости найденной концентрации сенецифиллина от введенного количества рассчитаны по результатам хроматографирования модельных растворов, представленных в табл. 4. График и результаты статистической обработки представлены на рис. 8 и в табл. 5.

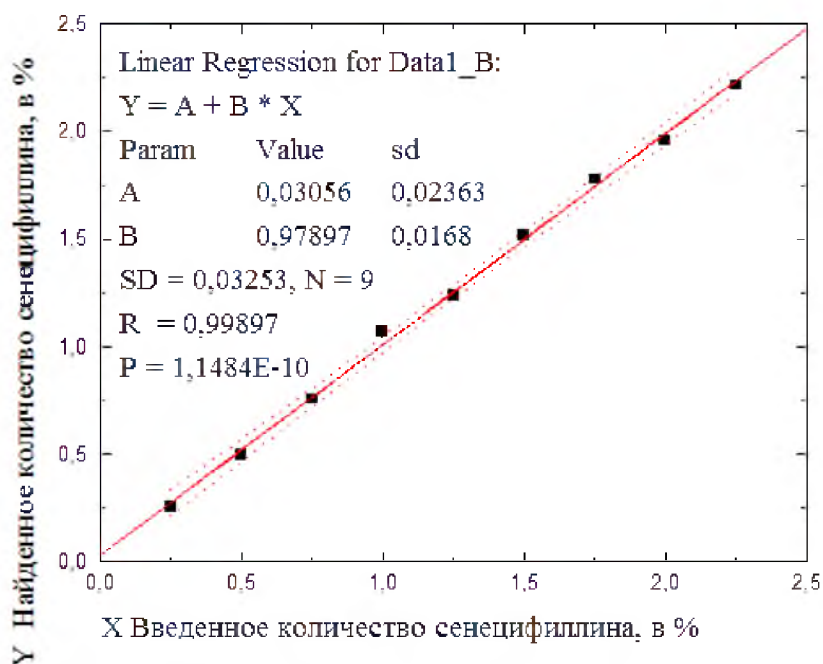


Рис. 8. График и коэффициенты линейной зависимости найденного количества сенецифиллина от введенного

Fig. 8. Schedule and the coefficients of the linear dependence of the found amount of injected senetsifilline



Таблица 5
Table. 5

Метрологические характеристики линейной зависимости найденных концентраций платифиллина гидротартрата от введенных
The metrological characteristics of a linear dependence of the specified concentration of platifilline hydrotartrats imposed

Параметры	Значения	Требования 1	Требования 2	Заключение
b	0.97897			
S _b	0.0168			
a	0.03056	□ 0.0448	□ 2.18	Выдерживается по 1 критерию
S _a	0.02363			
SD _o	0.03253			
SD _o /b	0.03323	□ 2.70		Выполняются
r	0.99897	≥ 0.99891		Выполняются

Как следует из представленных данных, разработанная методика количественного определения платифиллина гидротартрата и его сопутствующих примесей в 0.2% растворе для инъекций методом ВЭЖХ соответствует фармакопейным требованиям по характеристикам селективность, правильность, сходимость (прецизионность) и линейность как в случае количественного определения платифиллина гидротартрата так и при определении сопутствующих примесей.

Суммарное значение неопределенности результатов количественного определения платифиллина гидротартрата (Δ_{As}) состоит из неопределенности пробоподготовки испытуемого раствора и раствора сравнения платифиллина гидротартрата (Δ_{SP}) и неопределенности конечной аналитической операции – хроматографирования и расчета площадей пиков определяемого вещества (Δ_{FAO}). Неопределенность приготовления испытуемого раствора по разработанной методике составляет 0.436%, а раствора сравнения – 0.514%, следовательно, суммарная неопределенность операций пробоподготовки (Δ_{SP}) равна 0.674%.

Неопределенность конечной аналитической операции складывается из неопределенности результатов хроматографирования испытуемого раствора и результатов хроматографирования раствора сравнения платифиллина тартрата. В данном случае неопределенность результатов хроматографирования испытуемого раствора составляет 0.29%, а раствора сравнения – 0.15%. Отсюда суммарное значение неопределенности конечной аналитической операции составляет 0.326%, а суммарная величина результатов всей методике равна 0.748%. Эта значение не превышает предельно допустимую величину – 3.2%.

Разработанная методика, с соответствующими изменениями в пробоподготовке, может быть использована для количественного определения платифиллина гидротартрата в других лекарственных препаратах содержащих платифиллин, а также при контроле примесей в субстанции платифиллина гидротартрата.

Заклучение

1. Разработана методика количественного определения платифиллина гидротартрата и сопутствующих примесей в лекарственном препарате 0.2% раствор для инъекций методом ВЭЖХ.
2. Проведены исследования основных валидационных характеристик разработанной методики. Экспериментально показано, что характеристики селективность, правильность, сходимость (прецизионность), линейность и диапазон применения соответствуют фармакопейным требованиям к методикам количественного определения действующих веществ и примесей в готовых лекарственных формах.
3. Установлено, что во всех исследуемых образцах препарата «Платифиллин 0.2% раствор для инъекций» и в субстанции платифиллина гидротартрата присутствуют сопутствующие примеси в количестве 10-15% не контролируемые по методикам действующих нормативных документов.
4. Для выполнения измерений концентрация платифиллина гидротартрата в готовых лекарственных формах требуется стандартный образец, специально аттестованный для данного метода.
5. Поскольку реальное содержание примесей платифиллина в субстанции и готовых лекарственных формах значительно превышает уровень, установленный в действующих нормативных документах, необходимо либо изменение технологии производства платифиллина гидротартрата, либо пересмотр нормативных документов.



Список литературы References

- Машковский М.Д. 2006. Лекарственные средства. 15-е изд. М., «Новая Волна», 1200.
Mashkovskij M.D. 2006. Lekarstvennyye sredstva [Pharmaceutical product]. 15-e izd. M., «Novaja Volna», 1200. (in Russian)
- Колесник А.В. 2015. Разработка методики контроля сенецифиллина и других сопутствующих примесей в субстанции платифиллина гидротартрата и инъекционном препарате «Платифиллин-Здоровье» методом ОФ ВЭТСХ. Фармаком. 2: 59-63.
- Kolesnik A.V. 2015. Razrabotka metodiki kontrolja senecifillina i drugih soputsvujushhih primesej v substancii platifillina gidrotartrata i in"ekcionnom preparate «Platifillin-Zdorov'e» metodom OF VJeTSH [Development of a technique of control of a senetsifillin and other accompanying impurity in substance of a platifillin of hydrotartrate and the injection preparation "Platifillin-Zdorovyje" by OF VETSH method]. Farmakom. 2: 59-63. (in Russian)
- База данных «БД-2003-500» ЗАО «Институт хроматографии «ЭкоНова», Россия, доступ http://www.econova.ru/applications/production/files/DB_2003_500_booklet.pdf.
- Baza dannyh «BD-2003-500» ZAO «Institut hromatografii «JekoNova», Rossija, [BD-2003-500 database of CJSC Institute of a Chromatography Ekonova] dostup. (in Russian)
- http://www.econova.ru/applications/production/files/DB_2003_500_booklet.pdf.
- Державна фармакопея України – 1-е вид. – Доповнення 2 – Харків - Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. 620.
- Rukovodstvo po validaciji metodik analiza lekarstvennyh sredstv [Guide to validation of techniques of the analysis of medicines]. 2007. Pod red.. N.V. Jurgelja, M., Farmaceuticheskaja promyshlenost'. 58. (in Russian)
- Derzhavna farmakopeja Ukraïni [Majestic pharmacopeia of Ukraine] – 1-e vid. – Dopovnennja 2 – Harkiv - Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnij farmakopejnij centr», 2008. 620.[in Ukrainian]
- Kolesnik A.V. 2015. Validation of methods of quantitative determination senetsifillina and related impurities in the substance platifillina gidrotartrata and Injectables "Platifillin-Health" by HPTLC RP. Methods and objects of chemical analysis. 10 (3): 119–127.