

Ан.А. Яремчук, О.М. Хишова

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ПРИМЕСЕЙ В ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ «КОМБИСЕПТ»

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

В статье представлены результаты исследования по разработке методики определения сопутствующих примесей методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в комбинированной мази «Комбисепт» для лечения гнойных ран в I фазе раневого процесса.

Доказано, что возможной контролируемой с помощью разработанной методики примесью в мази является продукт деструкции левомицетина, основной из которых – (1R,2R)-(-)-2-Амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиол.

Также приведены данные о проведении валидации предложенной методики с применением кислотной, щелочной, окислительной и комбинированной стрессовой деструкции субстанции левомицетина ввиду получения возможных примесей распада.

Приведены данные по определению специфичности и линейности разработанной методики.

На основании проведенной валидации доказано, что методика определения сопутствующих примесей является специфичной, линейной в отношении определения основного продукта деструкции левомицетина – (1R,2R)-(-)-2-Амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиола, и позволяет определять примеси в мази за установленное время анализа.

Учитывая данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности установлен и обоснован максимально допустимый предел содержания сопутствующих примесей на начало и окончание срока годности лекарственного средства.

Ключевые слова: валидация, деструкция, левомицетин, высокоэффективная жидкостная хроматография, пригодность хроматографической системы, условия хроматографирования, пробоподготовка, критерии приемлемости, продукты деструкции, испытания стабильности.

ВВЕДЕНИЕ

Мазь «Комбисепт» – инновационное комбинированное лекарственное средство (ЛС) для наружного применения, предназначенное для терапии гнойно-воспалительных заболеваний различной этиологии в I фазе раневого процесса.

«Комбисепт» представляет собой многокомпонентное ЛС, в состав которого входят следующие активные фармацевтические ингредиенты (АФИ): декспантенол – 50,0 мг / 1 г мази; хлорамфеникол (левомицетин) – 7,5 мг в 1 грамме мази; бензалкония хлорид – 5,0 мг в 1 грамме мази.

Согласно действующим зарубежным руководствам [1, 2] к определению и стандартизации сопутствующих примесей в ЛС устанавливались следующие требования:

– в ЛС контролировались органические примеси, образующиеся в результате разложения АФИ;

– примеси, образующиеся в процессе синтеза АФИ и не являющиеся продуктами разложения, не включались при расчете суммарного содержания примесей в ЛС.

При анализе возможности образования потенциальных продуктов деструкции в мази учитывались особенности химической структуры (АФИ).

Наиболее возможно образуемой примесью в мази является (1R,2R)-2-амино-1-(4-нитрофенил) пропан-1,3-диол – продукт разложения левомицетина, получаемый при его щелочном и кислотном гидролизе по схеме, представленной на рисунке 1.

Основными физико-химическими

методами анализа, используемыми для определения возможных продуктов деструкции левомицетина, являются: метод тонкослойной хроматографии [3]; метод газожидкостной хроматографии [4,5]; ме-

тод ВЭЖХ [6-9].

Декспантенол и бензалкония хлорид в готовом лекарственном средстве проявляют стабильность и продуктов распада не образуют.

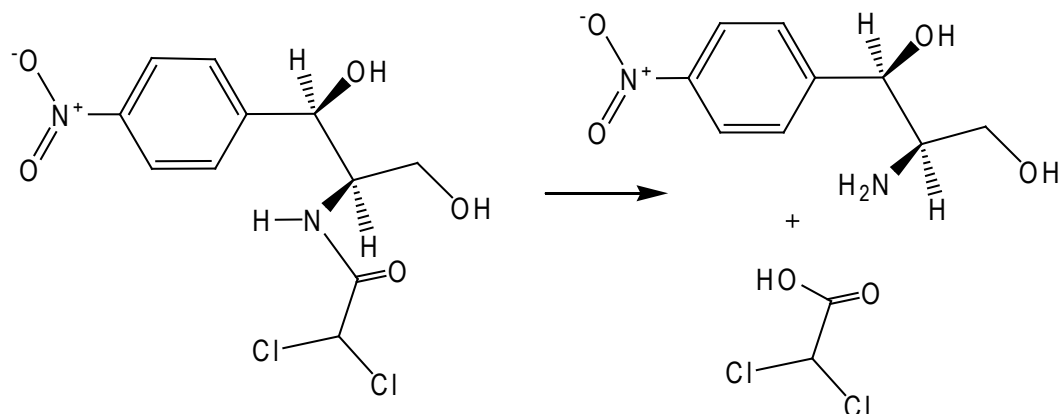


Рисунок 1 – Схема гидролиза левомицетина

Целью настоящей работы явилась:

- 1) разработка методики определения примеси в мази «Комбисепт» методом ВЭЖХ;
- 2) установление структуры растущей примеси;
- 3) обоснование допустимых пределов содержания примесей на начало и окончание срока годности лекарственного средства с учётом динамики их роста в условиях проведения долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности.

При разработке методики было необходимо разработать процедуру пробоподготовки мази, отвечающей физико-химическим свойствам АФИ, и подобрать условия хроматографирования, позволяющие разделить пики примесей с пиками АФИ и основы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования. Объектами исследований явились опытные образцы и образцы опытно-промышленных серий мази с использованием АФИ, зарегистрированных в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь и соответствующих требованиям Европейской Фармакопеи [10]: декспантенол (НД РБ 0103 С-2010), хлорамфеникол (НД РБ 1023 С-2011); бензалкония хлорид (НД РБ 0980 С-2011). В качестве компонентов мазевой основы использовали: макрогол – 400 (ГФ

РБ, 2 том, с. 192); макрогол – 1500 (ГФ РБ, 2 том, с. 192).

Оборудование. Определение примесей методом ВЭЖХ проводили на хроматографе Agilent-1100 следующей комплектации: четырёхканальный плунжерный насос фирмы «Agilent» (до 400 бар) со скоростью потока 0,001-10 мл/мин с отсеком для растворителей и шагом регулировки подачи растворителя 0,001 мл/мин «Agilent»; вакуумный дегазатор на 4 канала с производительностью до 10 мл/мин «Agilent»; блок автоматического введения проб с объёмом инъекции от 0,1 мкл до 100 мкл с шагом 0,03 мкл «Agilent». Идентификацию сопутствующих примесей осуществляли с помощью диодно-матричного спектрофотометрического детектора фирмы Agilent.

Воду очищенную для хроматографии получали с помощью системы очистки воды Sartorius, обеспечивающей получение сверхчистой воды с удельным сопротивлением не менее 18,2 МОм·см.

Для подтверждения структуры продукта деструкции левомицетина с целью его специфицирования был проведён анализ ЛС с помощью жидкостного хроматографа Surveyor Plus (Thermo Fisher Scientific, США) с гибридным масс-спектрометрическим детектором типа линейный квадруполь – орбитальная ловушка LTQ Orbitrap Discovery (Thermo Fisher Scientific, США).

Ускоренные испытания стабильности лекарственного средства проводили с использованием климатической камеры Binder.

Пробоподготовка анализируемых растворов. В качестве растворителя использовали систему: вода для хроматографии – метанол в соотношении (50:50) об/об.

Для приготовления испытуемого раствора брали соответствующую навеску лекарственного средства и растворяли в растворителе при нагревании до достижения конечной концентрации левомецетина 0,9 мг/мл.

В качестве раствора сравнения для определения предельного содержания неидентифицированных примесей, испытуемый раствор разбавлялся в 100 раз (1%).

В качестве раствора сравнения для определения содержания идентифицированной примеси брали навеску стандартного образца (1R,2R)-(-)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиола и растворяли в растворителе до достижения конечной концентрации 0,018 мг/мл (2%).

В качестве раствора для проверки пригодности хроматографической системы использовался раствор стандартного образца левомецетина, с добавлением раствора аммиака концентрированного и дальнейшим его нагреванием.

Для доказательства того, что единичная примесь на хроматограмме испытуемого раствора с соответствующим временем удерживания по своей структуре является (1R,2R)-(-)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиолом, был проведен анализ с использованием комбинации методов ВЭЖХ/МС.

Масс-спектрометрическую детекцию левомецетина осуществляли в отрицательном режиме ионизации при полном сканировании в диапазоне m/z 50 – 500 и выделении иона с m/z – 321,00505 в режиме высокого разрешения с точностью ± 5 ppm. Масс-спектрометрическую детекцию примеси левомецетина осуществляли в положительном режиме ионизации при полном сканировании в диапазоне m/z 50 – 500 и выделении иона с m/z + 213,08698 в режиме высокого разрешения с точностью ± 5 ppm.

Валидация. В целях доказательства пригодности разработанной методики для определения сопутствующих примесей

была проведена её валидация в соответствии с установленными требованиями [11-14] на опытных образцах и модельных смесях, полученных в лабораторных условиях из компонентов ЛС.

Избирательность (специфичность) методики оценивали по отсутствию перекрывания пиков основы с пиками примесей и пиками АФИ на хроматограмме испытуемого раствора.

Для экспериментального изучения зависимости скорости гидролиза хлорамфеникола от значения pH навеску субстанции хлорамфеникола подвергали щелочному и кислотному гидролизу (диапазон pH 1,1 – 12,0 с точностью до $\pm 0,05$ единиц).

В целях получения возможных продуктов деструкции левомецетина субстанцию хлорамфеникола подвергали окислительной деструкции (30% раствор пероксида водорода) и комбинированной стрессовой деструкции (температура + 40°C, относительная влажность – 80%; включённые лампы УФ-света и видимого света).

Долгосрочные испытания стабильности ЛС проводили с периодичностью каждые 3 месяца в течение первого года хранения, каждые 6 месяцев в течение второго года в условиях, применимых ко II климатической зоне: температура хранения (25 ± 2)°C, относительная влажность воздуха (60 ± 5)%.

Ускоренные испытания стабильности проводили при температуре хранения (40 ± 2)°C, относительной влажности воздуха (75 ± 5)%, в течение 6 месяцев с периодичностью в один месяц.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования позволили обосновать методику определения сопутствующих примесей в лекарственном средстве.

Была разработана следующая пробоподготовка лекарственного средства: к 3,0000 г испытуемого ЛС добавляли 15 мл растворителя, состоящего из воды для хроматографии – метанола (50:50) об/об, и нагревали на водяной бане при температуре (60 ± 5)°C при интенсивном перемешивании до растворения «основы». Колбу с содержимым охлаждали до комнатной температуры и доводили до объема 25,0 мл тем же растворителем. Полу-

ченный испытуемый раствор фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,2 мкм.

Для приготовления раствора для проверки пригодности хроматографической системы 0,0250 г субстанции хлорамфеникола растворяли в 15 мл растворителя, состоящего из воды для хроматографии – метанола (50:50) об/об, добавляли 0,25 мл аммиака раствора концентрированного. Полученный раствор нагревали на водяной бане при температуре $(60 \pm 5)^\circ\text{C}$ в течение 20 мин, охлаждали до комнатной температуры, доводили до объема 25,0 мл этим же растворителем, перемешивали и фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,2 мкм.

Предельное содержание неидентифицированных примесей и их суммы рассчитывали исходя из сравнения площадей пиков примесей в испытуемом растворе с площадью пика хлорамфеникола в растворе сравнения, приготовленном следующим образом: 1,0 мл испытуемого раствора доводили растворителем до объема 100,0 мл (1%).

Предельное содержание идентифицированной примеси ((1R,2R)-(-)-2-Амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиола) рассчитывали методом внешнего стандарта, исходя из сравнения площади пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора с площадью пика примеси на хроматограмме раствора сравнения, приготовленного следующим образом: 0,0900 г РСО ((1R,2R)-(-)-2-Амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиола (идентифицируемая примесь) растворяли в 50 мл растворителя, состоящего из воды для хроматографии – метанола (50:50) об/об, доводили объем раствора этим же растворителем до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводили растворителем до объема 100,0 мл (2%).

При установлении условий хроматографирования учитывали, что время удерживания (1R,2R)-2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диола сильно зависит от значения рН подвижной фазы [15]. В связи с этим в состав элюента было предусмотрено введение ион-парного реагента – гептансульфонат натрия и установление значения рН подвижной фазы $(3,00 \pm 0,05)$.

Отмечено, что наиболее удовлетворительное разделение продуктов распада ле-

вомицетина удалось получить, используя хроматографическую колонку с октилсилильной прививкой.

На основании анализа литературных данных, результатов проведенных исследований были подобраны оптимальные условия хроматографирования, позволяющие обеспечить разделение пика левомицетина с продуктами его распада и пиками «основы»: хроматографическая колонка размерами (150×4,6) мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5,0 мкм (например, колонка Agilent «Eclipse XDB-C8» или аналогичная, для которой выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы»); температура колонки – 30°C ; подвижная фаза: ацетонитрил для хроматографии – 3,4 г калия дигидрофосфата и 2,0 г натрия гептансульфоната растворяли в 900 мл воды для хроматографии, доводили до значения рН $(3,00 \pm 0,05)$ фосфорной кислотой, объем раствора доводили до 1000,0 мл водой для хроматографии Р, (25:75) об/об; скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин; детектор спектрофотометрический: длина волны регистрации – 278 нм; объем вводимой пробы: 10,0 мкл.

Хроматограмма испытуемого раствора и хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы представлены на рисунках 2 и 3, соответственно.

При хроматографировании испытуемого раствора было установлено, что эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику хлорамфеникола, составляет более 10000 теоретических тарелок. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы разрешение между пиками хлорамфеникола и идентифицированной примесью ((1R,2R)-(-)-2-Амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиола) составляет более 10.

Доказана специфичность методики: показано, что в условиях проведения испытания ни используемый растворитель, ни подвижная фаза, ни компоненты плацебо не искажают результатов определения сопутствующих примесей.

При проведении кислотного и щелочного гидролиза субстанции левомицетина был обнаружен рост пика продукта деструкции хлорамфеникола (1R,2R)-

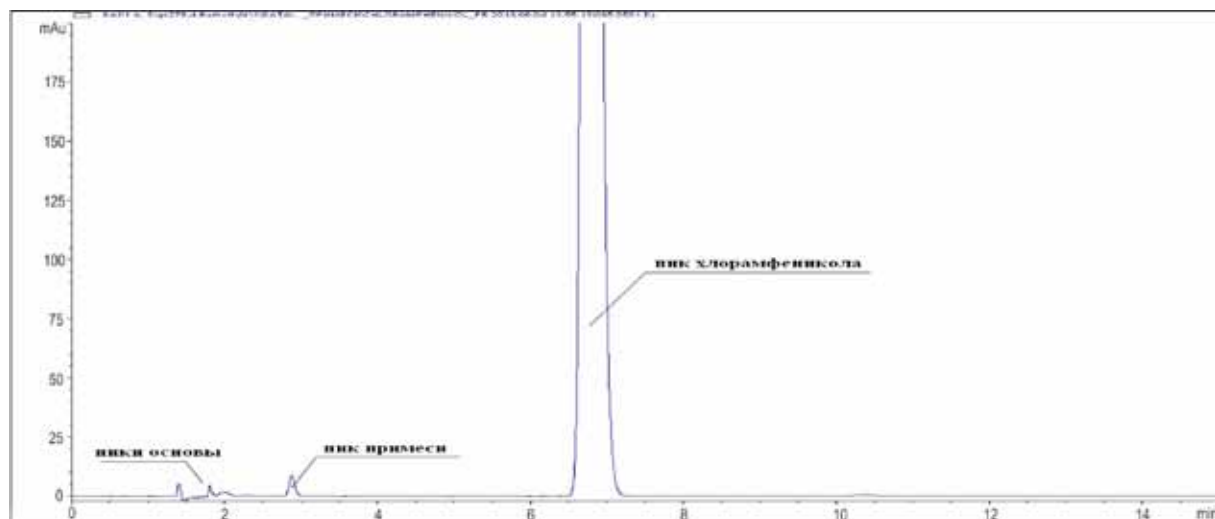


Рисунок 2 – Хроматограмма испытуемого раствора

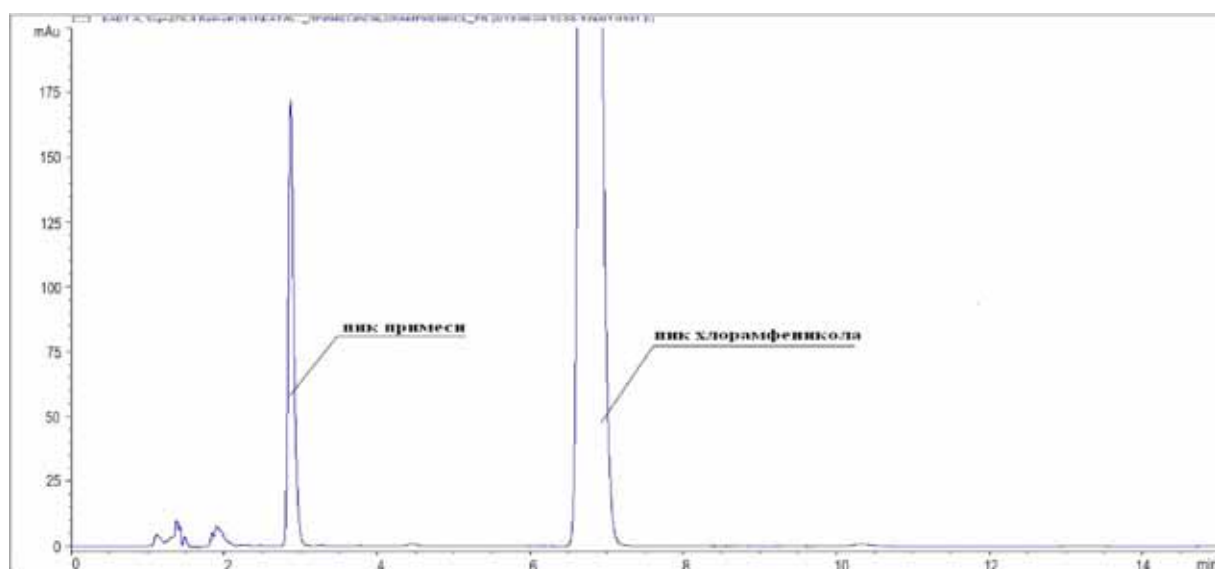


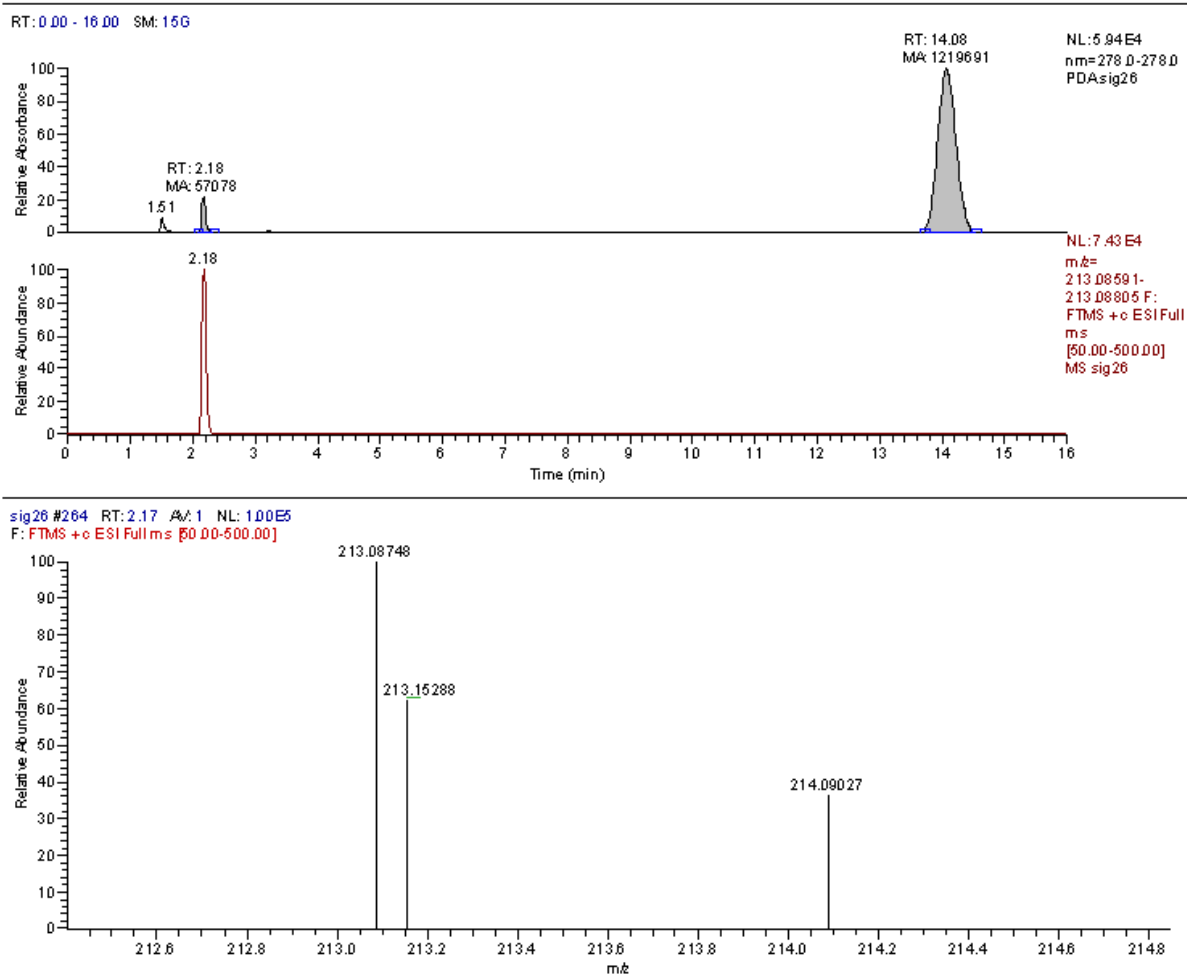
Рисунок 3 – Хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы

(–)-2-Амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиол. Других пиков обнаружено не было. Установлена линейная зависимость роста продукта распада хлорамфеникола от значения рН в диапазоне значений 1,1–11. При достижении определенного критического значения рН (~ 11) зависимость роста продукта распада хлорамфеникола от значения рН приобретает вид, близкий к экспоненциальной функции.

В условиях окислительной деструкции 30% раствором пероксида водорода наблюдали стабильность субстанции левомицетина.

Основным продуктом распада хло-

рамфеникола при стрессовой деструкции явилась идентифицированная примесь ($t_{уд} \sim 3,0$ мин) (1R,2R)-(–)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиол. Стрессовую деструкцию субстанции хлорамфеникола осуществляли в климатической камере с установлением следующих параметров: температура + 40°C, относительная влажность – 80%. Включали лампы УФ-света с преобладающей длиной волны эмиссии 254 нм и мощностью, равной 100 Ватт, а также включали лампы видимого света с широким диапазоном длин волн эмиссии от 400 нм до 900 нм и мощностью, равной 300 Ватт.



Панель 1 – хроматограмма с PDA-детекцией (278 нм);
 Панель 2 – хроматограмма по ионному току с $m/z +213,08698 \pm 5$ ppm;
 Панель 3 – масс-спектр в диапазоне m/z 212.4-214.8, снятый в максимуме пика примеси

Рисунок 4 – Хроматограмма разделения испытуемого образца с масс-спектрометрической детекцией в положительном режиме ионизации

По совпадению хромото-масс-спектрометрических характеристик (представлены на рисунках 4 и 5) доказано, что основным продуктом деструкции хлорамфеникола в испытуемом растворе с соответствующим временем удерживания является (1R,2R)-(-)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиол.

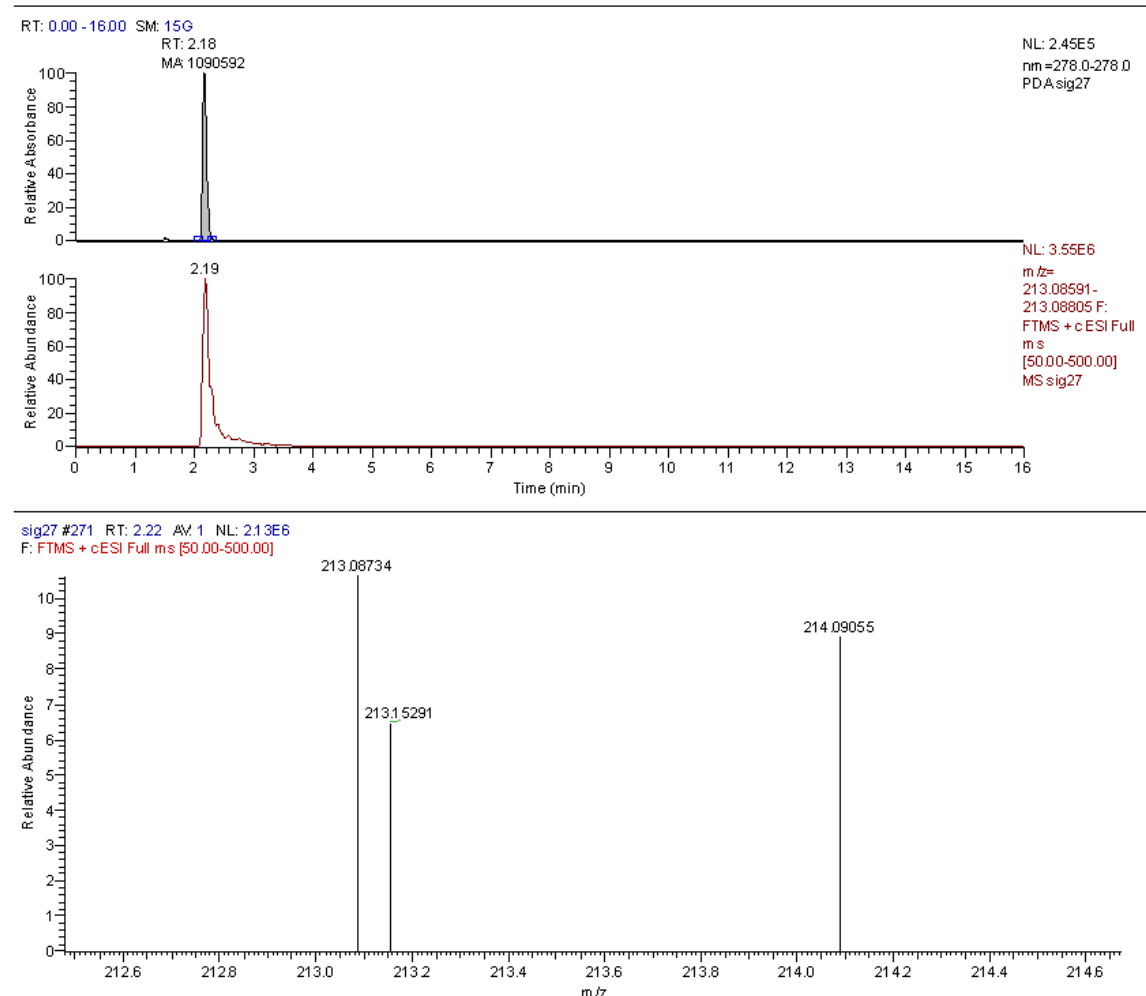
При статистической обработке линейной зависимости площади пика идентифицированной примеси от её содержания в модельном растворе в диапазоне от 0,01% до 2,0% коэффициент корреляции линейного регрессионного графика составил 0,9998. Предел количественного определения идентифицированной примеси хлорамфеникола наблюдали при концентрации примеси в $\sim 0,006\%$.

При проведении ускоренных испыта-

ний стабильности ЛС (температура $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$, относительная влажность воздуха $(75 \pm 5)\%$) в течение 6 месяцев, наблюдали рост идентифицированной примеси до 2,303%.

Установление допустимого содержания идентифицированной примеси, неидентифицированной примеси и суммы неидентифицированных примесей осуществляли с помощью экстраполяции имеющихся данных по продолжающемуся испытанию стабильности в условиях долгосрочных испытаний (температура $-(25 \pm 2)^\circ\text{C}$, влажность $-(60 \pm 5)\%$) в течение 18 месяцев.

На рисунках 6, 7 и 8 представлены линии регрессии, построенные по средним значениям данных, полученных в условиях долгосрочных испытаний, для опыт-



Панель 1 – хроматограмма с PDA-детекцией (278 нм);
 Панель 2 – хроматограмма по ионному току с $m/z +213,08698 \pm 5$ ppm;
 Панель 3 – масс-спектр в диапазоне m/z 212.5-214.6, снятый в максимуме пика примеси

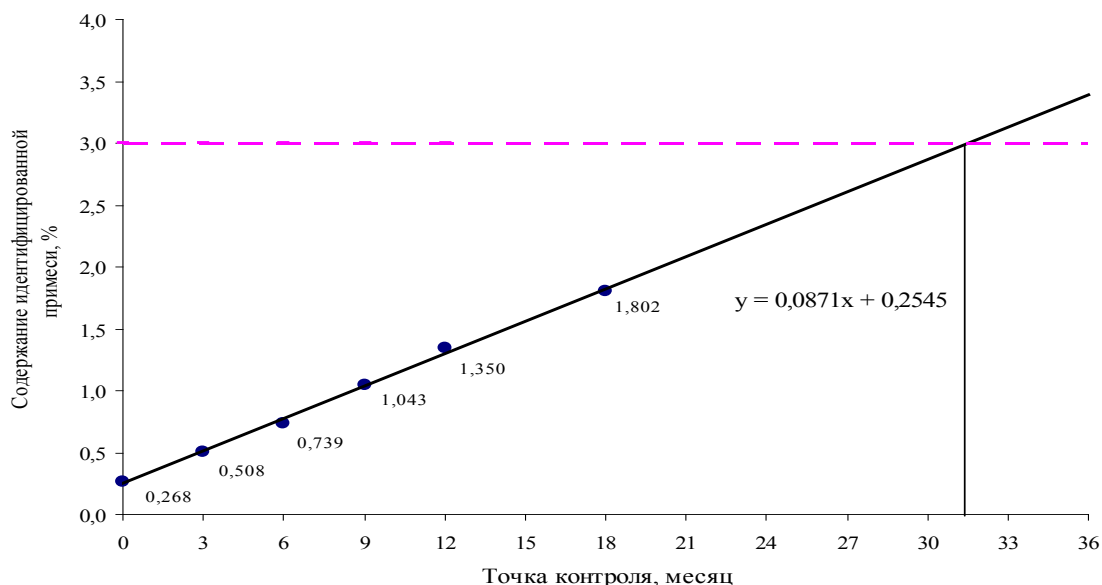
Рисунок 5 – Хроматограмма разделения стандартного раствора (b) примеси (1R,2R)-(-)-2-Амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиола с масс-спектрометрической детекцией в положительном режиме ионизации

но-промышленных серий 010512, 011211 и 021211 ЛС «Комбисепт» по показателю качества «Сопутствующие примеси».

Как видно из рисунка 6, на протяжении изучения долгосрочной стабильности (18 месяцев) разработанного ЛС наблюдается рост идентифицированной примеси, зависимость которого подчиняется уравнению первого порядка. Проведя экстраполяцию из точки абсцисс (24 месяца) к функции роста идентифицированной примеси, точка пересечения соответствует значению содержания идентифицированной примеси ~ 2,5% на оси ординат. Роста неидентифицированной примеси на протяжении 18 месяцев хранения ЛС не наблюдали.

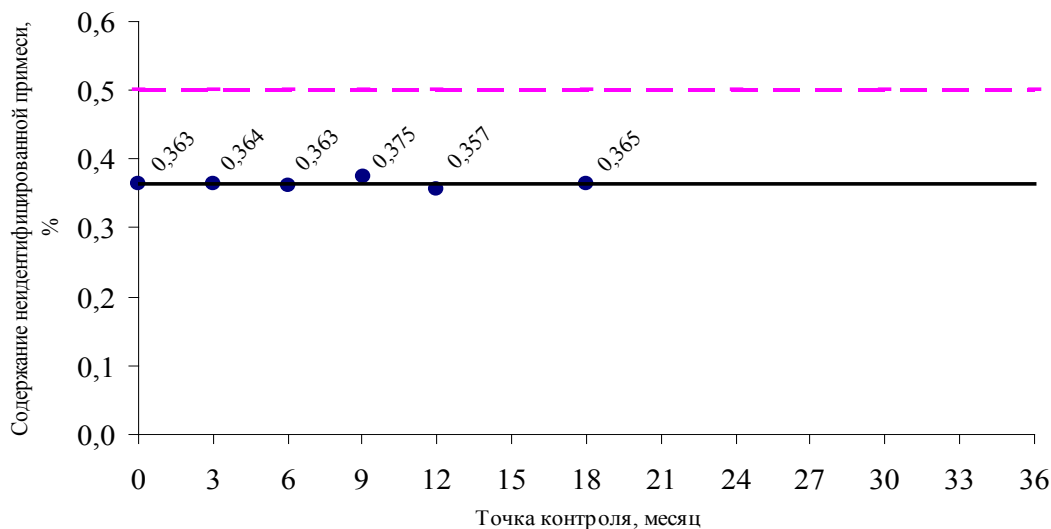
Таким образом, нами установлено содержание примесей в ЛС на начало срока годности:

- идентифицированная примесь – не более 2,0%;
 - любая неидентифицированная примесь – не более 0,5%;
 - сумма неидентифицированных примесей – не более 1,0%;
- на конец срока годности:
- идентифицированная примесь – не более 3,0%;
 - неидентифицированная примесь – не более 0,5%;
 - сумма неидентифицированных примесей – не более 1,0%.



- Экспериментальные данные; — линия регрессии; - - - - - верхний предел критерия приемлемости содержания идентифицированной примеси – 3,0%

Рисунок 6 – Определение срока годности на основании данных о содержании идентифицированной примеси



- Экспериментальные данные; — линия регрессии; - - - - - верхний предел критерия приемлемости содержания неидентифицированной примеси – 0,5%

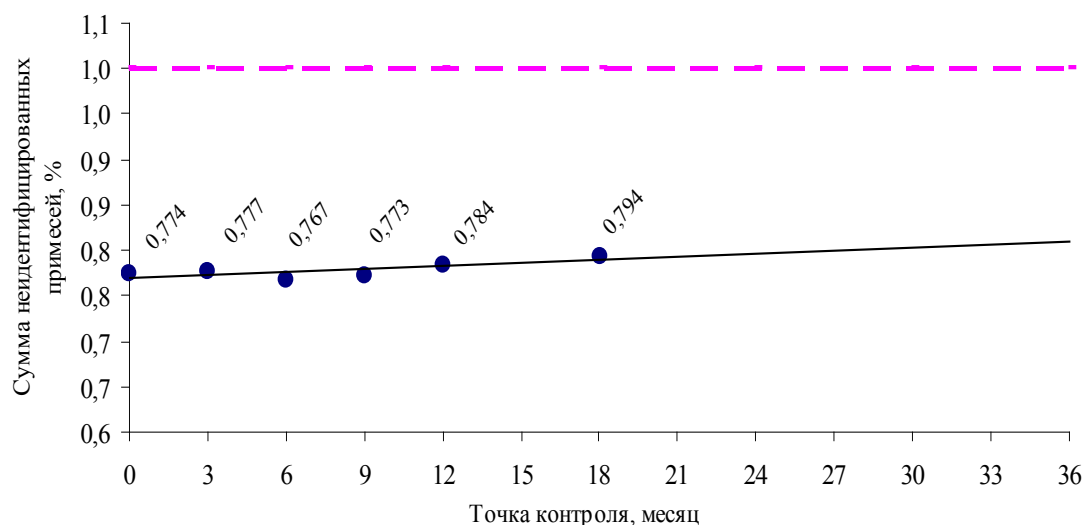
Рисунок 7 – Определение срока годности на основании данных о содержании неидентифицированной примеси

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработана методика определения сопутствующих примесей хлорамфеникола в ЛС на колонке размерами (150×4,6) мм, заполненной силикагелем октилси-

лильным для хроматографии Р с размером частиц 5,0 мкм при использовании подвижной фазы, содержащей ион-парный реагент.

2. Подобраны оптимальные условия хроматографирования, позволяющие обе-



- Экспериментальные данные; — линия регрессии; - - - - - верхний предел критерия приемлемости содержания суммы неидентифицированных примесей – 1,0%.

Рисунок 8 – Определение срока годности на основании данных о содержании суммы неидентифицированных примесей

спечить удовлетворительное разделение пиков левомицетина, его продуктов распада и пиков мазевой основы.

3. В ходе работы были выявлены следующие проявления нестабильности субстанции хлорамфеникола:

- субстанция хлорамфеникола в условиях щелочной и кислотной деструкции дает один продукт распада – (1R,2R)-2-амино-1-(4-нитрофенил) пропан-1,3-диол, структура которого подтверждена с помощью масс-спектрометрического анализа;

- продукт распада хлорамфеникола (1R,2R)-2-амино-1-(4-нитрофенил) пропан-1,3-диол образуется при комбинированной стрессовой деструкции;

- доказано, что субстанция хлорамфеникола устойчива к воздействию окислителей.

4. Установлено, что разработанная методика является селективной по продуктам деструкции хлорамфеникола и линейной, что позволяет сделать вывод о её валидности и включить в фармакопейную статью производителя.

5. На основании экстраполяции данных по изучению стабильности ЛС в условиях долгосрочных испытаний установлен предел содержания примесей на начало и окончание срока годности ЛС (2 года).

SUMMARY

An.A. Yaremchuk, O.M. Khishova
DEVELOPMENT OF THE TEST
METHOD FOR DETERMINATION OF
RELATED
IMPURITIES IN AN OINTMENT
COMBISEPT

The article describes the results of the study on development of the related impurities determination method by high-performance liquid chromatography in the co-formulated ointment Combisept indicated for treatment of septic wounds in Phase I of wound process.

It was proved that possible impurities in the ointment, which can be controlled with the help of the developed method, are Laevomycesin degradation products, the main of which is (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propanediol.

It also includes data on validation of the offered method by means of acid, alkaline, oxidative, and combined stress degradation of Laevomycesin substance considering appearance of possible decomposition impurities.

The article contains data on determination of specificity and linearity of the developed method.

On the basis of the validation performed

the method for determination of related impurities was proved to be specific, linear in relation to determination of the main Laevomyces decomposition product, (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propanediol, and enables determination of the impurity in the ointment within the set time for test.

The maximum acceptable limit for related impurities upon release and at the end of expiry period of the medicinal agent was set and justified taking into account the data on long-term and accelerated stability studies.

Keywords: validation, decomposition, Laevomyces, high-performance liquid chromatography, chromatographic system suitability, chromatographic conditions, sample preparation, acceptance criteria, decomposition products, stability studies.

ЛИТЕРАТУРА

1. Настанова 42-3.2:2004. – Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності / В. Георгієвський [та ін.] – Київ, МОЗ України, 2004. – 38 с.

2. ICH harmonized tripartite Guideline // Q3B(R2) Impurities in New Drug Products. – 2006. – P. 12.

3. Simplified thin-layer chromatographic method for the simultaneous determination of chloramphenicol and 1-(4'-nitrophenyl)-2-aminopropane-1,3-diol Piergiorgio Pietta // Journal of Chromatography. – 1979. – Vol. 177. – № 1. – P.177-179.

4. GAS chromatographic determination and GAS chromatographic- mass spectrometric analysis of chloramphenicol, thiamphenicol and their metabolites / Terumichi Nakagawa [et al.] // Journal of Chromatography. – 1975. – Vol. 111. – № 2. – P. 355-364.

5. Analysis of antibiotics by GAS chromatography, II. Chloramphenicol/ Michel Margosis // Journal of Chromatography. – 1970. – Vol. 47. – № 3. – P. 341-347.

6. High-performance liquid chromatographic determination of chloramphenicol and 2-amino-1-(p-nitrophenyl)-1,3- propanediol in pharmaceutical formulations / M.J.Lebelle [et al.] // Journal of Chromatography. – 1979. – Vol. 170. – № 1. – P. 282-287.

7. Separation and determination of the hydrolysis products of chloramphenicol in pharmaceutical preparation by high-performance liquid chromatography / Syed Laik

Ali // Journal of Chromatography. – 1978. – Vol. 154. – № 1. – P. 103-105.

8. Separation of some chloramphenicol intermediates by high-pressure ion-exchange chromatography/ Gy.Vich [et al.] // Journal of Chromatography. – 1974. – Vol. 102. – P. 381-383.

9. Analysis of Chloramphenicol and Its Related Compound 2-Amino-1-(4-nitrophenyl)propane-1,3-diol by Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography with UV Detection / Fuad Al-Rimawi, Maher Kharoaf// Chromatography Research International Chromatography. – 2011 – Vol. 2011. – P. 1-6.

10. European Pharmacopoeia 6.0. – Strasbourg, 2008. – 3308 p.

11. Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний: ТКП 432 – 2012 (02041) – Введ. 01.03.2013. – Минск: Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 2012. – 18 с.

12. ICH harmonized tripartite Guideline // Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. – 1994. – 1996. – P. 13.

13. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности/ методические рекомендации: в 3 частях / Н.В. Юргель [и др.]; под общ. ред. Н.В. Юргель – Часть I: Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / методические рекомендации/. – Н.В. Юргель [и др.]. – Москва, 2007 – 192 с.

14. Квалификация и валидация в свете требований GMP// Журнал «Фармацевтическая отрасль. Промышленное обозрение». – 2008. – №3 (8) – С. 14-17.

15. High-performance liquid chromatographic determination of chloramphenicol and 2-amino-1-(p-nitrophenyl)-1,3- propanediol in pharmaceutical formulations / M.J. Lebel [et al.] // Journal of Chromatography. – 1979. – Vol. 170. – № 1. – P. 282-287.

Адрес для корреспонденции:

220024, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Корженевского, 22,
ООО «Фармтехнология»,
тел. раб.: 8 (017) 212-90-30,
Яремчук Ан.А.

Поступила 05.09.2013 г.