



DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2025.4.15683>

УДК 615.07:543.48

ВАЛІДАЦІЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ ДЛЯ ПОРІВНЯЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ СТУПЕНЯ ВИЛУЧЕННЯ ПРИ ВИВЧЕННІ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТИКАГРЕЛОРУ ЧЕРЕЗ НАЗОГАСТРАЛЬНИЙ ЗОНД *IN VITRO*

Ю. В. Скрипинець¹, І. І. Чеботарська¹, Д. І. Александрова¹, С. М. Кашуцький²,
А. В. Єгорова¹

¹ Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України

² ТДВ «ІНТЕРХІМ»

yegorova@interchem.com.ua

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
04.11.2025

Після доопрацювання / Revised:
10.12.2025

Прийнято до друку / Accepted:
11.12.2025

Ключові слова:

тикагрелор,
таблетки,
УФ-спектрофотометрія,
валідація,
назогастральний зонд.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи – валідація спектрофотометричної методики кількісного визначення тикагрелору, для дослідження повноти ступеня вилучення готового лікарського засобу Тикагрелор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг, за показниками специфічність, точність, правильність, лінійність у вивченому діапазоні концентрацій відповідно до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ); моніторинг повноти вилучення генеричного та референтного препарату після доставки через назогастральний зонд для вивчення біоеквівалентності.

Матеріали і методи. Матеріал дослідження – досліджуваний препарат Тикагрелор таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг (виробник – ТДВ «ІНТЕРХІМ», Україна), референтний препарат – БРИЛІНТА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг (виробник – АстраЗенека АБ). Робочий стандартний зразок (РСЗ) тикагрелору за СП 007-090/РСЗ-08.1 (виробник – ТДВ «ІНТЕРХІМ», Україна).

pH-метр SevenEasy (Mettler Toledo, Китай), ваги лабораторні електронні AUX220 (SHIMADZU, Японія), магнітна мішалка ARE (VELP Scientifica, Італія), спектрофотометр UV-2401 PC (Shimadzu), мірний лабораторний посуд класу А. Пероральний шприц – трьохкомпонентний одноразовий стерильний з поліпропілену, назогастральний зонд – матеріал полівінілхлорид, трубка розмір – 8, внутрішній діаметр – 2,7 мм, довжина 1200 мм.

Результати й обговорення. Для розробки та валідації методики кількісного визначення тикагрелору, для дослідження повноти ступеня вилучення готового лікарського засобу Тикагрелор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг, вибрано смугу в абсорбційному електронному спектрі в області від 210 нм до 400 нм за довжини хвилі 300 нм. Валідацію методики було проведено за показниками специфічність, точність, правильність, лінійність у вивченому діапазоні концентрацій відповідно до вимог ДФУ. Діапазон її застосування лежить у межах 80–120%. Методика є специфічною та характеризується належною точністю і правильністю, а також лінійною залежністю в досліджуваному діапазоні концентрацій, що дозволяє використовувати її для дослідження повноти ступеня вилучення лікарського засобу у разі проходження через назогастральний зонд. Проведено моніторинг ентерального введення генеричного та референтного препарату для вивчення біоеквівалентності.

Висновки. У роботі валідовано просту та експресну методику кількісного визначення тикагрелору спектрофотометричним методом. Доведено, що методика є специфічною та характеризується належною точністю і правильністю, а також лінійною залежністю в досліджуваному діапазоні концентрацій, що дозволяє використовувати її для дослідження повноти ступеня вилучення лікарського засобу під час проходження через НГ зонд.

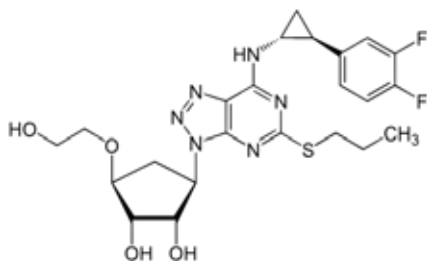
Встановлено, що досліджувані та референтні препарати є еквівалентними за варіабельністю ступеня вилучення у разі доставки через НГ зонд (більш ніж 94% тикагрелора вилучається після суспендування у воді та введення через НГ зонд діаметром 8 French), а ризик закупорки або непрохідності трубки низький, оскільки майже всі суспендовані частинки препарату пройшли після доставки ЛЗ через трубку НГ зонду.

Вступ. Підтвердження, що генеричний лікарський засіб (ЛЗ) є терапевтично еквівалентним до референтного препарату (метод ентерального вводу через зонд), застосовується під час державної реєстрації препарату-генерика. Успішна доставка ліків через зонди для ентерального годування вимагає врахування розміру та розміщення трубки, ретельного вибору та відповідного введення лікарських форм ліків, а це потребує розробки аналітичних методик кількісного визначення для проведення моніторингу ефективності доставки лікарських препаратів через назогастральний (НГ) зонд.

У разі застосування ентерального введення слід враховувати фактори, які можуть призвести до закупорювання зондів, зниження ефективності препаратів, посилення побічних ефектів або несумісності лікарської форми з матеріалом зонду. Тому необхідно продемонструвати, що генеричний лікарський засіб є терапевтично еквівалентним до референтного у разі введення методом ентерального вводу через зонд, встановлений для референтного препарату [1].

Останніми роками зросла кількість публікацій з вивчення ефективності доставки деяких лікарських препаратів через НГ зонд, що є необхідним для фармацевтичного досьє та промислового випуску. В цих роботах розглядають подібність між схемами прийому інтактних і подрібнених таблеток та встановлюють вивільнення лікарських препаратів різними аналітичними методами [2–4].

Тикагрелор – синтетичний препарат, що є похідним нуклеозидних аналогів та належить до групи антиагрегантів [5].



(1S,2S,3R,5S)-3-[7-[[[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілсульфаніл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(2-гідроксиетокси)циклопентан-1,2-діол (ТГ)

У порівняльних випробуваннях *in vitro* потрібно провести дослідження, виконуючи по 12 тестів для досліджуваного та референтного лікарських засобів, суспендованих у вибраному середовищі в початковій точці (0 хвилин) та протягом максимально допустимого обраного часу змочування відповідно [6; 7].

Обґрунтований вибір методики аналізу дозволяє оптимізувати моніторинг ентерального введення ліків через НГ зонд.

Мета роботи – валідація спектрофотометричної методики кількісного визначення тикагрелору, для дослідження повноти ступеня вилучення готового лікарського засобу Тикагрелор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг, за показниками специфічності, точності, правильності, лінійності у вивченому діапазоні концентрацій відповідно до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ); моніторинг повноти вилучення генеричного та референтного препарату після доставки через назогастральний зонд для вивчення біоеквівалентності.

Матеріали і методи. Матеріал дослідження – досліджуваний препарат Тикагрелор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг (виробник – ТДВ «ІНТЕРХІМ», Україна), референтний препарат – БРИЛІНТА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг (виробник – АстраЗенека АБ). Робочий стандартний зразок (РСЗ) тикагрелору за СП 007-090/РСЗ-08.1 (виробник – ТДВ «ІНТЕРХІМ», Україна).

pH-метр SevenEasy (Mettler Toledo, Китай), ваги лабораторні електронні AUX220 (SHIMADZU, Японія), магнітна мішалка ARE (VELP Scientifica, Італія), спектрофотометр UV-2401 PC (Shimadzu), мірний лабораторний посуд класу А. Пероральний шприц – трьохкомпонентний одноразовий стерильний з поліпропілену, назогастральний зонд – матеріал полівінілхлорид, трубка розмір – 8 French, внутрішній діаметр – 2,7 мм, довжина 1200 мм.

Методика кількісного визначення. Умови проведення дослідження вказані у FDA Draft Guidance on Ticagrelor, інструкції для медичного застосування референтного препарату БРИЛІНТА [6; 7]: кількість таблеток – 2 шт; дозування – 90 мг; середовище для суспендування – вода для хроматографії; об'єм – 50,0 мл; друга часова точка – час змочування 120 хв.

Випробовуваний розчин 1. Готують суспензію: подрібнюють 2 таблетки (по 90 мг) і суспендують їх у 50 мл води (подрібнюють таблетки протягом 60 секунд за допомогою ступки та товкача, додають середовище для суспендування у ступку та перемішують протягом 120 секунд за допомогою товкача); набирають суспензію у шприц і перемішують її протягом 15 секунд. Проводять введення суспензії через шприц у трубку НГ зонду. Збирають суспензію в контейнер для збору (мірний стакан). У стакані вимірюють рН суспензії після проходження через НГ зонд, промивають електрод 10 мл води для хроматографії, збирають промивні води у той же мірний стакан, далі переносять їх у мірну колбу на 200,0 мл та обмивають стакан додатковою кількістю води для хроматографії (10 мл). Промивні води (40 мл) наливають у ступку з товкачем. Обмивши посуд, промивні води зі ступки набирають у шприц, проштовхують через шприц у трубку НГ зонду для додаткового промивання, переносять промивні води у мірну колбу на 200,0 мл. Загальна кількість використаної води – 110 мл.

Випробовуваний розчин 2. Суміш розчинників: ацетонітрил Р : вода (35:65 об/об). До випробовуваного розчину 1 додають 70 мл ацетонітрилу, перемішують протягом 30 хв на магнітній мішалці, доводять об'єм розчину водою для хроматографії до об'єму 200,0 мл та перемішують. 1,0 мл одержаного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 50,0 мл, доводять об'єм розчину сумішшю розчинників до позначки та перемішують. Одержаний розчин фільтрують крізь мембранний фільтр.

Розчин порівняння. 45,0 мг РСЗ тикагрелору поміщають у мірну колбу місткістю 100,0 мл, додають 70 мл суміші розчинників, перемішують протягом 30 хв на магнітній мішалці, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки та перемішують.

1,0 мл одержаного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, доводять об'єм розчину сумішшю розчинників до позначки та перемішують.

Як компенсаційний розчин використовують суміш розчинників.

Вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину 2 та розчину порівняння за довжини хвилі 300 нм у кюветі з товщиною шару 1 см відносно компенсаційного розчину.

Вміст тикагрелору (X) у випробовуваному розчині 2, в міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A \cdot m_0 \cdot 200 \cdot 50 \cdot 1 \cdot P}{A_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 1,0 \cdot 100} \cdot \left(1 - \frac{W}{100}\right) = \frac{A \cdot m_0 \cdot P}{A_0 \cdot 25} \cdot \left(1 - \frac{W}{100}\right),$$

де: A – оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

m_0 – маса наважки РСЗ тикагрелору, у міліграмах;

P – вміст основної речовини в РСЗ тикагрелору, у відсотках;

W – вміст води в РСЗ тикагрелору, у відсотках.

Ступінь вилучення (RF) тикагрелору, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$RF = \frac{X}{2 \cdot B} \cdot 100,$$

де: X – вміст тикагрелору у випробовуваному розчині, в міліграмах;

B – середній вміст тикагрелору у таблетці (за результатами тесту «Кількісне визначення»), у міліграмах;

2 – кількість таблеток на одне визначення, шт.

Побудова градувального графіка.

Вихідний розчин РСЗ тикагрелору. Близько 45,0 мг РСЗ тикагрелору поміщають у мірну колбу місткістю 100,0 мл, розчиняють у 70 мл суміші розчинників, перемішують протягом 30 хв на магнітній мішалці, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки та перемішують.

Випробовувані розчини. У мірні колби місткістю 25,0 мл вносять 0,8; 0,85; 0,9; 0,95; 1,0; 1,05; 1,1; 1,15; 1,2 мл вихідного розчину РСЗ тикагрелору, доводять об'єми розчинів сумішшю розчинників до позначки та перемішують.

Компенсаційний розчин. Суміш розчинників.

Вимірюють оптичну густину випробовуваних розчинів, як зазначено вище.

Результати й обговорення. У разі валідації кількісного визначення необхідно було досліджувати такі критерії, як: специфічність, лінійність та діапазон застосування методики, правильність, внутрішньолaborаторна прецизійність згідно з вимогами ДФУ [8].

Валідація методики

Специфічність методики заснована на можливості достовірно визначати речовину, що аналізують, у присутності інших компонентів і досягалась шляхом використання зовнішніх стандартів.

Ультрафіолетовий спектр поглинання розчину, який містить допоміжні речовини без діючої речовини (плацебо), представлено на рисунку 1, а. Було встановлено, що плацебо не заважає визначенню тикагрелору. Ультрафіолетові спектри поглинання розчину порівняння (рис. 1, б) та випробовуваного розчину препарату (рис. 1, в) в області від 210 нм до 400 нм також мають характерні максимуми. Для кількісного визначення тикагрелору вибрано смугу за довжини хвилі 300 нм. Збіг спектрів за характером та положенням максимумів підтверджує специфічність методики.

Перевірка лінійності та діапазону застосування методики

Для підтвердження лінійності надається її здатність (у межах зазначеного діапазону) давати результати, прямо пропорційні вмісту визначуваної речовини. Для підтвердження лінійності використовували 9 концентрацій. Вивчений діапазон концентрацій становить 80–120%, в якості 100% точки вибрана концентрація 18 мкг/мл.

У нормалізованих координатах вміст тикагрелору (X), у відсотках, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{C_n \cdot 100\%}{C_0},$$

де: C_n – концентрація тикагрелору в n -ому аналітичному розчині;

C_0 – концентрація тикагрелору в розчині порівняння.

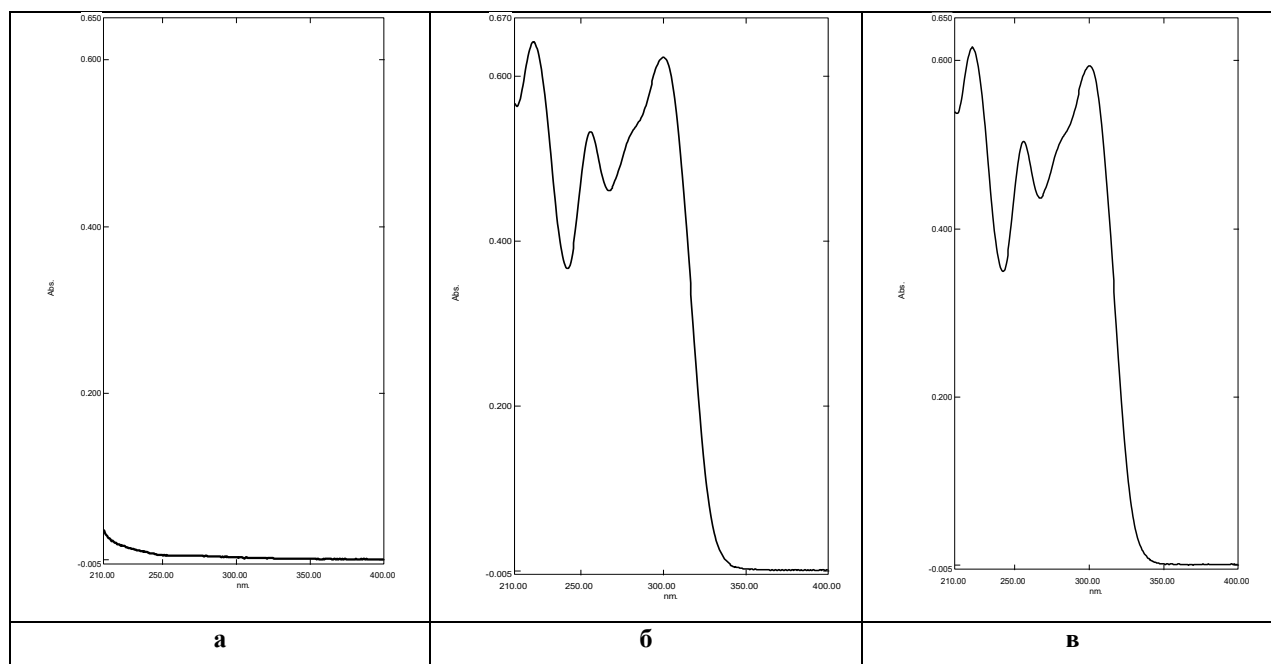


Рис. 1. УФ-спектри поглинання розчину суміші допоміжних речовин (а), розчину порівняння (б), випробовуваного розчину (в)

Оптичну густину тикагрелору (A), у відсотках, обчислювали за формулою:

$$A = \frac{A_n \cdot 100\%}{A_0},$$

де: A_n – оптична густина n -ого аналітичного розчину;
 A_0 – оптична густина розчину порівняння.

На рисунку 2 представлена лінійна залежність для визначення тикагрелору в нормалізованих координатах, яка описується рівнянням:

$$A = 1,94667 + 0,9775 \cdot x,$$

де: x – вміст тикагрелору в розчині, у відсотках;

A – оптична густина розчину за довжини хвилі 300 нм, у відсотках.

Метрологічні характеристики лінійної залежності наведені у таблиці 1.

Узагальнення отриманих результатів перевірки лінійності (таблиця 1) вказують на:

- пряму лінійну залежність між оптичною густиною тикагрелору в широкому інтервалі його вмісту;
- відповідність коефіцієнтів a , b та R нормованим значенням;
- відсутність статистично значущих систематичних похибок.

Перевірка правильності

Правильність визначали на модельних сумішах (плацебо з додаванням активного компонента) в межах діапазону використання аналітичної методики із застосуванням методу «введено-знайдено» на модельних розчинах (три наважки по три паралельних визначення).

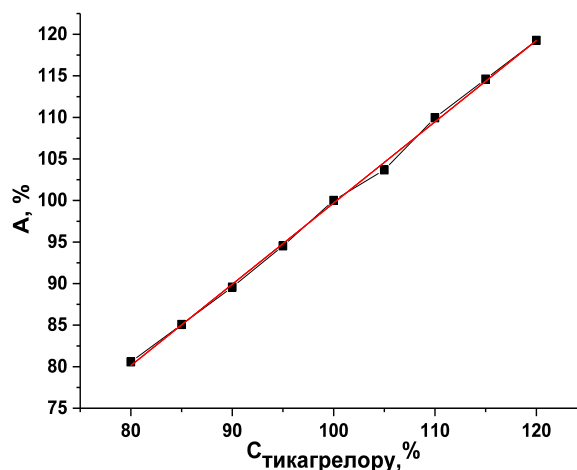


Рис. 2. Лінійна залежність оптичної густини від вмісту в нормалізованих координатах для визначення тикагрелору

Правильність оцінювали за критерієм статистичної незначущості:

$$\delta\% = |\bar{Z} - 100|$$

$$\delta\% \leq \frac{\Delta_z}{\sqrt{n}}$$

де: $\bar{Z}$ – середнє значення для відношення «знайдено/введено»;

Δ_z – довірчий інтервал.

$$\Delta_z = S_z \cdot t(95\%, n-1)$$

Таблиця 1

Метрологічні характеристики лінійної залежності

Величина	Значення	Критерії		Висновок
b	0,9775	Близько до 1		відповідає
a	1,94667	статистичний	≤ 2.33	відповідає
		практичний	≤ 2.56	відповідає
R	0,99945	≥ 0.99810		відповідає

Таблиця 2

Результати визначення тикагрелору в модельних сумішах

Введено X_i , мг		Знайдено Y_i , мг		$Z_i = Y_i/X_i \cdot 100\%$
36,1		36,04		99,83
36,0		36,11		100,31
36,0		36,26		100,72
45,0		44,72		99,38
44,9		44,79		99,76
45,1		44,86		99,47
54,0		53,53		99,13
54,0		53,74		99,52
54,1		54,24		100,26
середнє $\bar{Z}$, %				99,82
S_z , %				0,52
$\delta \% = \left \bar{Z} - 100 \right $				0,18
Величина	Значення	Критерій		Висновок
d	0,18	статистичний	≤0.32	Відповідає
		практичний	≤0.51	Відповідає

$$S_z = \sqrt{\frac{\sum (Z_i - \bar{Z})^2}{n-1}}$$

де: S_z – стандартне відхилення, у відсотках, розраховане для відношення «знайдено/введено» для всіх розчинів;

$t(95\%, n-1)$ – односторонній критерій Стюдента для імовірності 95% і числа ступенів свободи $\nu = (n-1)$;

n – обсяг вибірки (число точок прямої).

Якщо наведене співвідношення виконується, то можна зробити висновок щодо правильності методики.

Критерій практичної незначущості.

Якщо наведене вище співвідношення не виконується, використовують критерій практичної незначущості систематичної похибки:

$$\delta \leq 0,32 \cdot \max \Delta_{As}$$

де: $\max \Delta_{As} = 1.6\%$ – максимально допустима повна невизначеність методики, розраховується за формулою: $\max \Delta_{As} = 0.32 \cdot B$; $B = 5\%$ – допуск вмісту активного фармацевтичного інгредієнту у таблетці, у відсотках від номінального вмісту [5].

Результати визначення тикагрелору в інтервалі вмісту від 36,0 мг до 54,0 мг (80–120% від 45 мг) у модельних сумішах, що відповідають складу лікарського засобу ТИКАГРЕЛОР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг, представлені в таблиці 2.

Доведено, що всі вимоги (таблиця 2) до статистичної та практичної незначущості виконуються, що свідчить про правильність методики.

Перевірка внутрішньолaborаторної прецизійності

Оцінка внутрішньолaborаторної прецизійності здійснюється на підставі результатів, одержаних у різні дні (таблиця 3). Результати визначень у різні дні повинні належати до однієї генеральної сукупності [5].

Для перевірки систематичного впливу періоду часу використовується однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA, з урахуванням фіксованого фактора «період часу» на двох рівнях: день 1 і день 2. Було обрано лінійну, адитивну, сигма-обмежену статистичну модель залежності результату кількісного визначення (x_{ik}) від впливу випадкових та фіксованих ефектів:

$$X_{ik} = \mu + \pi_k + \varepsilon_{ik}$$

де: μ – загальний середній рівень генерального параметра;

π_k – фіксований ефект k -го періоду часу ($k=1, 2$);

ε_{ik} – залишковий випадковий ефект (випадкова похибка) у спостереженні параметра, для якого проводилося i -те вимірювання ($i=1, \dots, n$) в k -й період часу ($k=1, 2$).

За справедливості нульової гіпотези про відсутність ефектів систематичного впливу фіксованого

Таблиця 3

Результати визначення та метрологічні характеристики методики кількісного визначення тикагрелору ($f=5$; $P=0,95$; $t(P, f)=2,57$) (1-й та 2-й день)

Номер проби	X _i , %	$\bar{X}$, %	S, %	RSD, %	D	$\varepsilon = \frac{\Delta \bar{X}}{\bar{X}} \cdot 100, \%$
День 1						
1	100,70	101,09	0,86	0,85	0,90	0,89
2	99,74					
3	102,14					
4	101,54					
5	100,81					
6	101,63					
День 2						
1	100,63	101,13	0,77	0,77	0,81	0,80
2	100,28					
3	101,92					
4	102,08					
5	100,46					
6	101,39					

Таблиця 4

Критерій статистичної прийнятності (перевірка однорідності вибірок)

Процедура ANOVA (однофакторний дисперсійний аналіз) P-знач. > 0,05						
Джерело варіабельності	df	SS	MS	F-тест	P-знач.	Висновок
Період часу	1	0,00300	0,00300	0,005	0,948	відповідає
Залишок (випадкова похибка)	10	6,66441	0,66644			
Скориговане загальне	11	6,667414	0,60613			

фактора ($\pi_k = 0$), відношення факторіальної середньої суми квадратів MS_{π} до залишкової середньої суми MS_{ε} підпорядковується F -розподілу Фішера і, таким чином, може бути використане для оцінки значущості ступеня систематичного впливу періоду часу. Перевірка проводиться на рівні значущості 5%. Нульова гіпотеза для фактора «період часу» буде щоразу відхилятися, якщо

$$P \left\{ \frac{MS_{\pi}}{MS_{\varepsilon}} > F_{0,05}(1, 2n-2) \mid \pi_k = 0 \right\} < 0,05$$

де: $F_{0,05}(1, 2n-2)$ – квантиль F -розподілу для рівня значущості 5% і ступенів свободи чисельника 1 та знаменника $2n-2$ відповідно.

Якщо за результатами дисперсійного аналізу ANOVA буде доведено відсутність систематичного впливу періоду часу на результати кількісного визначення ($P > 0,05$), то для всіх даних розраховується об'єднане стандартне відхилення (SD_{pool}) та відносний 95% однобічний довірчий інтервал (Δ_{pool}). Невизначеність результатів (у відносних значеннях) за об'єднаною вибіркою не повинна перевищувати встановленого максимально припустимого значення:

$$\Delta_{pool} = SD_{pool} \cdot t_{0,95}(2n-1) \leq \max \Delta_{As}$$

Результати дисперсійного аналізу оформлюються у вигляді таблиці (таблиці 4, 5) з використанням таких позначень:

– df – ступені свободи;
– SS – сума квадратів (SS_{tot} – загальна сума квадратів, SS_{effect} – міжгруповою сума квадратів, SS_{error} – внутрішньогруповою сума квадратів):

$$SS_{total} = SS_{effect} + SS_{error}$$

– MS – середня сума квадратів, яка розраховується за формулою:

$$MS = \frac{SS}{df}$$

Результати порівняльного дослідження ступеня вилучення під час вивчення доставки лікарських засобів через НГ зонд наведені в таблиці 6.

Як видно з таблиці 6, більш ніж 94% тикагрелору вилучається після суспендування у воді та введення через НГ зонд. Ці результати показують, що ступінь вилучення тикагрелору після попереднього змочування та під час безпосереднього введення (без попереднього змочування) протягом 120 хв перед введенням у НГ зонд майже не відрізняється.

Висновки. У роботі валідовано просту та експресну методику кількісного визначення тикагрелору спектрофотометричним методом. Доведено, що методика є специфічною та характеризується належною точністю і правильністю, а також лінійною залежністю в досліджуваному діапазоні

Таблиця 5

Критерій практичної прийнятності

Об'єднане стандартне відхилення, SD_{pool}	0,78
Об'єднаний довірчий інтервал, Δ_{pool}	1,40
Критерій прийнятності	$\leq 1,60$
Загальний висновок	відповідає

Таблиця 6

Результати порівняльного дослідження ступеня вилучення

Препарат	Число дозованих одиниць	Ступінь вилучення (RF), %		
		статистичний показник ($n = 12$)	час змочування, хв	
			0	120
досліджуваний препарат	$2 \times 12 = 24$	арифметичне середнє	96,66	96,97
		мінімальне	94,25	95,61
		максимальне	99,76	99,98
		CV, %	1,42	1,55
референтний препарат	$2 \times 12 = 24$	арифметичне середнє	95,28	96,54
		мінімальне	93,86	95,12
		максимальне	97,12	99,06
		CV, %	1,12	1,47

* коефіцієнт варіації CV відношення геометричних середніх значень ступенів вилучення

концентрацій, що дозволяє використовувати її для дослідження повноти ступеня вилучення лікарського засобу під час проходження через НГ зонд.

Встановлено, що досліджуваний та референтний препарати є еквівалентними за варіабельністю ступеня вилучення під час доставки через НГ зонд (більш ніж 94% тикагелора вилучається після суспендування у воді та введення через НГ зонд діаметром 8 French), а ризик закупорки або непрохідності трубки низький, оскільки майже всі суспендовані

частинки препарату пройшли після доставки ЛЗ через трубку НГ зонду.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Дані про фінансову підтримку. Це дослідження було профінансоване НАНУ України: державний реєстраційний номер: 0125U000370.

Financial support information. This research was funded by the National Academy of Sciences of Ukraine: state registration number: 0125U000370.

VALIDATION OF THE SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR COMPARATIVE EXTRACTION IN STUDYING THE DELIVERY OF TICAGRELOR VIA NASOGASTRAL TUBES *in vitro*

Yu. V. Skrypynets¹, I. I. Chebotarska¹, D. I. Aleksandrova¹, S. N. Kashutsky², A. V. Yegorova^{*1}

¹ A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine

² SLC "INTERCHEM"

The aim of the work – validation of the spectrophotometric method for quantitative determination of ticagrelor for studying the completeness of the degree of extraction of the finished medicinal product Ticagrelor, film-coated tablets, 90 mg, according to the criteria specificity, accuracy, precision, linearity in the studied concentration range in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine; monitoring the completeness of extraction of the generic and reference drug after delivery via a nasogastric tube to study bioequivalence.

Materials and methods. The material is the study drug Ticagrelor film-coated tablets, 90 mg (manufacturer – SLC "INTERCHEM", Ukraine), the reference drug is BRILINTA, film-coated tablets, 90 mg (manufacturer – AstraZeneca AB). Working reference standard (WRS) of ticagrelor according to SP 007-090/RSS-08.1 (manufacturer – SLC "INTERCHEM", Ukraine).

pH meter SevenEasy (Mettler Toledo, China), electronic laboratory balance AUX220 (SHIMADZU, Japan), magnetic stirrer ARE (VELP Scientifica, Italy), spectrophotometer UV-2401 PC (Shimadzu), measuring laboratory glassware class A. Oral syringe – three-component disposable sterile polypropylene, nasogastric tube – polyvinyl chloride material, tube size – 8 French; internal diameter – 2.7 mm; length 1200 mm.

Results and discussion. To develop and validate a method for quantitative determination of ticagrelor and to study the completeness of the degree of extraction, the finished drug Ticagrelor, film-coated tablets, 90 mg, a band in the absorption electronic spectrum in the region from 210 nm to 400 nm at a wavelength of 300 nm was selected. The validation of the method was carried out according to the criteria of specificity, accuracy, precision, linearity in the studied concentration range in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine. The range of its application is within 80–120%. The method is specific and is characterized by proper accuracy and precision, as well as linear dependence in the studied concentration range, which allows it to be used to study the completeness of the degree of extraction of the drug when passing through a nasogastric tube. The enteral administration of the generic and reference drug was monitored to analyze bioequivalence.

Conclusions. A simple and rapid spectrophotometric method for the quantitative determination of ticagrelor was validated in the work. It was proven that the method is specific and characterized by proper accuracy and precision, as well as linear dependence in the studied concentration range, which allows it to be used to study the completeness of the degree of extraction of the drug when passing through an NG tube.

It was found that the generic and reference drugs are equivalent in terms of variability of the degree of extraction when delivered through an NG tube (more than 94% of ticagrelor is extracted after suspension in water and administration through an NG tube with a diameter of 8 French), and the risk of tube blockage or obstruction is low, as almost all suspended drug particles passed through the NG tube after drug delivery.

Keywords: ticagrelor, tablets, UV-spectrophotometry, validation, nasogastral tube.

Перелік бібліографічних посилань

1. Oral Drug Products Administered Via Enteral Feeding Tube: In Vitro Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. June 2021, Pharmaceutical Quality.
2. Tanaka R., Eto D., Goto K., Ohchi Y., Yasuda N., Suzuki Y., Tatsuta R., Kitano T., Itoh H. Pharmacokinetic and adsorptive analyses of administration of oral voriconazole suspension via enteral feeding tube in intensive care unit patients. *Biol. Pharm. Bull.* 2021; 44 (5): P. 737–41. doi: 10.1248/bpb.b20-00796.
3. Karkossa F., Bading A., Klein S. What to consider for successful administration of oral liquids via enteral feeding tubes? A case study with paediatric ibuprofen suspensions. *Int. J. Pharm.* 2024; 5 (649): P. 123628. doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.123628.
4. Santangelo M., Wood J.A., Barnett K.L., Wooding F.G.G., Bartlett J.A. In vitro assessment for dose preparation and simulated administration of azithromycin suspensions via enteral feeding tubes. *Hosp. Pharm.* 2022; 57 (2): P. 260–67. doi: 10.1177/00185787211024216.
5. Teng R. Ticagrelor: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Profile: An Update. *Clin Pharmacokinet.* 2015; 54(11):1125–38. doi: 10.1007/s40262-015-0290-2.
6. FDA Draft Guidance on Ticagrelor.
7. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу БРИЛІНТА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг.
8. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 4. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020, 123–236.

References

1. Oral Drug Products Administered Via Enteral Feeding Tube: In Vitro Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. June 2021, Pharmaceutical Quality
2. Tanaka R, Eto D, Goto K, Ohchi Y, Yasuda N, Suzuki Y, Tatsuta R, Kitano T, Itoh H. Pharmacokinetic and adsorptive analyses of administration of oral voriconazole suspension via enteral feeding tube in intensive care unit patients. *Biol. Pharm. Bull.* 2021;44 (5):737–41. DOI: 10.1248/bpb.b20-00796
3. Karkossa F, Bading A, Klein S. What to consider for successful administration of oral liquids via enteral feeding tubes? A case study with paediatric ibuprofen suspensions. *Int. J. Pharm.* 2024;5(649):123628. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.123628
4. Santangelo M, Wood JA, Barnett KL, Wooding FGG, Bartlett JA. In vitro assessment for dose preparation and simulated administration of azithromycin suspensions via enteral feeding tubes. *Hosp. Pharm.* 2022;57 (2):260–7. DOI: 10.1177/00185787211024216
5. Teng R. Ticagrelor: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Profile: An Update. *Clin Pharmacokinet.* 2015; 54(11):1125–38. DOI: 10.1007/s40262-015-0290-2
6. FDA Draft Guidance on Ticagrelor.
7. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу БРИЛІНТА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг.
8. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 4. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020, 123–236.

Відомості про авторів

Скрипинець Ю. В. – кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник лабораторії біоаналітики та фармакоаналізу відділу № 5 Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, м. Одеса, Україна, E-mail: scripinets@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5826-1914>.

Чеботарська І. І. – кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник лабораторії біоаналітики та фармааналізу відділу № 5 Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, м. Одеса, Україна, E-mail: inna-chebotarskaya@ukr.net, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2116-9166>.

Александрова Д. І. – кандидат хімічних наук, науковий співробітник лабораторії біоаналітики та фармааналізу відділу № 5 Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, м. Одеса, Україна, E-mail: aleksandrova.di@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8443-0221>.

Кашуцький С. М. – начальник технологічного департаменту, ТДВ «ІНТЕРХІМ», м. Одеса, Україна, E-mail: kashutski@interchem.com.ua, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8075-757X>.

Єгорова А. В. – доктор хімічних наук, професор, завідувач лабораторією біоаналітики та фармааналізу відділу № 5 Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, м. Одеса, Україна, E-mail: yegorova@interchem.com.ua, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6979-553X>.

Information about the authors

Skrypynets Yu. V. – PhD, Senior Researcher, Laboratory of Bioanalytics and Pharmaceutical Analysis, Department No. 5, O. V. Bogatsky Institute of Chemistry, NASU, Odesa, Ukraine, E-mail: yulia.scripinets@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5826-1914>.

Chebotarska I. I. – PhD, Senior Researcher, Laboratory of Bioanalytics and Pharmaceutical Analysis, Department No. 5, O. V. Bogatsky Institute of Chemistry, NASU, Odesa, Ukraine, E-mail: inna-chebotarskaya@ukr.net, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2116-9166>.

Aleksandrova D. I. – PhD, Researcher, Laboratory of Bioanalytics and Pharmaceutical Analysis, Department No. 5, O. V. Bogatsky Institute of Chemistry, NASU, Odesa, Ukraine, E-mail: aleksandrova.di@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8443-0221>.

Kashutskyy S. N. – Head of the Technological Department, SLC "INTERCHEM", Odesa, Ukraine, E-mail: kashutski@interchem.com.ua, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8075-757X>.

Yegorova A. V. – Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Bioanalytics and Pharmaceutical Analysis, Department No. 5, O. V. Bogatsky Institute of Chemistry, NASU, Odesa, Ukraine, E-mail: yegorova@interchem.com.ua, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6979-553X>.