

Трибуна молодого ученого

УДК 615.077

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА И ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ «ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО И ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ 250 МГ/МЛ» НА ПАО «БИОСИНТЕЗ»

Козицына О.В.

В статье рассмотрен метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в анализе «Холина альфосцерат раствор для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/мл». Приведен набор экспериментальных данных, необходимых для задания режима ВЭЖХ-анализа. Исследована пробоподготовка при проведении ВЭЖХ-анализа. Изучена стабильность данного препарата.

Ключевые слова: методика; ВЭЖХ; контроль качества; проба; стабильность.

Введение

В последнее время отмечается рост распространенности сосудистых заболеваний, в т. ч. острых нарушений мозгового кровообращения. К их числу относится инсульт, определяющих более 30% всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и занимающий первое место среди причин стойкой утрат трудоспособности и инвалидности населения [1].

Таким образом, борьба с цереброваскулярными заболеваниями, их профилактика, лечение и трудовая реабилитация, является проблемой чрезвычайной медицинской и социальной значимости.

В настоящее время для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения широко используются неотропные средства с различным механизмом действия. К таковым относится препарат холина альфосцерата, являющиеся наиболее эффективными в терапии острого и хронического инсульта.

Целью работы является разработка фармацевтического лекарственного препарата на основе холина альфосцерата в виде раствора для инъекций, является актуальной задачей, а так же изучение стабильности данного препарата.

Объекты и методы исследований

Для производства препарата на основе холина альфосцерата помимо решения технологических вопросов необходима также разработка надежных методов оценки его качества.

Настоящий проект фармакопейной статьи предприятия (ФСП) «Холина альфосцерат раствор для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/мл» разработан ПАО «Биосинтез» в качестве государственного стандарта качества лекарственно-

го средства на основании требований ГФ XIII [2], данных, полученных при анализе образцов, разработанных на ОАО «Биосинтез» по промышленной технологии, в том числе в процессе изучения стабильности препарата при естественном и ускоренном хранении, а также учитывая требования в нормативном документе (НД) производителей аналогичного препарата.

Для контроля качества препарата в проект ФСП включены следующие разделы: Состав, Описание, Подлинность, Прозрачность, Цветность, рН, Механические включения, Видимые частицы, Невидимые частицы, Посторонние примеси, Извлекаемый объем, Бактериальные эндотоксины, Стерильность, Количественное определение, Хранение, Срок годности.

Результаты и их обсуждение

Рассмотрим подробнее тест «Подлинность» и «Количественное определение». Идентификацию препарата проводят с помощью хроматографического метода (ВЭЖХ) одновременно с количественным определением холина альфосцерата.

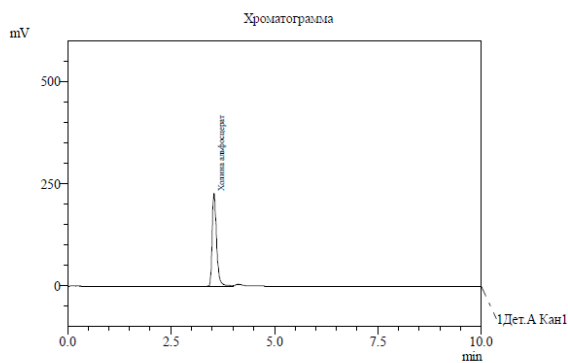
Метод ВЭЖХ (Подлинность). Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика холина альфосцерата на хроматограмме стандартного раствора холина альфосцерата гидрата. (рис. 1, 2).

Холина альфосцерата. Метод ВЭЖХ (Количественное определение). Методика разработана на основе методики определения холина альфосцерата в аналогичном препарате производителя фирмы «Италфармако С.п.А.», Италия.

Определение проводят на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20 Prominence, снабженном рефрактометрическим детектором, и специализи-

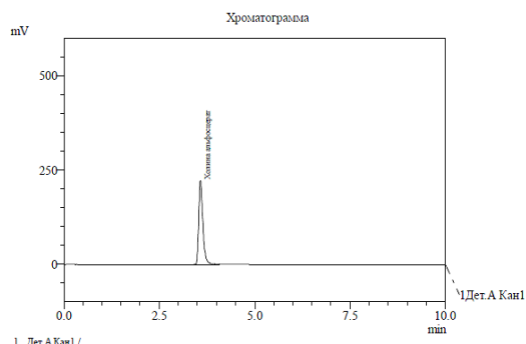
Информ. об образце
 Название образца : СО холина альфосцерата
 Назв. файла данных : СО холина альфосцерата_001.tcd
 Назв. файла метода : Холина альфосцерат (холин.RID).lsm

Информ. об образце
 Название образца : Испытуемый раствор
 Назв. файла данных : Испытуемый раствор_001.tcd
 Назв. файла метода : Холина альфосцерат (холин.RID).lsm



Детектор A Ch1

Пик#	Имя	Время удерживания	Площадь	Высота
1	Холина альфосцерат	3,54	1689297	227343
Общий			1689297	227343



Детектор A Ch1

Пик#	Имя	Время удерживания	Площадь	Высота
1	Холина альфосцерат	3,57	1705857	222931
Общий			1705857	222931

Рис. 1 Хроматограмма стандартного раствора холина альфосцерата гидрата Рис.2 Хроматограмма испытуемого раствора альфосцерата гидрата

Таблица 1 – Изучение стабильности способом ускоренного хранения

Упаковка: по 4 мл в ампулы нейтрального стекла марки НС-3									
Код образца: 30113			Условия хранения: 40 °С ± 2°С						
Периоды (3 года естественного соответствуют 274 суткам ускоренного)									
№ п/п	Параметр	Норма	Исх.	0,5 года	1 год	1,5 года	2 года	2,5 года	3 года
1	Описание	Прозрачная бесцветная или с желтоватым оттенком жидкость	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
2	рН	от 5,5 до 7,0	6,1	6,1	6,05	5,95	5,95	5,95	5,9
3	Цветность	Должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y ₅	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
4	Прозрачность	Должен быть прозрачным	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
5	Количественное определение	Содержание холина альфосцерата в 1 мл препарата должно быть от 0,2375 до 0,2625 в пересчете на безводное вещество	0,249	0,249	0,249	0,245	0,245	0,242	0,242
6	Посторонние примеси	Сумма примесей не более 4,0 %	Менее 4,0 %	Менее 4,0 %	Менее 4,00%	Менее 4,00%	Менее 4,00%	Менее 4,00%	Менее 4,00%
		Единичная примесь не более 2,0 %	Менее 2,0 %	Менее 2,0 %	Менее 2,00%	Менее 2,00%	Менее 2,00%	Менее 2,00%	Менее 2,00%

Таблица 2 – Изучение стабильности способом ускоренного хранения

Упаковка: по 4 мл в ампулы нейтрального стекла марки НС-3									
Код образца: 50113			Условия хранения: 40 °С ± 2°С						
			Периоды (3 года естественного соответствуют 274 суткам ускоренного)						
№ п/п	Параметр	Норма	Исх.	0,5 года	1 год	1,5 года	2 года	2,5 года	3 года
1	Описание	Прозрачная бесцветная или с желтоватым оттенком жидкость	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
2	рН	от 5,5 до 7,0	6,05	6,05	6	6	5,95	5,95	5,9
3	Цветность	Должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y ₅	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
4	Прозрачность	Должен быть прозрачным	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
5	Количественное определение	Содержание холина альфосцерата в 1 мл препарата должно быть от 0,2375 до 0,2625 в пересчете на безводное вещество	0,25	0,25	0,25	0,245	0,245	0,242	0,242
6	Посторонние примеси	Сумма примесей не более 4,0 %	Менее 4,0 %	Менее 4,0 %	Менее 4,00%	Менее 4,00%	Менее 4,00%	Менее 4,00%	Менее 4,00%
		Единичная примесь не более 2,0 %	Менее 2,0 %	Менее 2,0 %	Менее 2,00%	Менее 2,00%	Менее 2,00%	Менее 2,00%	Менее 2,00%

Таблица 3 – Изучение стабильности способом ускоренного хранения

Упаковка: по 4 мл в ампулы нейтрального стекла марки НС-3									
Код образца: 70113			Условия хранения: 40 °С ± 2°С						
			Периоды (3 года естественного соответствуют 274 суткам ускоренного)						
№ п/п	Параметр	Норма	Исх.	0,5 года	1 год	1,5 года	2 года	2,5 года	3 года
1	Описание	Прозрачная бесцветная или с желтоватым оттенком жидкость	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
2	рН	от 5,5 до 7,0	6,1	6,1	6,05	5,95	5,95	5,95	5,9
3	Цветность	Должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y ₅	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
4	Прозрачность	Должен быть прозрачным	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
5	Количественное определение	Содержание холина альфосцерата в 1 мл препарата должно быть от 0,2375 до 0,2625 в пересчете на безводное вещество	0,251	0,251	0,25	0,25	0,25	0,245	0,245
6	Посторонние примеси	Сумма примесей не более 4,0 %	Менее 4,0 %	Менее 4,0 %	Менее 4,00%	Менее 4,00%	Менее 4,00%	Менее 4,00%	Менее 4,00%
		Единичная примесь не более 2,0 %	Менее 2,0 %	Менее 2,0 %	Менее 2,00%	Менее 2,00%	Менее 2,00%	Менее 2,00%	Менее 2,00%

рованной колонке типа NH₂(амино) размером (250 х 4,6) мм, 5 мкм (Phenomenex, кат. № 00G-4378-E0 или аналогичной).

Испытуемый раствор готовят разведением препарата в 25 раз подвижной фазой. Концентрация холина альфосцерата в испытуемом растворе около 10 мг/мл. В качестве стандартного образца холина альфосцерата используется субстанция «Холина альфосцерата гидрат (субстанция-жидкость)» (ФС 001203-150915), т. к. субстанция не описана в фармакопеях ЕР, ВР, USP и стандартного образца фармакопейного качества не имеется. Концентрация холина альфосцерата гидрата в стандартном растворе около 12 мг/мл (10 мг/мл в пересчете на холина альфосцерат, учитывая, что среднее содержание воды в субстанции 16,5 %).

Для проверки пригодности хроматографической системы проверяется выполнение следующих условий: относительное стандартное отклонение площади пика, фактор асимметрии и эффективность хроматографической колонки, рассчитанные для пика холина альфосцерата по хроматограммам стандартного раствора холина альфосцерата гидрата.

Содержание холина альфосцерата (X, мг/мл) в препарате вычисляют по формуле:

Список литературы

- [1] Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2009 – 288с.
- [2] Государственная Фармакопея Российской Федерации: Т. 1. XIII издание. - М.: «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. - 83 с.

DEVELOPMENT OF QUALITY CONTROL PROCEDURE AND STUDY OF STABILITY «HOLINA ALPHOSCERAT SOLUTION FOR INTRAVENOUS AND INTRA-INTENSIVE INTRODUCTION 250 MG / ML» AT PJSC «BIOSINTEZ»

Kozitsyna O.V.

The method of high-performance liquid chromatography (HPLC) in the analysis of «Choline alfoscerate solution for intravenous and intramuscular injection of 250 mg / ml» is considered in the article. A set of experimental data necessary for specifying the HPLC analysis mode is given. Sample preparation during HPLC analysis was studied. The stability of this drug has been studied.

Keywords: methodology; HPLC; quality control; try; stability.

References

- [1] State Pharmacopoeia of the Russian Federation: T. 1. XIII edition. - M.: «Scientific Center for Expertise of Medical Applications», 2008. - 83 p.
- [2] Stroke: diagnosis, treatment, prevention / ed. Z. A. Suslina, M. A. Piradov. - M.: MEDpress-inform, 2009 - 288 p.

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot P \cdot 50}{S_0 \cdot 10 \cdot 2 \cdot 100} = \frac{S \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot 40}$$

где S - площадь пика холина альфосцерата на хроматограмме испытуемого раствора;

a₀ - навеска стандартного образца холина альфосцерата гидрата, мг;

S₀ - площадь пика холина альфосцерата на хроматограмме стандартного раствора;

P - содержание основного вещества в стандартном образце холина альфосцерата гидрата, %.

Содержание C₈H₂₀NO₆P (холина альфосцерата) в 1 мл препарата должно быть от 237,5 до 262,5 мг (250 ± 5 %).

Выводы

Установленные требования подтверждаются результатами анализа опытно-промышленных серий препарата в процессе исследования на стабильность при естественном и ускоренном хранении. В таблицах 1, 2 и 3 приведены данные ускоренного хранения 3 серий.