

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.4.88>

Валидация методики количественного определения ибупрофена в спрее для наружного применения

О.А. Сушинская, Н.С. Голяк

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №4. – С. 88-96.

Validation of the method for the quantitative determination of ibuprofen in the spray for external use

O.A. Sushinskaya, N.S. Golyak

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(4):88-96.

Резюме.

Цель исследования – разработка и валидация методики количественного определения ибупрофена в комбинированном спрее методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Материал и методы. Объектом исследования являлись 3 опытно-промышленные серии спрея, содержащего в качестве действующих веществ ибупрофен 5%_(м/м) и полыни горькой травы жидкий экстракт. Испытания проводили на хроматографической колонке Zorbax Eclipse XBD C18 (размер 250×4,6 мм, размером частиц 5 мкм, Agilent), с подвижной фазой, состоящей из фосфорной кислоты, воды и ацетонитрила для хроматографии в соотношении 0,5:660:340. Валидационными параметрами количественного определения ибупрофена в спрее являлись показатели точности (правильность, воспроизводимость и повторяемость) и валидационные характеристики (специфичность и линейность, робастность).

Результаты. В результате валидации аналитической методики доказана ее специфичность, подтверждена линейность, квадрат коэффициента корреляции линейной зависимости составляет 0,9985. Показано, что методика применима для идентификации и количественного определения ибупрофена в комбинированном спрее, определена правильность методики, открываемость которой составляет от 99,44 до 103,04%. Показано, что аналитическая методика обладает необходимой прецизионностью, относительное стандартное отклонение при определении внутрилабораторной воспроизводимости составило 1,54 и 0,98%, при оценке сходимости составило 1,31%, что соответствует необходимым требованиям. Содержание ибупрофена в комбинированном спрее составило 51,8±0,68 мг/г.

Заключение. Валидационные испытания подтвердили, что аналитическая методика является достоверной, точной и прецизионной и может быть использована для идентификации и количественного определения ибупрофена в спрее, что позволяет рекомендовать ее как для рутинного контроля качества разработанного препарата, так и для изучения его стабильности.

Ключевые слова: количественное определение, ибупрофен, валидация, высокоэффективная жидкостная хроматография, спрей, наружное применение.

Abstract.

The aim of the study was the development and validation of the method for quantitative determination of ibuprofen in a combined spray by high-performance liquid chromatography.

Material and methods. The object of the study was 3 pilot-industrial series of the spray containing ibuprofen 5%_(m/m) and wormwood bitter herb liquid extract as active ingredients. The tests were carried out on a Zorbax Eclipse XBD C18 chromatographic column (size 250×4.6 mm, particle size 5 microns, Agilent), with a mobile phase consisting of phosphoric acid, water and acetonitrile for chromatography in a ratio of 0.5:660:340. Accuracy indicators, such as correctness, reproducibility and repeatability, and validation characteristics – specificity, linearity and robustness were the validation parameters of the quantitative determination of ibuprofen in the spray.

Results. As a result of validation of the analytical method, its specificity was proved, linearity was confirmed, the square of the correlation coefficient of the linear dependence is 0.9985. It has been shown that the method is applicable for the identification and quantitative determination of ibuprofen in a combined spray, the correctness of the method has been determined, the openability of which is from 99.44 to 103.04%. It has been shown that the analytical method has the necessary precision, the relative standard deviation in determining intra-laboratory reproducibility made up 1.54 and 0.98%, in assessing convergence it was 1.31%, which meets the necessary requirements. The ibuprofen content in the combined spray was 51.8 ± 0.68 mg/g.

Conclusions. Validation tests have confirmed that the analytical technique is reliable, accurate and precise and can be used to identify and quantify ibuprofen in a spray, which makes it possible to recommend it both for routine quality control of the developed drug and for studying its stability.

Keywords: quantitative determination, ibuprofen, validation, high-performance liquid chromatography, spray, external use.

Введение

Количественное определение действующих веществ является одним из основных показателей качества для любого лекарственного препарата, как зарегистрированного на рынке, так и разрабатываемого. Согласно Государственной Фармакопее Республики Беларусь (ГФ РБ) количественное определение ибупрофена в активной фармацевтической субстанции проводится методом кислотно-основного титрования, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяется содержание сопутствующих примесей, идентификация ибупрофена проводится методом абсорбционной спектрофотометрии или тонкослойной хроматографии [1]. Использование различных инструментальных методов для определения разных показателей качества одного препарата замедляет процесс его стандартизации. Актуальным является разработка методик, которые можно было бы использовать как для идентификации, так и для количественного определения ибупрофена и его сопутствующих примесей, а также для изучения стабильности и биофармацевтических исследований высвобождения ибупрофена из жидких лекарственных форм для наружного применения. Это связано с тем, что некоторые методики недостаточно селективны и не всегда точны, иногда длительны и трудоемки в исполнении [2-5]. Для проведения количественного определения и идентификации ибупрофена в составе разработанного лекарственного препарата в виде комбинированного спрея, содержащего ибупрофен и жидкий экстракт полыни, рекомендуется метод ВЭЖХ с УФ-детектированием как наиболее универсальный, чувствительный и селективный метод [5-8].

Цель исследования – разработка и валидация количественного определения ибупрофена в ком-

бинированном спрее методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Материал и методы

Объектом исследования являлись 3 опытно-промышленные серии спрея, содержащего в качестве действующих веществ ибупрофен 5%(м/м) и полыни горькой травы жидкий экстракт, полученные на фармацевтическом предприятии ООО «Фортива Мед». Для проведения исследования использовались следующие субстанции и реактивы: ибупрофен (99,5%, IOL Chemicals and Pharmaceuticals Ltd., Индия), кислота ортофосфорная (х.ч., ООО «АналитКомплект», ГОСТ 6552-80), метанол для ВЭЖХ (Carlo Erba, CAS 67-56-1), ацетонитрил для ВЭЖХ (Carlo Erba, CAS 75-05-8).

Приготовление испытуемого раствора. 2,0000 г спрея помещают в мерную колбу на 50,0 мл, добавляют 25,0 мл метанола и перемешивают. Доводят раствор метанолом до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Приготовление раствора сравнения. 100,00 мг субстанции ибупрофена помещают в мерную колбу и растворяют в 20,0 мл метанола, затем доводят до метки 50,0 мл, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Приготовление раствора плацебо. 2,0000 г спрея без содержания ибупрофена помещают в мерную колбу, добавляют 25,0 мл метанола и взбалтывают. Доводят раствор метанолом до метки 50,0 мл, перемешивают и так же фильтруют.

Приготовленные растворы используются свежими.

Подбор условий хроматографирования осуществляли на основании требований частной фар-

макопейной статьи на субстанцию ибупрофена ГФ РБ по определению сопутствующих примесей [1]. Однако вместо колонки размером 4,6×150 мм была использована колонка 4,6×250 мм, что позволило ускорить время хроматографирования и выход пика ибупрофена в 2 раза по сравнению с фармакопейными значениями времени удерживания, также нами предложен изократический режим элюирования, так как использование градиентного режима актуально при разработке методик обнаружения примесей ибупрофена и при его количественном определении существенно не влияет на показатели пика (табл. 1).

Пригодность хроматографической системы определяется по 5 последовательным хроматограммам раствора сравнения в соответствии с требованиями ГФ РБ [1].

Содержание ибупрофена (X, мг) в 1,0 г комбинированного спрея вычисляли по формуле:

$$X = \frac{S_1 \times m_0 \times P}{S_0 \times m_1 \times 100} \quad (1),$$

где:

S_1 – среднее значение площади пика ибупрофена испытуемого раствора;

S_0 – среднее значение площади пика ибупрофена раствора сравнения;

m_1 – масса навески спрея, в г;

m_0 – масса навески субстанции ибупрофена, в мг;

P – чистота субстанции ибупрофена, в %.

Содержание ибупрофена в 1,0 г спрея должно быть от 45,0 мг до 55,0 мг.

Валидацию методики проводили в соответствии с требованиями ГФ РБ, Фармакопеи Евразийского экономического союза и Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств Евразийской экономической комиссии по критериям: специфичность, линейность, правильность, воспроизводимость и повторяемость, робастность [1, 9, 10].

Специфичность метода оценивали анализом пяти растворов плацебо, пяти испытуемых растворов спрея с ибупрофеном и пяти растворов сравнения субстанции ибупрофена.

Для оценки линейности методики готовили 7 уровней концентраций. Соответствующие растворы готовили путем изменения количества аликвоты. Аналитическую область методики устанавливали в соответствии с диапазоном значений, соответствующих уровням концентраций от 25 до 175%. Вывод о линейности делается на основании расчета коэффициента корреляции. Аналитическая методика считается линейной, если рассчитанный квадрат коэффициента корреляции составляет не ниже 0,9950.

Повторяемость (сходимость) методики определяли в 6 повторностях, с дальнейшим определением относительного стандартного отклонения (коэффициента вариации). Относительное стандартное отклонение для 6 измерений должно быть не более 5% [9, 11, 12].

Определение внутрилабораторной прецизионности методики проводили в разные дни 2 аналитика на 3 сериях комбинированного спрея в 3 повторностях каждый. Критерий приемлемости внутрилабораторной воспроизводимости – относительное стандартное отклонение, которое должно быть не более 10% [9, 11, 12].

Таблица 1 – Основные условия хроматографирования

Параметр	Значение
Хроматограф	Dionex UltiMate 3000 Systems (Thermo Scientific, США, свидетельство о государственной поверке №1-0445364-5022 от 22.11.2022 г.)
Неподвижная фаза	Колонка Zorbax Eclipse XBD-C18, Agilent (размер 4,6×250 мм, заполненная силикагелем октадецильным эндкепированным с размером частиц 5 мкм)
Подвижная фаза	Фосфорная кислота – вода для хроматографии – ацетонитрил для хроматографии (0,5:660:340)
Объем пробы	20,0 мкл
Режим элюирования	Изократический (скорость потока – 2,0 мл/мин)
Детектор и длина волны	Спектрофотометрический, 264 нм
Температура колонки	30°C
Время хроматографирования	10 минут
Программное обеспечение	Программное обеспечение Chromeleon 7.2.10 для системы хроматографических данных (Thermo Scientific, США)

Правильность оценивалась на 3 уровнях концентраций в 3 повторностях в пределах диапазона применения. Испытуемые растворы готовили трех концентраций с добавлением субстанции ибупрофена 25, 50 и 75% к его исходной концентрации в спрее. Средний процент открываемости аналитической методики и его среднее значение должны находиться в пределах $100 \pm 3\%$ [9, 11, 12].

Робастность методики продемонстрировали путем изменения критических параметров метода, таких как: изменение скорости потока на $\pm 10\%$ от 2,0 мл/мин, изменения температуры, изменения соотношения состава подвижной фазы. Статистическая обработка результатов испытаний проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 и пакета анализа данных Microsoft Excel 2016.

Результаты и обсуждение

Оценка специфичности валидируемой методики основывается на получении хроматограмм растворов известного состава [1]. Для этого были получены хроматограммы стандартного раствора ибупрофена, раствора плацебо, без содержания ибупрофена и испытуемого раствора. Хроматограммы представлены на рисунке 1.

При сравнении полученных хроматограмм видно, что время удерживания пика ибупрофена испытуемого раствора соответствует времени удерживания пика ибупрофена у раствора сравнения. При анализе хроматограммы раствора плацебо пика ибупрофена не обнаружено. Таким образом, подтверждена специфичность аналитической методики, что позволяет провести количественное определение и идентификацию ибупрофена в комбинированном

спрее. Результаты анализа растворов приведены в таблице 2.

Как видно из полученных данных, фактор асимметрии пика ибупрофена в растворе сравнения составляет $1,32 \pm 0,01$ (критерий – не более 2,0), число теоретических тарелок 12144 ± 407 (критерий – не менее 2000), относительные стандартные отклонения (RSD) времени удерживания и площади пика не превышают 5%.

Критическое значение U-критерия Манна-Уитни (при $P=95\%$, $n_1, n_2=5$) составляет 4. U-критерий Манна-Уитни составил 8. Следовательно, $U_{кр} < U_{набл}$ (при $p > 0,05$), что говорит о незначительности различий между результатами времени удерживания ибупрофена у испытуемого раствора и раствора сравнения.

Хроматограммы, полученные при определении линейности методики, представлены на рисунке 2. Результаты оценки линейности приведены в таблице 3.

Значение квадрата коэффициента корреляции для средних значений 7 уровней концентрации ибупрофена составил 0,9985, полученные результаты удовлетворяют нормируемому критерию в 0,9950 (рис. 3). Угловой коэффициент составляет 48,271, точка пересечения с осью координат 3,1891.

Аналитическая область методики количественного определения ибупрофена в комбинированном спрее в диапазоне от 25 до 175% удовлетворяет требованиям. Результаты испытания правильности методики для испытуемого раствора представлены в таблице 4.

Установлено, что среднее значение процента открываемости аналитической методики составляет $101,57 \pm 1,40\%$ и находится в пределах от 99,44% до 103,04%, что соответствует требованиям нормы

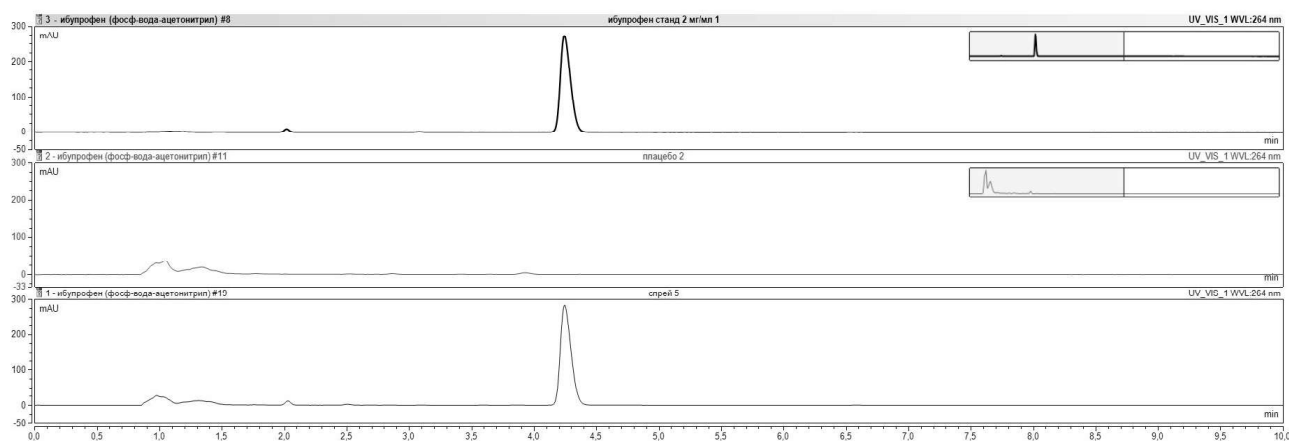


Рисунок 1 – Хроматограммы: 1) стандартного раствора ибупрофена, 2) раствора плацебо, 3) испытуемого раствора

Таблица 2 – Характеристики хроматографического пика субстанции ибупрофена в испытуемых растворах и растворах сравнения

№	Время удерживания ибупрофена, min	Площадь пика ибупрофена, mAU×min	Фактор асимметрии пика	Число теоретических тарелок
<i>Испытуемый раствор</i>				
1	4,31	28,0887	1,35	11870
2	4,24	28,1625	1,34	11573
3	4,24	28,2220	1,34	11596
4	4,24	28,1866	1,35	11599
5	4,24	28,1411	1,35	11559
<i>Средние значения, ($\bar{x} \pm S$)</i>	4,26±0,03	28,1602±0,0499	1,35±0,01	11639±130
<i>Раствор сравнения</i>				
1	4,24	25,8810	1,33	12787
2	4,21	25,8773	1,34	12257
3	4,24	25,7668	1,31	12012
4	4,24	25,7691	1,31	11945
5	4,24	25,7778	1,31	11719
<i>Средние значения, ($\bar{x} \pm S$)</i>	4,23±0,01	25,8144±0,0592	1,32±0,01	12144±407

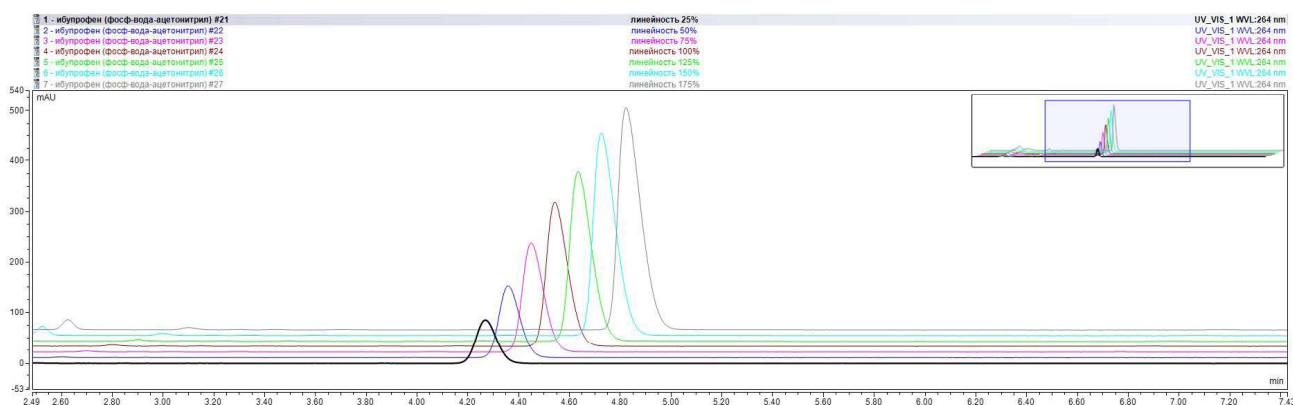


Рисунок 2 – Хроматограммы испытуемых растворов в диапазоне концентраций от 25 до 175%

в 100±3% [9, 11, 12]. Данные испытаний повторяемости методики представлены в таблице 5.

Коэффициент вариации (RSD) для 6 определений составил 1,31%, что удовлетворяет условию не более 5% [9, 11, 12]. Результаты испытания внутрилабораторной прецизионности методики представлены в таблице 6.

Согласно таблице критическое значение критерия Фишера ($F_{кр}$) составляет 3,44 (при P=95%) [1]. Критерий Фишера вычисляют путем нахождения отношения между дисперсиями двух выборок по формуле:

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} \quad (2)$$

Рассчитанное значение критерия составило 2,49 ($F_{э}$, при P=95%), что меньше критического

значения. Полученные значения RSD составляют 1,54 и 0,98% соответственно и не превышают 10%.

Критерием приемлемости при изучении робастности (устойчивости) методики являются параметры пригодности системы. Параметры пригодности системы, полученные в ходе исследования устойчивости испытуемого раствора, представлены в таблице 7.

В результате изучения устойчивости аналитической методики количественного определения ибупрофена установлено, что изменение скорости потока, изменение температуры либо соотношения компонентов подвижной фазы существенно не изменяют характеристики пика действующего вещества, которые удовлетворяют критериям пригодности системы [9, 11].

Таблица 3 – Результаты оценки линейности

Уровень концентрации, %	Площадь пика, mAU×min						Средние концентрации ибупрофена, мг/мл
	1	2	3	4	5	Среднее значение	
25%	8,349	7,541	7,570	7,571	8,189	7,844±0,392	15,12±0,76
50%	13,963	13,954	13,983	13,998	13,744	13,928±0,105	26,84±0,20
75%	19,736	19,750	19,785	19,768	21,166	20,041±0,629	38,62±1,21
100%	27,251	27,246	26,974	26,507	28,303	27,256±0,659	52,53±1,27
125%	31,731	34,623	34,648	34,636	33,711	33,870±1,261	65,27±2,43
150%	35,458	39,619	39,563	39,681	40,830	39,030±2,065	75,22±3,98
175%	42,217	45,621	45,629	45,674	45,570	44,942±1,524	86,61±2,94

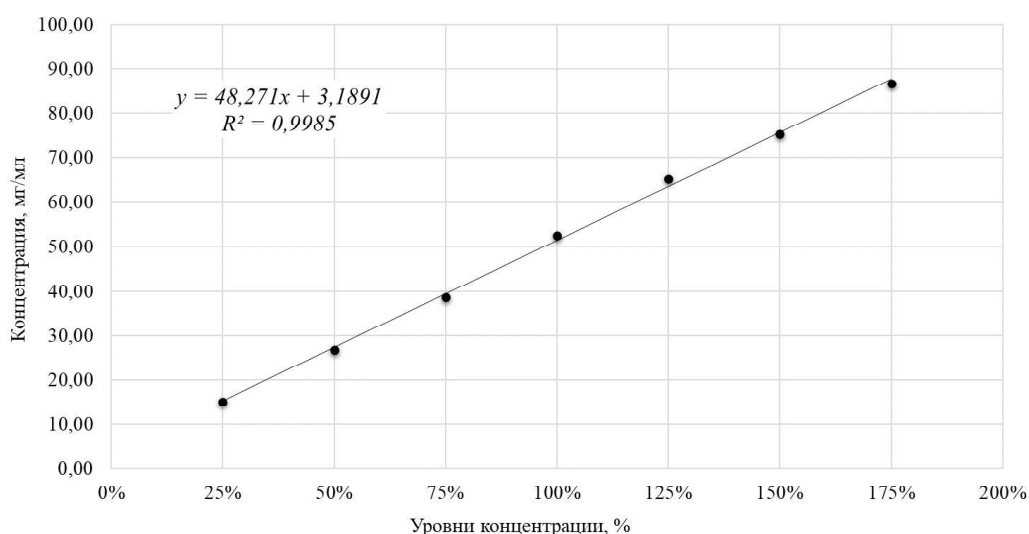


Рисунок 3 – График линейности аналитической методики определения ибупрофена

Таблица 4 – Результаты испытания правильности методики

№	Концентрация ибупрофена в спрее, мг/мл	Добавка субстанции ибупрофена, %	Теоретическое значение, мг/мл	Полученное значение, мг/мл	Абсолютная ошибка, мг/мл	Открытость, %			
1-1	51,85	25	64,81	64,77	0,04	99,94			
1-2		50	77,78	77,35	0,43	99,44			
1-3		75	90,74	93,34	-2,60	102,87			
2-1		25	64,81	65,13	-0,32	100,49			
2-2		50	77,78	79,47	-1,69	102,17			
2-3		75	90,74	93,50	-2,76	103,04			
3-1		25	64,81	65,35	-0,54	100,83			
3-2		50	77,78	79,66	-1,88	102,41			
3-4		75	90,74	93,42	-2,68	102,95			
<i>Метрологические характеристики</i>									
f		\bar{x}	S	S_r	S^2	P, %	t (P,f)	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\epsilon}$, %
8		101,57	1,40	0,014	1,97	95	2,306	1,076	1,06

Таблица 5 – Результаты испытания повторяемости методики

№ испытания		Площадь пика, mAU×min			Концентрация ибупрофена в спрее, мг/мл				
1		27,2514			52,52				
2		27,2457			52,51				
3		26,9737			51,98				
4		26,5074			51,09				
5		26,8525			51,75				
6		26,4345			50,95				
<i>Метрологические характеристики</i>									
f	\bar{x}	S	S_r	S^2	P, %	t (P,f)	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\epsilon}$, %	
5	51,80	0,68	0,0131	0,46	95	2,570	0,713	1,37	

Таблица 6 – Результаты испытания внутрилабораторной воспроизводимости методики

№ испытания	Концентрация ибупрофена в спрее, мг/мл								
	День 1 Аналитик 1				День 2 Аналитик 2				
1	53,28				52,30				
2	53,13				52,61				
3	52,25				51,53				
4	51,26				51,86				
5	51,91				51,69				
6	50,91				51,27				
7	51,32				51,71				
8	52,01				52,16				
9	52,03				50,98				
<i>Метрологические характеристики (день 1, аналитик 1)</i>									
f	\bar{x}	S	S_r	S^2	P, %	t (P,f)	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\epsilon}$, %	
8	52,01	0,80	0,0154	0,6464	95	2,306	0,6149	1,18	
<i>Метрологические характеристики (день 2, аналитик 2)</i>									
f	\bar{x}	S	S_r	S^2	P, %	t (P,f)	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\epsilon}$, %	
8	51,79	0,51	0,0098	0,2591	95	2,306	0,3920	0,76	

Итоговые результаты валидационных характеристик методики определения содержания ибупрофена в комбинированном спрее методом ВЭЖХ представлены в таблице 8.

Заключение

Проведена разработка и валидация аналитической методики количественного определения ибупрофена в комбинированном спрее для наружного применения. В результате валидации аналитической методики доказана ее специфичность, подтверждена линейность, квадрат коэффициента корреляции линейной зависимости составляет 0,9985, подтверждена устойчивость методики. Показано, что методика применима для идентифика-

ции и количественного определения ибупрофена в комбинированном спрее, определена правильность разработанной методики, открываемость которой составляет $101,57 \pm 1,40\%$. Показано, что аналитическая методика обладает достаточной прецизионностью, коэффициент вариации для результатов количественного определения при оценке повторяемости составляет 1,31%, при оценке внутрилабораторной прецизионности не превышает 10%. Таким образом, валидационные испытания подтвердили, что аналитическая методика является специфичной, прецизионной и достоверной для количественного определения ибупрофена в комбинированном спрее, что обеспечивает возможность ее использования для стандартизации разработанного препарата.

Таблица 7 – Параметры пригодности системы при исследовании робастности методики

Параметр	Фактор асимметрии пика	Число теоретических тарелок
В соответствии с методикой	1,23	11797
Увеличение скорости потока элюента до 2,1 мл/мин	1,24	11044
Увеличение скорости потока элюента до 2,2 мл/мин	1,22	10749
Уменьшение скорости потока элюента до 1,9 мл/мин	1,21	11744
Увеличение скорости потока элюента до 1,8 мл/мин	1,24	12175
Изменение соотношения компонентов подвижной фазы (увеличение содержания ацетонитрила на 10%)	1,24	11596
Увеличение температуры на 1°C	1,23	11064
Критические значения	не более 2,0	не менее 2000

Таблица 8 – Результаты валидации методики количественного определения ибупрофена в комбинированном спрее

Параметр	Критерий приемлемости	Результат
Специфичность	На хроматограмме испытуемого раствора время удерживания пика ибупрофена должно соответствовать времени удерживания пика ибупрофена на хроматограмме раствора сравнения	Время удерживания пика ибупрофена раствора сравнения 4,23±0,01 Время удерживания пика ибупрофена испытуемого раствора 4,26±0,03
Линейность	$R^2 \geq 0,9950$	$R^2=0,9985$
Правильность	Процент открываемости от 97,0% до 103,0%	101,57±1,40%
Прецизионность:		
Повторяемость	Коэффициент вариации параллельных определений для 6 измерений $RSD \leq 5\%$.	$RSD \leq 1,31\%$
Воспроизводимость	$RSD < 10\%$ $F_k \geq F_\alpha$	$RSD_1 \leq 1,54\%$ $RSD_2 \leq 0,98\%$ $F_\alpha = 2,49$ $F_k > F_\alpha$
Робастность	Фактор асимметрии пика не более 2,0, число теоретических тарелок не менее 2000	Соответствует

Литература

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь : (ГФ. РБ II) : разработ. на основе Европ. Фармакопеи : в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения РБ от 25.04.2012 г. № 453. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / И. В. Агафонова [и др.] ; М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. Молодечно : Победа, 2012. 1217 с.
2. Антипова, Ю. В. Разработка методики количественного определения ибупрофена в пероральном пролонгированном геле / Ю. В. Антипова, Е. О. Бахрушина, М. Н. Ануурова // Мед.-фармацевт. журн. «Пульс». 2016. Т. 18, № 5. С. 113–116.
3. Прозорова, Н. А. Разработка и валидация методик анализа лекарственного препарата ибупрофен капсулы 200 мг / Н. А. Прозорова, Г. П. Вдовина, Т. И. Ярыгина // Здоровье семьи – 21 век. 2012. №. 4. С. 16–24.
4. Разработка унифицированных методик анализа двухкомпонентных лекарственных форм, содержащих ибупрофен методом ВЭЖХ / Е. М. Артасюк [и др.] // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2008. Т. 51, вып. 5. С. 25–27.
5. Матольгина, Е. М. Валидация методики определения содержания родственных примесей в лекарственном препарате «Ибупрофен плюс Эколаб», гель для наружного применения, 5%+3% / Е. М. Матольгина, С. Г. Марданлы, Н. П. Николаева // Изв. ГГТУ. Медицина, фармация. 2022. № 2. С. 50–63.
6. Optimization and validation of a method for determination of ibuprofen by HPLC in different pharmaceutical forms: Tablet, syrup, gel and suppository / M. Radi [et al.] // J. Chem. Pharm. Res. 2014 Apr. Vol. 6, N 8. P. 301–304.
7. Rapid and simultaneous determination of paracetamol, ibuprofen and related impurity of ibuprofen by UPLC/DAD / N. V. T. Nguyen [et al.] // Pharm. Sci. Asia. 2018. Vol. 45, N 4. P. 213–220.
8. Количественное определение ибупрофена в лекарственном препарате для увеличения срока годности / Е. А. Ситникова [и др.] // Вопр. обеспечения качества лекарств. 2019. № 1. С. 69–74.
9. Руководство по валидации аналитических методик про-

ведения испытаний лекарственных средств : решение Коллегии Евраз. эконом. комис., 07 авг. 2018 г., № 113 // Pravo.by [Электронный ресурс] : Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь / Нац. центр Правовой инф. Респ. Беларусь. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91800209>. Дата доступа: 15.09.2023.

10. Фармакопея Евразийского Экономического Союза : решение Коллегии Евраз. эконом. комис., 11 авг. 2020 г., № 100 : в ред. решения Коллегии Евраз. эконом. комис. от 25.10.2022 г. // Pravo.by [Электронный ресурс] : Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь / Нац. центр

Правовой инф. Респ. Беларусь. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F92000255>. Дата доступа: 15.09.2023.

11. Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний : ТКП 432-2021 (02041). Изд. офиц. Минск : Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 2012. 18 с.
12. Производство лекарственных средств. Применение статистических методов валидации : ТКП 438-2012 (02041). Изд. офиц. Минск : Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 2012. 32 с.

Поступила 12.07.2023 г.

Принята в печать 24.08.2023 г.

References

1. Agafonova IV, Agafonova IV, Aleksandrova NV, Alekseev NA, Artemyeva OI, Buday AI, Buzuk GN; Sheryakova AA, red; M-vo zdavookhraneniya Resp Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdavookhraneni. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: (GF RB II): razrab na osnove Evrop Farmakopei: v 2 t: vvod v deistvie s 1 yanv 2013 g prikazom M-va zdavookhraneniya RB ot 25.04.2012. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1217 p. (In Russ.)
2. Antipova YuV, Bakhrushina EO, Anurova MN. Development of a methodology for the quantitative determination of ibuprofen in oral prolonged gel. Med-Farmatsevt Zhurn Pul's. 2016;18(5):113-6. (In Russ.)
3. Prozorova NA, Vdovina GP, Yarygina TI. Development and validation of analytical methods for the medicinal product ibuprofen capsules 200 mg. Zdorov'e sem'i – 21 vek. 2012;(4):16-24. (In Russ.)
4. Artasyuk EM, Illarionova EA, Fedorova GA, Syrovatskiy IP. Development of unified methods for the analysis of two-component dosage forms containing ibuprofen by HPLC method. Izv Vvuzov Khimiya Khim Tekhnologiya. 2008;51(vyp 5):25-7. (In Russ.)
5. Matolygina EM, Mardanly SG, Nikolaeva NP. Validation of the method for determining the content of related impurities in the medicinal product "Ibuprofen plus Ecolab", gel for external application, 5%+3%. Izv GGTU Meditsina Farmatsiya. 2022;(2):50-63. (In Russ.)
6. Radi M, Ramli Y, El Karbane M, Elalami A, Karrouchi K, A. Bekkali, et al. Optimization and validation of a method for determination of ibuprofen by HPLC in different pharmaceutical forms: Tablet, syrup, gel and suppository. J Chem Pharm Res. 2014 Apr;6(8):301-4.
7. Nguyen NVT, Tran TNT, Nguyen MQ, Nguyen TK. Rapid and simultaneous determination of paracetamol, ibuprofen and related impurity of ibuprofen by UPLC/DAD. Pharm Sci Asia. 2018;45(4),213-20. doi :10.29090/psa.2018.04.017.0056
8. Sitnikova EA, Rogozhnikova EP, Mardanly SG, Kiseleva VA. Quantification of ibuprofen in a medicinal product to extend shelf life. Vopr Obespecheniya Kachestva Lekarstv Sredstv. 2019;(1):69-74. (In Russ.)
9. Guidelines for validation of analytical methodologies for drug testing: reshenie Kollegii Evraz ekonom komis, 07 avg 2018 g, № 113. Nats tsentr Pravovoi inf Resp Belarus'. Pravo.by: Nats pravovoi Internet-portal Resp Belarus'. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91800209>. [Accessed 15th September 2022]. (In Russ.)
10. Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union: reshenie Kollegii Evraz ekonom komis, 11 avg 2020 g, № 100: v red resheniya Kollegii Evraz ekonom komis ot 25.10.2022 g. Nats tsentr Pravovoi inf Resp Belarus'. Pravo.by: Nats pravovoi Internet-portal Resp Belarus'. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F92000255>. [Accessed 15th September 2022]. (In Russ.)
11. Manufacture of medicinal products. Validation of test methods: TKP 432-2021 (02041). Izd ofits. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti M-va zdavookhraneniya Resp Belarus'; 2012. 18 p. (In Russ.)
12. Drug manufacturing. Application of statistical methods of validation: TKP 438-2012 (02041). Izd ofits. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti M-va zdavookhraneniya Resp Belarus'; 2012. 32 p. (In Russ.)

Submitted 12.07.2023

Accepted 24.08.2023

Сведения об авторах:

О.А. Сушинская – м.ф.н., аспирант кафедры фармацевтической технологии, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-6801-7285>,

e-mail: sushinskayaoa@gmail.com – Сушинская Ольга Александровна;

Н.С. Голяк – к.ф.н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической технологии, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-4904-6523>.

Information about authors:

O.A. Sushinskaya – Master of Pharmaceutical Sciences, postgraduate of the Chair of Pharmaceutical Technology, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-6801-7285>,

e-mail: sushinskayaoa@gmail.com – Olga A. Sushinskaya;

N.S. Golyak – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pharmaceutical Technology, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-4904-6523>.