

**СТРЕСС-ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ РАЗРАБОТКЕ И ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК**

Стрессовые испытания лекарственных препаратов представляют собой искусственно воссозданные неблагоприятные условия окружающей среды с целью установления продуктов их деградации (деструкции).

Цель настоящей работы – провести стресс-исследования для разработки и валидации методики определения сопутствующих примесей в генерическом лекарственном препарате (ЛП) на основе тикагрелора методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Определение содержания сопутствующих примесей в генерическом ЛП на основе тикагрелора проводили методом ВЭЖХ на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1200. Условия хроматографирования: колонка Zorbax SB-C18, длиной 150 мм и внутренним диаметром 4,6 мм, с размером частиц 1,8 мкм; подвижная фаза А: фосфатный буферный раствор pH 3,0; подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин; длина волны детектора: 242 нм; объём вводимой пробы: 20 мкл; температура колонки: 40 °С; время интегрирования: 30 мин. Использован стандартный образец тикагрелора EP CRS и стандартный образец для проверки пригодности системы EP CRS.

Принудительная деградация проводилась в соответствии с рекомендациями ICH Q1A (R2) [1]. Каждый образец готовили в трех повторностях. Деградацию инициировали растворением порошка не менее двадцати растертых в агатовой ступке таблеток в растворителе: 1М HCl (кислотная деградация), 1М NaOH (основная деградация) и 3 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (окисление). Все образцы подвергались выбранным стрессовым воздействиям в течение 1 часа при температуре 25 и 60 °С. Образцы также подвергались нагреванию и воздействию света (фотодеградация). После деградационной обработки образцы охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовывали NaOH или HCl (при необходимости) и анализировали.

Специфичность методики определения содержания сопутствующих примесей подтверждали доказательством разделения продуктов разложения и действующего вещества после стрессовых воздействий, исследовали влияние плацебо на определение основных компонентов. На хроматограммах раствора плацебо отсутствовали пики, совпадающие по времени удерживания с тикагрелором и основными примесями. На хроматограмме раствора тикагрелора, после кислотного и щелочного гидролиза, термического воздействия, воздействия ультрафиолетовым излучением и окисления пероксидом водорода минимальное разрешение между пиком тикагрелора и близкоэлюирующим продуктом деградации – составило более 1,5. Установленные значения относительных времен удерживания *R<sub>f</sub>* идентифицированных примесей составили: примесь А – 0,57, примесь В – 1,05, примесь С – 1,23, примесь D – 1,38.

Исследование принудительной деградации показало, что тикагрелор подвержен окислительному и фотолитическому воздействию. Данные результаты будут учитываться в дальнейшем при разработке нормативной документации на готовую лекарственную форму. По проведенному испытанию специфичность получены результаты, удовлетворяющие критериям приемлемости. Методика прошла валидацию и может быть использована для рутинного определения сопутствующих примесей.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Stability Testing of New Drug Substances and Products, Q1A (R2) // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Available from: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1A\\_R2/Step4/Q1A\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf)