

ся умеренные обструктивные изменения (0,9%). У специалистов ватинного цеха большинство нарушений ФВД умеренного смешанного характера (1,2%).

Среди рабочих жаккардового цеха преобладают умеренные смешанные нарушения (4,4%). Среди инженерно-технических работников преимущественно встречаются умеренные обструктивные (0,6%) и умеренные смешанные (0,6%) нарушения. Аналогичная ситуация в ковровом цехе, так как умеренные обструктивные (0,9%) и смешанные (0,9%) нарушения встречаются с одинаковой частотой. В цехе крашения волокна чаще всего встречались умеренные обструктивно-рестриктивные нарушения вентиляции легких (0,9%).

Среди рабочих отделочного и печатного цехов преобладала умеренная рестрикция (по 1,2% соответственно). Рабочие приготовительного цеха чаще страдают от умеренной обструкции (1,5%). В условиях прошивного цеха чаще всего возникают умеренные рестриктивные изменения (0,9%). Среди работающих в условиях прядильного цеха чаще всего диагностируются начальные (1,5%) и умеренные (1,5%) обструктивные нарушения. Рабочие ремонтно-механического цеха с большей вероятностью подвержены умеренной рестрикции (1,5%). А у работающих ремонтно-строительного цеха наиболее часто формируется начальная обструкция (0,6%). В цехе сухой отделки у ковровщиков чаще всего встречались умеренные рестриктивные нарушения (0,9%). В цехе ширпотреба чаще всего у работающих формируются умеренные смешанные изменения бронхиальной проходимости (1,2%).

**Заключение.** Состояние здоровья работающих в ковровом производстве находится в тесной зависимости от условий труда, влияния опасных и вредных производственных факторов.

Установлены закономерности формирования вентиляционных нарушений в зависимости от места работы (цеха) и профессии. Максимальные уровни нарушений ФВД были выявлены у лиц, работающих в жаккардовом, аксминстерском и прядильном цехах.

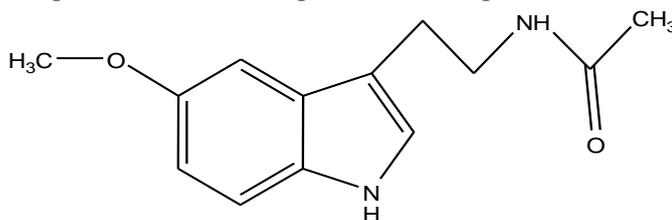
Наиболее опасными, по частоте встречаемости нарушений ФВД, являются профессии ткача, оператора и помощника мастера. Наиболее подвержены возникновению обструктивных нарушений бронхиальной проходимости ткачи, операторы и помощники мастера. В большей мере подвержены рестриктивным нарушениям ткачи, операторы, слесари и швеи. Обструктивно-рестриктивные варианты нарушений ФВД чаще всего встречаются среди помощников мастера, ткачей, контролеров, операторов, слесарей и швей.

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ДЛЯ СТАНДАРТИЗАЦИИ СУБСТАНЦИИ «МЕЛАТОНИН»**

*М.В. Яцко  
ВГУ имени П.М. Машиерова*

Одним из главных направлений обеспечения национальной безопасности является гарантированное снабжение населения высококачественными и доступными лекарственными средствами. Неотъемлемым элементом системы управления качеством продукции является ее стандартизация, т.е. разработка единых норм и предъявляемых к ней требований. Согласно теоретическим и методическим основам управления качеством лекарственных средств система стандартизации качества лекарственных средств состоит из двух взаимосвязанных подсистем: стандартизация объекта - непосредственно лекарственного средства - и стандартизация основных этапов обращения лекарственных средств [1, 2]. Цель работы: провести стандартизацию фармацевтической субстанции мелатонин по показателям количественного содержания N-[2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)этил] ацетамида и предельного содержания сопутствующих примесей. Задачи исследования: 1. Разработать и оценить валидность методики испытаний для количественного определения активного фармацевтического ингредиента и определения сопутствующих примесей в фармацевтической субстанции мелатонин. 2. Провести стандартизацию фармацевтической субстанции мелатонина.

**Материал и методы.** Объектом исследования является фармацевтическая субстанция «Мелатонин» производитель Alcon Biosciences Private Limited, Индия, серии ALC/MLT/120901, дата производства сентябрь 2012 года, срок годности 5 лет.



Субстанция «Мелатонин» содержит не менее 98,5% и не более 102% N-[2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)этил] ацетамида в пересчете на сухое вещество. Исследования проводили с помощью приборов для высокоэффективной жидкостной хроматографии: 1) прибор высокоэффективный жидкостный хроматограф «Agilent 1200», состоящий из блоков дегазации, наноса, термостата, спектрофотометрического детектора переменной длины волны, с ручной инъекцией и последующей компьютерной обработкой результатов исследования с помощью программы обработки «ChemStation» для «Windows»; 2) прибор высокоэффективный жидкостный хроматограф фирмы «WATERS e2695» с детектором на фотодиодной матрице Waters2998 и последующей обработкой результатов исследования с помощью программы обработки «Empower» для «Windows».

**Результаты и их обсуждение.** При выборе хроматографической колонны выбран обращено-фазовый вариант (силикагель с привитыми C-18 группами). По эффективности и цене предпочтение было отдано колонне Dr. Maisch GmbH Reprospher C18-DE. Эффективность системы зависит от длины колонны. На колонне длиной 250 мм происходит лучшее разделение пиков примесей на первых минутах анализа. При использовании колонны длиной 150 мм пики примесей сливаются с мертвым объемом и невозможно провести идентификацию пиков. При использовании колонны 150 мм требует изменения скорости потока, что увеличивает время анализа. В ходе эксперимента в качестве подвижной фазы была обоснована смесь растворителей ацетонитрила, метанола и фосфатного буфера с pH 2,3. При использовании ацетонитрила с фосфатным буфером pH 2,3 или метанола, а также при увеличении содержания органических компонентов составе подвижной фазы выявлен эффект уменьшения времен удерживания примесей вплоть до величины мертвого объема, а при изменении скорости потока время хроматографирования значительно увеличивалось. В качестве растворителя для стандартных и испытуемых образцов использована подвижная фаза. Мелатонин хорошо растворяется в органических растворителях. Были проанализированы пробы, разведенные органическим растворителем, метанолом или ацетонитрилом. Анализ показал, что при объединении объема пробы с подвижной фазой происходит перерастворение мелатонина, в результате чего пики на хроматограммах расщепляются. Использование в качестве растворителя для проб подвижной фазы предотвращало конфликт между растворителями. При снятии спектров субстанции мелатонина и его примесей обнаружено, что у пика мелатонина имеются два максимума поглощения в 223 нм и 278 нм. В специальных экспериментах было доказано, что для повышения чувствительности метода при определении примесей необходимо использовать длину волны в максимуме абсорбции 223 нм.

Для стандартизации субстанции необходимо разработать методику количественного определения мелатонина и методику определения предельного содержания примесей. Примеси могут образовываться 1) в процессе хранения при разрушении мелатонина, что можно доказать проведением теста принудительного разложения мелатонина и 2) в момент синтеза субстанции. В данном эксперименте примеси мелатонина А (5-Methoxy indol-3-yl acetonitril) и В (5-Methoxy Tryptamine) образуются в процессе синтеза. В результате были разработаны следующие методики количественного определения мелатонина и предельного содержания примесей в фармацевтической субстанции.

Условия хроматографирования для количественного определения мелатонина: колонна длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм (например,

Dg. Maisch GmbH Гергосфег С18-DE); температура колонны 30°C; подвижная фаза (смешивают 80 мл ацетонитрила Р1, 105 мл метанола Р2 и 315 мл фосфатного буфера рН 2,3); скорость потока 1,0 мл/мин; спектрофотометрический детектор, длина волны 278 нм; объем вводимой пробы 20 мкл; время хроматографирования соответствует двукратному времени удерживания мелатонина.

Условия хроматографирования для определения содержания сопутствующих примесей: колонна длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм (например, Dg. Maisch GmbH Гергосфег С18-DE); температура колонны 30°C; подвижная фаза (смешивают 70 мл ацетонитрила Р1, 95 мл метанола Р2 и 335 мл фосфатного буфера рН 2,3); скорость потока 1,0 мл/мин; спектрофотометрический детектор, длина волны 223 нм; объем вводимой пробы: 20 мкл; время хроматографирования равно двукратному времени удерживания мелатонина.

Относительное удерживание по отношению к мелатонину (время удерживания мелатонина – около 15 мин): примесь А – около 1,8; примесь В – около 0,37. Предложенные методики валидированы в соответствии с ТКП [2]. Установлено, что методика количественного определения мелатонина: избирательна, линейна, правильна, прецизионна и имеет диапазон применения от 70 до 130%. На основе валидации методика испытания обладает следующими характеристиками: погрешность метода составляет 0,62% в диапазоне 80-120%, что также определяется в диапазоне 70-130% с результатом 0,1%.

**Заключение.** Разработаны методики контроля качества фармацевтической субстанции мелатонин для количественного определения действующего вещества и предельного определения содержания сопутствующих примесей. Разработанные методики внедрены практику работы ООО «Рубикон».

#### *Список литературы*

1. Мешковский, А.П. Фармакопейные стандарты и спецификации производителей / А.П. Мешковский // Ж. Фарматека. – 1997. - №3. – С. 3–8.
2. Технический кодекс установившейся практики ТКП 468-2012 (02041) «Валидация методик испытаний». – Введ. 1.06.2013. – Минск: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2013. – 32 с.