

## Разработка унифицированной ВЭЖХ-методики определения родственных примесей и количественной оценки действующего вещества препаратов папаверина гидрохлорида

Н. П. Антонова, Е. П. Шефер\*, Н. Е. Семенова, С. С. Прохвятилова,  
А. М. Калинин, С. А. Кучугурин, В. Н. Макухин

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

**Резюме.** Препараты папаверина гидрохлорида применяются в медицинской практике в качестве спазмолитического средства. В большинство зарегистрированных нормативных документов на эти препараты включена методика оценки родственных примесей методом тонкослойной хроматографии, для определения действующего вещества используется УФ-спектрофотометрия. Количественное определение папаверина гидрохлорида в лекарственных формах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) не проводится. **Цель работы:** разработка методики определения родственных примесей и количественного определения папаверина гидрохлорида в растворе для инъекций, таблетках и суппозиториях ректальных методом ВЭЖХ. **Материалы и методы:** объектами исследования являлись образцы препаратов папаверина отечественных производителей: «Папаверин, раствор для инъекций 20 мг/мл», «Папаверин, суппозитории ректальные, 20 мг», «Папаверин, таблетки 40 мг». Исследование проводили методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity II DAD System, регистрацию УФ-спектров — на спектрофотометре Agilent 8453E UV-Vis System. Оценку содержания родственных примесей и количественное определение действующих веществ проводили одновременно методом ВЭЖХ на обращенно-фазовой колонке Kromasil 100-5-C18, размер колонки 250×4,6 мм, размер частиц 5 мкм, в условиях градиентного элюирования с детектированием при 238 нм. В качестве стандартных образцов использовали папаверина гидрохлорид квалификации USP RS с содержанием действующего вещества 99,9% и носкапин квалификации EP CRS. **Результаты:** показана возможность одновременного определения родственных примесей и количественного определения действующих веществ в препаратах папаверина методом ВЭЖХ. **Выводы:** предложена методика определения действующих веществ в препаратах папаверина методом ВЭЖХ, удовлетворяющая принципу сквозной стандартизации, которая может быть рекомендована для включения в проект фармакопейных статей на препараты папаверина. **Ключевые слова:** папаверина гидрохлорид; ВЭЖХ; спектрофотометрия; фармакопейные методы анализа; раствор для инъекций; таблетки; суппозитории ректальные

**Для цитирования:** Антонова НП, Шефер ЕП, Семенова НЕ, Прохвятилова СС, Калинин АМ, Кучугурин СА, Макухин ВН. Разработка унифицированной ВЭЖХ-методики определения родственных примесей и количественной оценки действующего вещества препаратов папаверина гидрохлорида. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2021;11(1):36–43. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-1-36-43>

\* **Контактное лицо:** Шефер Елена Павловна; shefer@expmed.ru

## Development of a Comprehensive HPLC Method for Determination of Product-related Impurities and Assay of Active Ingredients in Papaverine Hydrochloride Products

N. P. Antonova, E. P. Shefer\*, N. E. Semenova, S. S. Prokhvatilova,  
A. M. Kalinin, S. A. Kuchugurin, V. N. Makukhin

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

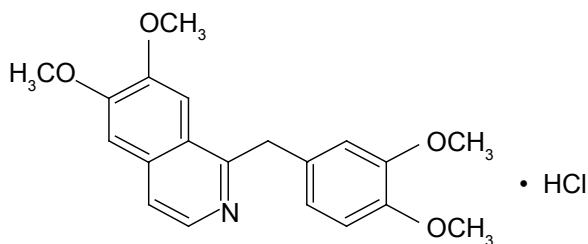
**Abstract.** Papaverine hydrochloride products are used as anticonvulsants in routine medical practice. Most of the approved product specification files include thin-layer chromatography for assessment of product-related impurities and UV spectrophotometry for determination of active pharmaceutical ingredients. An HPLC assay is not used for determination of papaverine hydrochloride in drug dosage forms. **The aim of the study** was to develop an HPLC test method for determination of product-related impurities and for quantification of papaverine hydrochloride in solutions for injection, tablets, and rectal suppositories. **Materials and methods:** samples of the following Russian-made papaverine products were used in the study: Papaverine, solution for injection, 20 mg/mL; Papaverine, rectal suppositories, 20 mg; Papaverine, tablets, 40 mg. The Agilent 1260 Infinity II DAD System was used for the HPLC assay, and the Agilent 8453E UV-Vis System was used for recording UV spectra. The determination of product-related impurities and the assay of active ingredients were performed simultaneously by HPLC using a reversed-phase column Kromasil 100-5-C18, 250×4.6 mm, 5 μm, the gradient elution mode, and detection at 238 nm. Papaverine Hydrochloride USP RS, 99% purity, and Noscapine EP CRS were used as reference standards. **Results:** the study demonstrated that determination of product-related impurities and assay of active ingredients in papaverine products can be performed simultaneously using HPLC. **Conclusions:** the authors proposed an HPLC test method for determination of active ingredients in papaverine products, which is aligned with the “consistent standardisation” principle and can be recommended for inclusion into draft monographs for papaverine products.

**Key words:** papaverine hydrochloride; HPLC; spectrophotometry; pharmacopoeial tests; solution for injection; tablets; rectal suppositories

**For citation:** Antonova NP, Shefer EP, Semenova NE, Prokhvatilova SS, Kalinin AM, Kuchugurin SA, Makukhin VN. Development of a comprehensive HPLC method for determination of product-related impurities and assay of active ingredients in papaverine hydrochloride products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(1):36–43. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-1-36-43>  
**\*Corresponding author:** Elena P. Shefer; shefer@expmed.ru

Папаверина гидрохлорид (*Papaverini hydrochloridum*) — лекарственное средство, относящееся к группе миотропных спазмолитиков. Применяется в медицинской практике в виде раствора для инъекций, суппозиториях ректальных и таблеток при спазмах гладких мышц органов брюшной полости, бронхов, периферических сосудов, сосудов головного мозга, почек; стенокардии в составе комбинированной терапии, также в качестве вспомогательного средства для премедикации. Фармакологическое действие основано на способности папаверина гидрохлорида ингибировать фермент фосфодиэстеразу, вызывать накопление в клетке циклического 3',5'-аденозинмонофосфата и уменьшать содержание внутриклеточного кальция. В результате снижается тонус гладких мышц внутренних органов и сосудов при спастических состояниях, что ведет к расширению артерий и способствует увеличению кровотока<sup>1</sup>.

Впервые папаверин был выделен из млечного сока незрелых плодов мака снотворного (*Papaver somniferum*) — опиума, где его содержание достигает 1%. В настоящее время субстанцию папаверина получают синтетическим путем. В медицинской практике папаверин применяется в виде гидрохлорида [1, 2]. По химическому строению папаверина гидрохлорид относится к алкалоидам, производным бензлизохинолина (1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-6,7-диметоксиизохинолина гидрохлорид):



К родственным примесям папаверина относят носкапин, тебаин, которые являются сопутствующими алкалоидами при получении папаверина из опиума; а также папаверинол, дигидропапаверин, папавералдин, тетрагидропапаверин, относящиеся к промежуточным продуктам синтеза папаверина гидрохлорида [3]. В обзоре методов количественного

определения алкалоидсодержащих лекарственных препаратов показано, что наиболее широко в настоящее время применяются хроматографические, оптические и электрохимические методы, в частности, потенциометрия [4].

В Государственный реестр лекарственных средств<sup>2</sup> включена 241 запись с международным непатентованным названием папаверин, из них в лекарственной форме раствора для инъекций — 114 препаратов, в виде таблеток — 62 препарата, в виде суппозиториях ректальных — 46 препаратов. Субстанция и препараты папаверина гидрохлорида описаны в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV изд. (ГФ РФ XIV изд.) и ряде зарубежных фармакопей.

В ГФ РФ XIV изд. включена статья только на субстанцию папаверина гидрохлорида<sup>3</sup>, согласно которой для оценки содержания родственных примесей используется метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), для определения содержания основного вещества предусмотрен метод потенциометрического титрования. Согласно Европейской фармакопее<sup>4</sup> и Государственной фармакопее Республики Беларусь<sup>5</sup> контроль качества субстанции по вышеназванным показателям проводится аналогично с использованием метода ВЭЖХ и потенциометрического титрования. В Британской фармакопее<sup>6</sup> для инъекционных растворов папаверина для оценки показателей «Родственные примеси» и «Количественное определение» рекомендован метод ВЭЖХ. По Фармакопее США<sup>7</sup> в лекарственных формах родственные примеси не контролируют, для определения неорганических примесей в субстанции используют метод гравиметрии, предел содержания родственных алкалоидов папаверина (криптопина, тебаина) и других органических примесей определяют путем визуального сравнения с соответствующим эталонным раствором.

Обзор нормативной документации, регламентирующей контроль качества различных лекарственных форм папаверина, показал, что в большинстве случаев родственные примеси определяются количественно с помощью метода тонкослойной хроматографии, для определения действующего вещества используется метод УФ-спектрофотометрии. Определение родственных примесей методом ВЭЖХ

<sup>1</sup> Справочник лекарственных препаратов Vidal. <https://www.vidal.ru>

<sup>2</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru>

<sup>3</sup> ФС.2.1.0153.18. Папаверина гидрохлорид. Папаверин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М.; 2018. Monograph 01/2008:0102. Papaverine hydrochloride. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2019.

<sup>4</sup> Папаверина гидрохлорид. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Т. 3. Минск; 2008.

<sup>5</sup> Papaverine Injection. Monograph. British Pharmacopoeia. London; 2009.

<sup>6</sup> United States Pharmacopoeia. <https://online.uspnf.com/uspnf>

включено в ряд нормативных документов (НД) на зарегистрированные препараты: «Папаверин, суппозитории ректальные, 20 мг» и «Папаверин, раствор для инъекций 20 мг/мл» производства ОАО «Дальхимфарм», Россия, и «Папаверин, таблетки 40 мг» производства ООО «Ирбитский ХФЗ», Россия, и ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия.

Количественное определение папаверина гидрохлорида в лекарственных формах методом ВЭЖХ не предусмотрено НД. В связи с этим актуальной задачей является разработка методики контроля качества препаратов папаверина на основе чувствительного и селективного метода ВЭЖХ с возможностью одновременной оценки содержания родственных примесей и количественного определения действующего вещества. Использование ВЭЖХ-методики для анализа родственных примесей в субстанции также позволяет рассмотреть этот метод для целей сквозной стандартизации лекарственных препаратов папаверина.

Цель работы — разработка унифицированной методики определения родственных примесей и содержания папаверина гидрохлорида в различных лекарственных формах (растворе для инъекций, таблетках и суппозиториях ректальных) методом ВЭЖХ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили образцы препаратов папаверина отечественных производителей: «Папаверин, раствор для инъекций 20 мг/мл», «Папаверин, суппозитории ректальные, 20 мг», «Папаверин, таблетки 40 мг». Исследование осуществляли методами ВЭЖХ с УФ-детектированием на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity II DAD System и спектрофотометрии с регистрацией УФ-спектров на спектрофотометре Agilent 8453E UV-Vis System. Для пробоподготовки использовали ультразвуковую ванну Bandelin SONOREX™ Digital 10 P DK 255 P. В качестве стандартных образцов использовали папаверина гидрохлорид квалификации USP RS с содержанием действующего вещества 99,9% и носкапин квалификации EP CRS.

Статистическую обработку экспериментальных данных исследований (доверительная вероятность  $P = 95\%$ ) проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» ГФ РФ XIV изд. с помощью валидированных программ статистической обработки экспериментальных данных (Microsoft Excel) с вычислением граничных значений доверительного интервала среднего результата и определением ошибки единичного определения. Валидация предложенной методики выполнена согласно требованиям ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» ГФ РФ XIV изд.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования был проведен сравнительный анализ методик количественного определения папаверина в различных лекарственных формах методами спектрофотометрии и ВЭЖХ.

Для проведения исследований методом спектрофотометрии готовили испытуемые и стандартные растворы с концентрацией 0,02 мг/мл. В качестве растворителя использовали 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты. Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометре в максимуме поглощения при 309 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты.

Содержание папаверина гидрохлорида в испытуемых образцах составило: 19,0 мг/мл (относительное стандартное отклонение ( $RSD$ ) = 0,23%) в препарате «Папаверин, раствор для инъекций 20 мг/мл», 18,0 мг/супп. ( $RSD = 1,25\%$ ) в препарате «Папаверин, суппозитории ректальные, 20 мг», 38,4 мг/табл. ( $RSD = 0,17\%$ ) в препарате «Папаверин, таблетки 40 мг».

Определение родственных примесей и содержания папаверина гидрохлорида проводили методом ВЭЖХ с использованием подходов, описанных в монографии Европейской фармакопеи<sup>8</sup>.

Пробоподготовку проводили в зависимости от лекарственной формы. В качестве растворителя использовали смесь ацетонитрила (Fisher Scientific, квалификация «для ВЭЖХ») и фосфатного буферного раствора с pH 3,0 в соотношении 20:80. Для всех форм готовили испытуемый раствор с концентрацией 2 мг/мл для определения родственных примесей и с концентрацией 0,1 мг/мл для количественного определения папаверина.

Объем препарата для инъекций, соответствующий 20 мг папаверина гидрохлорида, довели растворителем до метки в мерной колбе.

Навеску порошка растертых таблеток, соответствующую 40 мг папаверина гидрохлорида, помещали в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляли 10 мл растворителя, обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин, охлаждали до комнатной температуры, довели объем раствора тем же растворителем до метки и фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Пробоподготовка суппозиторияев заключалась в освобождении от основы. Для этого массу измельченных суппозиторияев, соответствующую 50 мг папаверина гидрохлорида, помещали в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляли растворитель, нагревали на водяной бане до расплавления основы и тщательно взбалтывали при подогревании. Затем содержимое колбы охлаждали до комнатной температуры, фильтровали в мерную колбу

<sup>8</sup> Monograph 01/2008:0102. Papaverine hydrochloride. European Pharmacopeia. 10th ed. Strasbourg; 2019.

вместимостью 25 мл и доводили объем раствора растворителем до метки.

Хроматографирование проводили на обращенно-фазовой колонке Kromasil 100-5-C18, размер колонки 250×4,6 мм, размер частиц 5 мкм. Детектирование осуществляли с помощью спектрофотометрического детектора при длине волны 238 нм. Скорость потока — 1,0 мл/мин, температура колонки — 35 °С, объем вводимой пробы — 5 мкл. Подвижная фаза А (ПФА) — фосфатный буферный раствор рН 3,0 (1)<sup>9</sup>, подвижная фаза Б (ПФБ) — ацетонитрил, подвижная фаза В (ПФВ) — метанол. Использовали градиентный режим хроматографирования (табл. 1).

Для расчета содержания определяемых веществ применяли метод внешнего стандарта. Время удерживания папаверина гидрохлорида в описанных условиях составляло около 20 мин. Относительное

время удерживания носкапина (по папаверину гидрохлориду) — около 1,07 (рис. 1).

Для оценки содержания родственных примесей в качестве стандартного раствора использовали 0,004% раствор стандартного образца папаверина гидрохлорида.

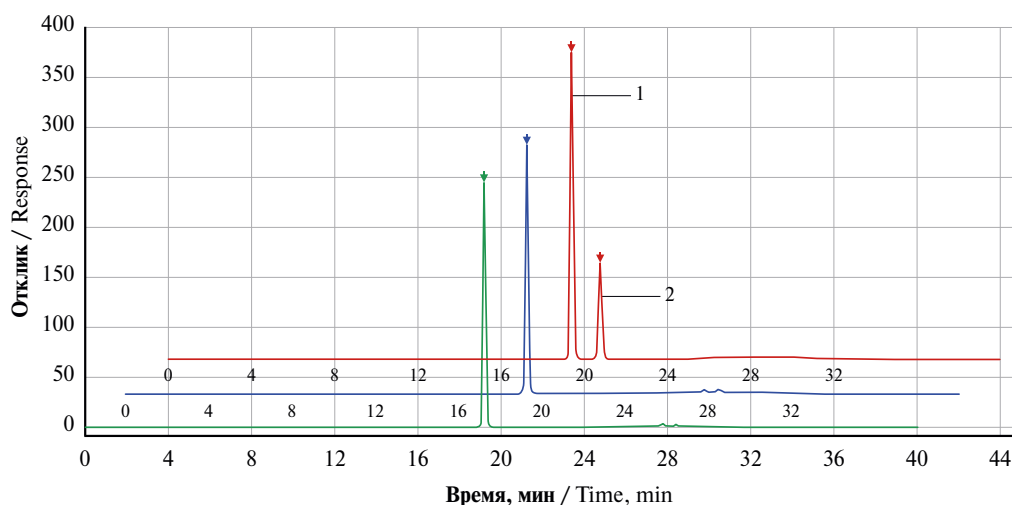
Тест пригодности хроматографической системы проводили по раствору для проверки разделительной способности, содержащему носкапин и папаверина гидрохлорид (рис. 1), и раствору для проверки чувствительности хроматографической системы, представляющему собой 0,05% раствор папаверина гидрохлорида относительно концентрации основного вещества в испытуемом растворе.

Норма содержания родственных примесей в папаверине растворе для инъекций, таблетках и суппозиториях ректальных для любой

**Таблица 1.** Программа градиентного элюирования для оценки содержания родственных примесей и количественного определения действующего вещества в препаратах папаверина гидрохлорида

**Table 1.** Gradient elution programme used for determination of product-related impurities and assay of active ingredients in papaverine hydrochloride products

Время, мин Time, min	Подвижная фаза А, % Mobile phase A, %	Подвижная фаза Б, % Mobile phase B, %	Подвижная фаза В, % Mobile phase C, %
0–5	85	5	10
5–12	85 → 60	5	10 → 35
12–20	60	5	35
20–24	60 → 40	5 → 20	35 → 40
24–27	40	20	40
27–32	40 → 85	20 → 5	40 → 10
32–40	85	5	10



**Рис. 1.** Типичные хроматограммы исследуемых растворов: — испытуемый раствор препарата; — стандартный раствор папаверина гидрохлорида; — раствор для проверки разделительной способности (1 — папаверина гидрохлорид, 2 — носкапин)

**Fig. 1.** A typical chromatogram of: — a test solution; — a standard solution of papaverine hydrochloride; — a resolution solution (1—papaverine hydrochloride, 2—noscapine)

<sup>9</sup> ОФС.1.3.0003.15. Буферные растворы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

неидентифицированной примеси составляет «не более 0,2%», для суммы примесей — «не более 1,0%». Во всех изученных образцах лекарственных препаратов «Папаверин, раствор для инъекций 20 мг/мл», «Папаверин, суппозитории ректальные, 20 мг», «Папаверин, таблетки 40 мг» содержание родственных примесей составило менее 0,05%.

При определении количественного содержания действующего вещества в изучаемых объектах в качестве стандартного раствора использовали 0,01% раствор папаверина гидрохлорида.

С учетом фактически полученных результатов для оценки пригодности хроматографической системы были установлены следующие требования:

- значение асимметрии пика папаверина гидрохлорида должно быть не более 2,0;

- эффективность колонки по пику папаверина гидрохлорида должна быть не менее 2000 теоретических тарелок;

- относительное стандартное отклонение площади пика папаверина гидрохлорида для 6 определений должно быть не более 5,0%.

Каждый испытуемый образец анализировали в виде трех параллельных проб, по результатам анализов которых рассчитывали относительное стандартное отклонение (*RSD*).

Содержание папаверина гидрохлорида (*X*) в таблетках, суппозиториях ректальных, растворе для инъекций (табл. 2) вычисляли по формулам (1)–(3) соответственно:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 20 \cdot 20 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot a_1 \cdot 1 \cdot 100}, \text{ мг/табл.}, \quad (1)$$

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 25 \cdot 20 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot a_1 \cdot 1 \cdot 100}, \text{ мг/супп.}, \quad (2)$$

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 10 \cdot 20 \cdot P}{S_0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot V \cdot 1 \cdot 100}, \text{ мг/мл}, \quad (3)$$

где  $S_1$  — площадь пика папаверина на хроматограмме испытуемого раствора;  $S_0$  — площадь пика папаверина на хроматограмме стандартного раствора;  $a_0$  — навеска стандартного образца папаверина гидрохлорида, мг;  $a_1$  — навеска препарата, мг;  $V$  — объем препарата, мл;  $P$  — содержание папаверина гидрохлорида в стандартном образце папаверина гидрохлорида, %;  $G$  — средняя масса одной таблетки (одного суппозитория), мг.

Таким образом, результаты количественного определения папаверина гидрохлорида в различных лекарственных формах методами спектрофотометрии и ВЭЖХ сопоставимы, и в качестве альтернативной может быть предложена ВЭЖХ-методика.

В рамках валидационных исследований была проведена оценка специфичности, линейности, внутрилабораторной прецизионности, правильности, повторяемости.

Условия регистрации хроматограмм приведены выше. Полученные данные статистически обрабатывали и строили график зависимости аналитического сигнала от концентрации определяемого вещества в анализируемой пробе в пределах аналитической области методики. Зависимость содержания действующих веществ в испытуемом образце от площади пика папаверина линейна, квадрат коэффициента корреляции ( $r^2$ ) составляет 0,9998 (критерий линейности  $\geq 0,99$ ), что подтверждает линейность в рассматриваемом диапазоне.

Правильность методики оценивали по величине отношения найденного количества папаверина к количеству папаверина в модельной смеси с добавками, которая составила 98,6–100,8%, что не выходит за пределы допустимого диапазона (критерий приемлемости 97–103%). Результаты валидации представлены в таблице 3 на примере

**Таблица 2.** Сводная таблица результатов количественного определения папаверина в препаратах методами спектрофотометрии и ВЭЖХ

**Table 2.** The results of papaverine determination in medicinal products (spectrophotometry and HPLC)

Испытуемый образец Test sample	Единицы измерения Unit	Норма Requirements	Количественное определение Assay			
			спектрофотометрия spectrophotometry		ВЭЖХ HPLC	
			результат анализа test result	относительное стандартное отклонение ( <i>RSD</i> ), % relative standard deviation ( <i>RSD</i> ), %	результат анализа test result	относительное стандартное отклонение ( <i>RSD</i> ), % relative standard deviation ( <i>RSD</i> ), %
Папаверин, раствор для инъекций 20 мг/мл Papaverine, solution for injection, 20 mg/mL	мг/мл mg/mL	19,0–21,0	19,0	0,23	19,8	0,30
Папаверин, таблетки 40 мг Papaverine, tablets, 40 mg	мг/табл. mg/tablet	37,0–43,0	38,4	0,17	38,8	1,09
Папаверин, суппозитории ректальные, 20 мг Papaverine, rectal suppositories, 20 mg	мг/супп. mg/suppository	18,0–22,0	18,0	1,25	18,6	0,25

**Таблица 3.** Результаты валидации аналитической методики количественного определения в растворе папаверина гидрохлорида

**Table 3.** The results of validation of the assay as applied to the papaverine hydrochloride solution

Характеристика Parameter	Требования Requirements	Результат Results		
Специфичность Specificity	Присутствие сопутствующих компонентов не влияет непредусмотренным образом на результат анализа The presence of related compounds does not inadvertently affect test results	Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика папаверина на хроматограмме раствора стандартного образца папаверина гидрохлорида. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности разрешение ( <i>R</i> ) между пиками папаверина и носкапина составляет 4,5 The retention time of the main peak in the chromatogram of the test solution corresponds to the retention time of the papaverine peak in the chromatogram of the papaverine hydrochloride standard solution. The resolution ( <i>R</i> ) between the papaverine peak and the noscapine peak in the chromatogram of the resolution solution is 4.5		
Линейность Linearity	Данные экспериментальных измерений аналитических сигналов 5 проб с различным содержанием определяемых веществ обработаны методом наименьших квадратов с использованием линейной модели: $y = bx + a$ Experimental data obtained from measurements of analytical signals of 5 samples containing different amounts of the analyte were processed using the least squares method and the linear model: $y = bx + a$  Коэффициент корреляции Correlation coefficient: $ r  \geq 0,99$	Содержание папаверина гидрохлорида в растворе Amount of papaverine hydrochloride in the solution		
		мг (mg)	%	Площадь пика, у.е. Peak area, a.u.
		16	80	
		18	90	
		20	100	
		22	110	
24	120	3045		
Уравнение прямой Line equation: $y = 126,01x - 0,107$  Коэффициент корреляции Correlation coefficient: $r^2 = 0,9998$ $ r  > 0,99$				
Аналитическая область Range	Методика применима в интервале 80–120% от минимального допустимого значения The method is applicable in the range 80–120% of the minimum acceptable value	Соответствует на основании данных по изучению линейности The result is satisfactory based on linearity data		
Правильность Trueness	Величина отношения найденного количества папаверина к количеству папаверина в модельной смеси с добавками не выходит за пределы допустимого диапазона (97–103%) The ratio of the measured amount of papaverine to the amount of papaverine in the spiked model mixture is within the acceptable range (97–103%)	Найдено, мг/мл Amount measured, mg/mL		
		Отношение найденного количества папаверина к количеству папаверина в модельной смеси с добавками, % The ratio of the measured amount of papaverine to the amount of papaverine in the spiked model mixture, %		
		15,86	99,1	
		17,83	99,0	
		19,84	99,2	
		21,7	98,6	
24,2	100,8			

Продолжение таблицы 3  
Table 3 (continued)

Характеристика Parameter	Требования Requirements	Результат Results			
Прецизионность Precision Повторяемость Repeatability	<i>RSD</i> результатов 6 определений количественного содержания папаверина гидрохлорида $\leq 3,0\%$ <i>RSD</i> of 6 determinations of papaverine hydrochloride $\leq 3.0\%$	Результаты 6 определений количественного содержания папаверина гидрохлорида: The results of 6 determinations of papaverine hydrochloride			
		№	Значение, мг/мл Result, mg/mL		
		1	19,89		
		2	19,85		
		3	19,78		
		4	19,90		
		5	19,85		
		6	19,77		
		Среднее значение Mean	19,84		
<i>RSD</i> = 0,30%					
Межлабораторная прецизионность Intermediate precision	Значение критерия Фишера ( $F_{\text{pract.}}$ ), вычисленное по результатам проведения испытаний разными исполнителями на разном оборудовании, должно быть меньше табличного значения ( $F_{\text{teor.}}$ ) The <i>F</i> -test value ( $F_{\text{pract.}}$ ) calculated from the results obtained by different operators using different equipment is less than the tabular value ( $F_{\text{teor.}}$ ) $F_{\text{pract.}} = s_1^2/s_2^2 \leq F_{\text{teor.}}$	№	Исполнитель 1 Оборудование 1 Operator 1 Equipment 1	Исполнитель 2 Оборудование 2 Operator 2 Equipment 2	
		1	19,90 мг/мл	19,88 мг/мл	
		2	19,85 мг/мл	19,87 мг/мл	
		3	19,78 мг/мл	19,80 мг/мл	
		<i>s</i>	0,060	0,065	
		$s^2$	0,0036	0,004225	
		$F_{\text{pract.}} = 0,004225/0,0036 = 1,17$ $F_{\text{teor.}}(0,05; 2; 2) = 19,00$ $F_{\text{pract.}} < F_{\text{teor.}}$			

Примечание.  $t(0,95; n-2)$  — коэффициент Стьюдента;  $s_1, s_2$  — большее и меньшее стандартные отклонения полученных результатов соответственно;  $s$  — стандартное отклонение свободного члена.  
Note.  $t(0.95; n-2)$ —Student's *t*-test;  $s_1, s_2$ —the higher and lower standard deviations of the obtained results, respectively;  $s$ —standard deviation of the intercept.

образца препарата «Папаверин, раствор для инъекций 20 мг/мл».

В ходе проведения валидации методики получены результаты, соответствующие критериям приемлемости.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенной экспериментальной работы показана возможность совместного определения родственных примесей и количественного определения действующего вещества в растворе для инъекций, таблетках и суппозиториях ректальных папаверина гидрохлорида методом ВЭЖХ. Предложена унифицированная методика

определения родственных примесей и содержания папаверина гидрохлорида в растворе для инъекций, таблетках и суппозиториях ректальных методом ВЭЖХ. Методика позволяет получить достоверные и воспроизводимые результаты, является высокочувствительной, селективной и может быть использована для количественного определения действующего вещества в препаратах папаверина. Методика может быть рекомендована в качестве альтернативной для включения в проекты фармакопейных статей для Государственной фармакопеи Российской Федерации «Папаверин, раствор для инъекций», «Папаверин, суппозитории ректальные», «Папаверин, таблетки».

**Вклад авторов.** *Н. П. Антонова* — концепция и дизайн работы, написание текста статьи и критический пересмотр его содержания; *Е. П. Шефер* — сбор данных литературы, написание текста статьи и критический пересмотр его содержания; *Н. Е. Семенова* — проведение экспериментальных исследований методом ВЭЖХ; *С. С. Прохвятилова* — сбор и анализ данных литературы, критический пересмотр содержания текста статьи; *А. М. Калинин* — статистическая обработка экспериментальных данных, заключительные стадии редактирования; *С. А. Кучугурин* — проведение экспериментальных исследований методом спектрофотометрии; *В. Н. Макухин* — проведение экспериментальных исследований методами ВЭЖХ и спектрофотометрии.

**Authors' contributions.** *Natalia P. Antonova*—elaboration of the study concept and design, drafting and revision of the paper; *Elena P. Shefer*—literature review, drafting and revision of the paper; *Natalia E. Semenova*—experimental part of the study (HPLC); *Svetlana S. Prokhvatilova*—collection and analysis of literature data; *Artem M. Kalinin*—statistical processing of

experimental data, final editing of the paper; *Sergey A. Kuchugurin*—experimental part of the study (spectrophotometry); *Viktor N. Makukhin*—experimental part of the study (HPLC and spectrophotometry).

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Солодухина ЛА, Абросимова ЛА. Способ получения папаверина гидрохлорида. Патент Российской Федерации № 2647583 C2; 2018. [Method for the preparation of papaverine hydrochloride. Patent of the Russian Federation No. 2647583 C2; 2018 (In Russ.)]
2. Маринченко ДМ. Алкалоиды группы изохинолина и их применение в медицине и фармации. В кн.: Сикорский АВ, Доронина ОК, ред. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации*. Сб. тезисов докладов LXXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Минск: БГМУ; 2017. С. 202. [Marinchenko DM. Alkaloids of the isoquinoline group and their use in medicine and pharmacy. In: Sikorsky AV, Doronina OK, ed. *Actual problems of modern medicine and pharmacy*. Abstracts of the LXXI International scientific and practical conference of students and young scientists. Minsk: BGMU; 2017. P. 202 (In Russ.)]
3. Hifnawy MS, Muhtadi FJ. Analytical profile of papaverine hydrochloride. *Analytical Profiles of Drug Substances*. 1988;17:367–447. [https://doi.org/10.1016/S0099-5428\(08\)60223-3](https://doi.org/10.1016/S0099-5428(08)60223-3)
4. Лизунова ГМ, Ямбулатова ЕВ. Обзор методов количественного определения алкалоидсодержащих лекарственных препаратов. *Молодой ученый*. 2013;(5):187–92. [Lizunova GM, Yambulatova EV. Review of methods for quantitative determination of alkaloid-containing drugs. *Moloday ucheny=Young Scientist*. 2013;(5):187–92 (In Russ.)]

### ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Антонова Наталья Петровна**, канд. биол. наук. *Natalia P. Antonova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7818-5303>

**Шефер Елена Павловна**, канд. фарм. наук. *Elena P. Shefer*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8389-4799>

**Семенова Наталья Евгеньевна**. *Natalia E. Semenova*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6787-0647>

**Прохвятилова Светлана Степановна**, канд. фарм. наук. *Svetlana S. Prokhvatilova*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3278-1994>

**Калинин Артем Михайлович**. *Artem M. Kalinin*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4980-3248>

**Кучугурин Сергей Александрович**. *Sergey A. Kuchugurin*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9439-9611>

**Макухин Виктор Николаевич**. *Viktor N. Makukhin*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2845-1060>

Статья поступила 29.06.2020

После доработки 14.01.2021

Принята к печати 20.02.2021

Article was received 29 June 2020

Revised 14 January 2021

Accepted for publication 20 February 2021