

УДК 543.612:543.544.5.068.7:615.225.3  
DOI <https://doi.org/10.32782/health-2025.1.17>

## РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ЗАЛИШКОВИХ КІЛЬКОСТЕЙ ТРОКСЕРУТИНУ ПІД ЧАС ОЧИЩЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ОБЛАДНАННЯ ВІД ГЕЛЮ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ

**Салій Олена Олександрівна,**  
кандидат фармацевтичних наук,  
доцент кафедри промислової фармації  
Київського національного університету технологій та дизайну  
ORCID: 0000-0001-7103-2083  
Scopus Author ID: 57219560195  
Researcher ID: AAC-5721-2019

**Попова Марія Едуардівна,**  
аспірантка кафедри промислової фармації  
Київського національного університету технологій та дизайну  
ORCID: 0000-0002-2579-0331  
Scopus Author ID: 58861287400

**Гречана Олена Володимирівна,**  
кандидат фармацевтичних наук,  
доцент кафедри фармакогнозії  
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету  
ORCID: 0000-0002-1756-6372  
Scopus Author ID: 57219558789  
Researcher ID: AAC-2740-2021

**Петренко Олександра Сергіївна,**  
магістр кафедри промислової фармації  
Київського національного університету технологій та дизайну  
ORCID: 0009-0009-5394-2097

Очищення фармацевтичного обладнання відіграє важливу роль у запобіганні перехресному забрудненню лікарських засобів, які послідовно виготовляються на одному обладнанні. М'які лікарські форми, такі як мазі, гелі, креми, містять гідрофобні компоненти (віск, олії) та гідрофільні компоненти (гелеві каркаси поліакрилових кислот, пектини тощо), які погано розчинні у воді, висихають та мають здатність залишатись на обладнанні, погано змочуються мийними засобами, тим самим обмежуючи здатність видаляти залишки продукту з поверхні фармацевтичного обладнання. У практичній фармації актуальним є дослідження з перенесення залишків від одного продукту до іншого науково обґрунтованим способом, щоб обмежити ймовірність побічних реакцій і можливість синергічного фармакологічного ефекту між продуктами та їхніми інгредієнтами. Нами розроблено і валідовано аналітичну методику ВЕРХ визначення залишкових кількостей троксерутину під час очищення фармацевтичного обладнання від гелю для зовнішнього застосування. Попередній аналіз допоміжних речовин комерційних лікарських засобів з троксерутином для зовнішнього застосування встановив, що всі компоненти розчинні у воді, склад гелів має високий вміст водної фази, всі речовини легко змочуються мийними засобами, тому відсутня необхідність контролювати їх кількість після очищення обладнання, досить використовувати очищену воду кімнатної температури і комерційний мийний засіб для циклу миття та визначати залишки від однієї діючої речовини троксерутин. Критична концентрація троксерутину становила 58 ppm. Встановлено, що методика характеризується достатньою специфічністю на час утримування піку аналіту, вклад плацебо відсутній. Вимоги до параметрів лінійної залежності підтверджують лінійність методики визначення троксерутину в діапазоні досліджуваних концентрацій від 25% до 125%. Визначено коефіцієнт кореляції лінійної залежності ( $r$ ) між введеними та знайденими значеннями для кількісного вмісту троксерутину, який становить  $>0,998$ , що свідчить про коректність методики. Встановлено термін придатності досліджуваних розчинів та розчину порівняння – 14 годин у захищеному від світла місці за температури  $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$ .

**Ключові слова:** троксерутин, фармацевтичне обладнання, м'які лікарські форми, залишкові кількості діючої речовини, валідаційні характеристики.

**Olena Saliy, Mariia Popova, Olena Hrechana, Oleksandra Petrenko. Development of a method for determining residual amounts of troxerutin during the cleaning of pharmaceutical equipment from gel for external use**

*Cleaning of pharmaceutical equipment plays an important role in preventing cross-contamination of drugs that are sequentially manufactured on the same equipment. Semisolid dosage forms, such as ointments, gels, and creams, contain hydrophobic components (waxes, oils) and hydrophilic components (gel-forming agents of polyacrylic acids, pectins, etc.), which are poorly soluble in water, dry out, and have the ability to remain on the equipment. These substances are poorly wetted by cleaning agents, thereby limiting the ability to remove product residues from the surfaces of pharmaceutical equipment. In practical pharmacy, research on the transfer of residues from one product to another in a scientifically substantiated manner is relevant to limit the likelihood of adverse reactions and the possibility of a synergistic pharmacological effect between products and their ingredients. We have developed and validated an analytical HPLC method for determining residual amounts of troxerutin during the cleaning of pharmaceutical equipment from a gel for external use. Preliminary analysis of the excipients in commercial topical medicines containing troxerutin has established that all components are water-soluble. The composition of the gels has a high aqueous phase content, and all substances are easily wetted by cleaning agents. Therefore, there is no need to monitor their quantities after equipment cleaning; it is sufficient to use purified water at room temperature and a commercial cleaning agent for the cleaning cycle while monitoring residues of only the active pharmaceutical ingredient, troxerutin. The critical concentration of troxerutin was determined to be 58 ppm. It has been established that the method is characterized by sufficient specificity for the retention time of the analyte peak, with no contribution from the placebo. The requirements for the parameters of linear dependence confirm the linearity of the method for determining troxerutin within the studied concentration range of 25% to 125%. The correlation coefficient ( $r$ ) of the linear dependence between the introduced and found values for the quantitative content of troxerutin is  $>0.998$ , indicating the method's accuracy. The shelf life of the test and reference solutions was determined to be 14 hours when stored in a light-protected place at a temperature of  $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$ .*

**Keywords:** troxerutin, pharmaceutical equipment, semisolid dosage forms, residual amounts, validation characteristics.

**Вступ.** Очищення фармацевтичного обладнання відіграє важливу роль у запобіганні перехресному забрудненню лікарських засобів, що виготовляються послідовно методом кампаній [1]. Наразі регуляторні органи не встановлюють допустимі межі для залишків, але рішення щодо визначення меж потребує логічного та наукового обґрунтування. Межа максимально допустимого забруднення наступного продукту активним фармацевтичним інгредієнтом (максимально допустимий перенос, МАС) розраховується за допомогою математичних формул, що враховують терапевтичні дози та токсикологічні профілі інгредієнтів [2]. М'які лікарські форми, такі як мазі, гелі, креми, містять гідрофобні компоненти (віск, олії) та гідрофільні компоненти (гелеві каркаси поліакрилових кислот, пектини тощо), які погано розчинні у воді, висихають та мають здатність залишатись на обладнанні, погано змочуються мийними засобами, тим самим обмежуючи здатність видаляти залишки продукту з поверхні фармацевтичного обладнання [3].

Лікарські засоби для зовнішнього застосування місцевої дії для лікування гострої або хронічної недостатності вен нижніх кінцівок, варикозного розширення вен пов'язані з використанням троксерутину (TR). TR являє собою суміш напівсинтетичних О-гідроксietилрутозидів, що утворюються в результаті гідроксietилування природного флавоноїду рутину, який в основному екстрагують з рослин *Dimorphandra gardneriana* і *Sophora japonica* [4]. У місцевій терапії TR вико-

ристовують для лікування ознак і симптомів хронічної венозної недостатності та інших судинних захворювань, таких як геморой, мікроангіопатія та діабетична ретинопатія [5]. TR діє головним чином на мікросудинний ендотелій завдяки своїм антиоксидантним і протизапальним властивостям, зменшуючи гіперпроникність, набряк і покращуючи мікросудинну перфузію та мікроциркуляцію [6].

Зазвичай для місцевого застосування зручною системою доставки TR комерційно доступних лікарських засобів є фармацевтична форма гелю. Одним з найважливіших фармацевтичних чинників є допоміжні речовини, їх природа та кількість, що підвищують лікувальну активність і безпеку АФІ шляхом створення оптимальних за складом, властивостями й видом лікарських форм та/або шляхом зміни хімічної модифікації молекули, яка відповідає за фармакологічну дію активної речовини [7]. Залишки активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин, які використані у складі препаратів для місцевого застосування, можуть спричинити значні побічні ефекти у вигляді подразнення шкіри, сенсibiliзації шкіри, гіперчутливості та реакцій фоточутливості, якщо вони потрапляють до іншої лікарської форми у разі неналежного очищення фармацевтичного обладнання [8].

Тому у практичній фармації актуальним є дослідження з перенесення залишків від одного продукту до іншого науково обґрунтованим способом, щоб обмежити ймовірність побічних реак-

цій і можливість синергічного фармакологічного ефекту між продуктами та їхніми інгредієнтами.

**Мета дослідження** – розробка аналітичної методики визначення залишкових кількостей троксерутину під час очищення фармацевтичного обладнання від гелю для зовнішнього застосування.

#### Матеріали та методи дослідження.

Ємнісне обладнання (реактор-гомогенізатор), який було використано для аналізу методики, мили в ручному режимі послідовною подачею води очищеної, 1% розчину мийного засобу «Лойран-Про-14», пари та гарячої води з послідовним ополіскуванням водою очищеною, дотримуючись температурного та часового режимів. Відмивку з'ємних контактуючих з продуктом частин обладнання виконували вручну. Сушку промитих з'ємних частин проводили на повітрі.

Для аналізу та розробки методики були використані: субстанція троксерутину фармакопейної якості виробництва «Yangzhou Pharmaceutical Factory», Китай; комерційні серії зареєстрованих гелів з TR по 20 мг/г різних виробників. Використовували реактиви кваліфікації не нижче ч.д.а., воду очищену, яку отримали з установки Milli Q, виробництва Millipore Corporation (Німеччина), *ацетонітрил P* (Sigma-Aldrich), *метанол P* (Sigma-Aldrich), *амонію ацетат P* (Riedel-de Haen), *фосфорна кислота P* (Fluka).

Застосоване обладнання: рідинний хроматограф Waters 2996 Alliance HPLC (США) з УФ-детектором, колонки: Purospher® – Star RP 18e розміром (150 x 4,0) мм, розмір частинок 5 мкм, або Kromasil 100 C 18, розміром (150 x 4,6) мм, розмір частинок 5 мкм, ультразвукова баня, паперовий фільтр «синя стрічка», пробовідбірник зі свабом, мірний хімічний посуд класу А фірми «Simax» (Чехія).

Валідаційні характеристики. Досліджувані валідаційні характеристики вибрані відповідно до рекомендацій ICH Q2(R1) та вимог ДФУ [9; 10],

а саме для методики залишкових кількостей TR відвалідовано такі характеристики: специфічність, лінійність, робастність. Розрахунки та статистичну обробку проводили згідно з вимогами ДФУ [11]. Для проведення валідації готували плацебо.

Для приготування плацебо гелю з TR застосовували пропіленгліколь (Daw Chemical Company, Німеччина), ніпагін (Clariant UK Ltd, США), карбомер 980 (Noveon Diamalt Private Limited, Індія), трометамін (Connect Marketing GmbH, Швейцарія), натрію едетат (AkzoNobel, Нідерланди), воду очищену.

Приготування розчину плацебо: 0,14 г плацебо помістити в мірну колбу місткістю 50 мл, додати 40 мл *води P*, обробити на ультразвуковій бані протягом 25 хв., довести об'єм розчину тим самим розчинником до мітки і перемішати.

Межу кількісного визначення (МКВ) та межу виявлення (МВ) визначали за формулами:

$$MB = 3.3 * SD_a / b$$

$$МКВ = 10 * SD_a / b$$

$MB (МКВ) = \frac{C_{lim} * MB (МКВ)}{100\%}$ , де  
 $SD_a$  – стандартне відхилення вільного члена лінійної залежності,  
 $b$  – кутовий коефіцієнт лінійної залежності,  
 $C_{lim}$  – гранично допустима концентрація троксерутину (58 ppm).

**Результати дослідження.** З метою удосконалення рецептури гелів у ряді досліджень були введені підсилювачі для підвищення penetрації TR, такі як перфторполіефір високої чистоти (Fomblin HC 25), хенодезоксихолева кислота та моноетиловий ефір діетиленгліколю (Transcutol) [12]. Але результати аналізу комерційних серій різних виробників показали, що у складі з гелем TR застосовані подібні за функціональним призначенням допоміжні речовини (табл. 1).

За фізико-хімічними характеристиками лікарський засіб являє собою однорідний прозорий

Таблиця 1

#### Компоненти гелів для зовнішнього застосування з троксерутином 20 мг/г

| Найменування                         | Вміст, %    | Функціональне призначення                    |
|--------------------------------------|-------------|----------------------------------------------|
| Троксерутин                          | 2,00        | діюча речовина                               |
| Метилпарагідроксibenзоат (Ніпагін)   | 0,05–0,10   | консервант                                   |
| Бензалконію хлорид                   | 0,05–0,06   | консервант                                   |
| Пропіленгліколь                      | 20,00–30,00 | розчинник, пенетрант                         |
| Карбомер 980<br>карбомер 934, 934 Р  | 0,60        | гелеутворювач                                |
| Трометамін, трометамол триетаноламін | 0,60–0,70   | нейтралізуючий агент для досягнення pH 5,5–7 |
| Аміаку розчин                        | q.s.        | нейтралізуючий агент для досягнення pH 5,5–7 |
| Динатрію едетат                      | 0,05        | антиоксидант                                 |
| Вода очищена                         | до 100,00   | розчинник                                    |

гель від жовтого до зеленувато-жовтого кольору без запаху.

*Вибір компонента залишків.*

З таблиці 1 видно, що як гелеутворюючий компонент у гелі з TR використовують карбомери (карбополи) різних марок та індексів полімеризації для отримання оптимальної в'язкості. Для утворення гелевого каркасу та досягнення певного значення рН (від 5,5 до 7,0) до гелю карбополу додають нейтралізуючі агенти, такі як трометамін, трометамол, триетаноламін, розчин аміаку 15% [13]. При оцінці фізико-хімічних властивостей допоміжних речовин встановлено, що всі компоненти комерційних препаратів розчинні у воді, тому відсутня необхідність контролювати їх залишки після очищення обладнання. Склад гелю має високий вміст водної фази, що зумовлює низку переваг перед традиційними лікарськими засобами на жировій основі, а саме подовжений зволожуючий ефект, підвищену проникаючу здатність біологічно активних речовин крізь поверхневі шари шкіри, відсутність «жирового» блиску. Також такі продукти легко змочуються мийними засобами, не потребують введення додаткових детергентів для очищення залишків компонентів з поверхні фармацевтичного обладнання, процедуру очищення можна проводити за кімнатної температури без нагрівання та використання додаткових енергоносіїв. Отже, доцільно під час очищення обладнання від лікарського засобу Трохсерутин, гель для зовнішнього застосування 20 мг/г, визначати залишки від однієї діючої речовини троксерутин.

*Вибір методу відбору проб.* Під час розробки аналітичної методики враховували, що гелеві основи здатні висихати та утворювати сухі коркові покриття, тому для відбору проб вибрано сваби з пробовідбірником. Місця відбору залишків з реактора-гомогенізатора визначені з частин обладнання, які були критично складні під час очищення. У монографії «Трохерутин» Європейської Фармакопеї зазначені фізико-хімічні характеристики TR «...легкорозчинний у воді Р, малорозчинний у 96% спирті Р...» [14], тому під час розробки методики як розчинник була вибрана вода Р. У пробірки для свабів додавали 10 мл води Р, куди поміщали головку свабу, і для досягнення максимальної екстракції зі свабу та повного розчинення TR розчини обробляли на ультразвуковій бані протягом 25 хв., отримували випробуваний розчин.

*Розробка аналітичної методики.* Для визначення залишкових кількостей TR розроблено

методику із застосуванням високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Критична концентрація TR розрахована 58 ppm. Вибрано колонки на основі надчистих повністю пористих частинок кремнезему (тип В), які стабільні у діапазоні рН від 1,5 до 10,5 та у широкому діапазоні температур, забезпечують придатність до 100% водних рухомих фаз.

Випробуваний розчин фільтрували через мембранний фільтр з діаметром пор не більше 0,45 мкм, 20 мкл розчину безпосередньо вводили в систему ВЕРХ.

Розчин порівняння: 0,058 г TR поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, додавали 80 мл води Р, обробляли на ультразвуковій бані протягом 25 хв., охолоджували, доводили об'єм розчину тим самим розчинником до мітки і перемішували. 1,0 мл отриманого розчину поміщали в мірну колбу місткістю 10 мл, доводили об'єм розчину водою очищеною до мітки, перемішували і відфільтровували через мембранний фільтр з діаметром пор не більше 0,45 мкм безпосередньо перед хроматографуванням.

Хроматографування проводили на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- рухома фаза: розчин *метанолу Р* в *ацетонітрилі Р* – буферний розчин (35:65);
- швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв.;
- детектування за довжини хвилі 254 нм;
- температура колонки – 25°C.

Хроматографували 20 мкл випробуваного розчину, отримували таку кількість паралельних хроматограм, як для розчину порівняння.

Площа піку троксерутину на хроматограмі випробуваного розчину має бути не більшою за площу піку троксерутину на хроматограмі розчину порівняння (не більше 0,58 мг/змив, що у разі зазначеної пробопідготовки для випробуваного розчину становить 58 ppm).

*Валідація аналітичної методики.* Під час валідації методики оцінили валідаційні характеристики та критерії прийнятності. Специфічність методики кількісного визначення TR перевіряли, оцінюючи вплив матриці зразка (плацебо) на результат аналізу. На хроматограмах плацебо повинні бути відсутні піки, які перекриваються з піком TR на хроматографах модельного розчину. Результати досліджень представлено в табл. 2.

Як видно з наведених даних, на час утримання піку аналіту вклад плацебо відсутній, отже, методика характеризується достатньою специфічністю.



Таблиця 2  
Результати дослідження специфічності методики

| Назва розчину     | Час утримування піку аналіту | Наявність піку з часом утримування близько 16,1 хв. |
|-------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Модельний розчин  | 15,9929                      | Пік наявний                                         |
| Модельний розчин  | 15,9928                      | Пік наявний                                         |
| Модельний розчин  | 15,9938                      | Пік наявний                                         |
| Розчин порівняння | 16,1048                      | Пік наявний                                         |
| Плацебо           | –                            | Пік відсутній                                       |
| Метанол           | –                            | Пік відсутній                                       |

Перевірка лінійності і правильності методики проведена методом «введено-знайдено» у разі концентрацій TR від 25% до 125% від гранично допустимої концентрації (58 ppm) і розчином порівняння (100%) з кроком у 25%. Вимірювання проводили згідно з умовами методики, наведеної вище. Визначали залежність відношення площ піків TR на хроматограмах модельних розчинів до площ піків TR на хроматограмах розчину порівняння від відношення концентрації TR у модельних розчинах до концентрації розчину порівняння (рис. 1).

З рис. 1 видно, що виконання вимог до параметрів лінійної залежності підтверджує лінійність методики визначення TR в усьому діапазоні досліджуваних концентрацій. Розраховували параметри лінійної залежності: коефіцієнт кореляції отримано  $r = 0,9991$  (критерій  $r \geq 0,9913$ ), значення систематичної похибки відхилення становило  $|a| = 0,012$ , витримується критерій:  $|a| \leq 1,8331 \cdot Sa = 2,20$ , значення МВ розраховано 4,06% (2,35 ppm) (критерій не більше 11%), МКВ розраховано 12,29% (7,13 ppm) (критерій – не більше 32%). Отже, залежність лінійна у зазначених діапазонах.

Дослідження робастності проводили під час варіювання таких факторів: витримка за різних

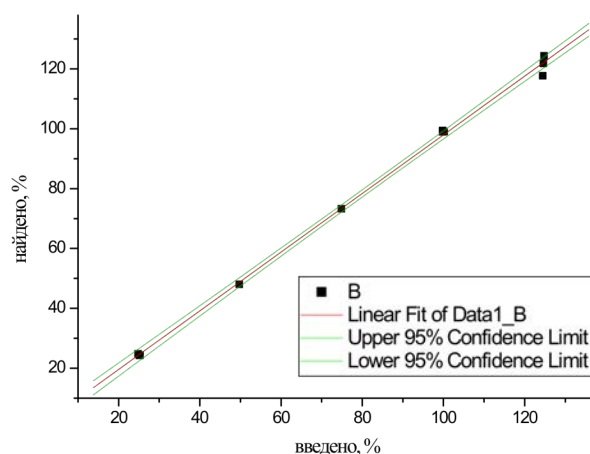


Рис. 1. Графік лінійної залежності  $y=bx+a$  в нормалізованих координатах «знайдено» (відношення середнього значення площі піку TR на хроматограмі модельного розчину до середнього значення площі піку TR на хроматограмі розчину порівняння) до «введено» (відношення концентрації модельного розчину до концентрації розчину під час перевірки лінійності)

температур та проміжків часу модельних розчинів TR та розчину порівняння. Модельний розчин розділили на 2 частини, одну частину залишили на зберігання за температури  $(20 \pm 5)^\circ\text{C}$  (K1 – 0 зберігання, K2 – 14 годин), другу частину нагріли на водяній бані за температури  $70^\circ\text{C}$  протягом 1 години, а потім залишили на зберігання за температури  $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$  (K3 – 0 зберігання, K4 – 14 годин). Приготували свіжий розчин порівняння і хроматографували випробувальні розчини в умовах розробленої методики. Результати наведено в табл. 3.

Отже, під час дослідження стабільності модельних розчинів, приготовлених і витриманих протягом 1 години за різних температур та збережених протягом заданого проміжку часу 0 год та 14 год, встановлено, що виконується критерій для оцінки стабільності розчинів для дослідження робастності. На підставі отриманих експериментальних даних встановлено термін придатності

Таблиця 3  
Результати дослідження робастності методики

| Умови                                               | Розчин порівняння | K1         | K2         | K3         | K4         |
|-----------------------------------------------------|-------------------|------------|------------|------------|------------|
| Площа розчину порівняння $n=3$                      | 1995228,3         | –          | –          | –          | –          |
| Площа випробувального розчину $n=3$                 | –                 | 1991161,5  | 1988875,5  | 1985533,8  | 1985384,5  |
| RSD                                                 | 0,18430517        | 0,02598309 | 0,05688658 | 0,32567597 | 0,09250043 |
| Наважка, г                                          | 0,0581            | 0,0580     | 0,0580     | 0,0581     | 0,0580     |
| C, г/мл                                             | 0,0000581         | 0,0000580  | 0,0000580  | 0,0000581  | 0,0000580  |
| X, %                                                | –                 | 100,05     | 99,9682386 | 99,7147636 | 99,8882386 |
| Повинен виконуватись критерій $\Delta c \leq 4,5\%$ | 0,29%             | 0,10%      | 0,30%      | 0,10%      | 0,60%      |

досліджуваних розчинів та розчину порівняння – 14 годин у захищеному від світла місці за температури  $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$ .

Таким чином, експериментально доведено, що методика контролю ефективності очищення обладнання від залишків троксерутину методом ВЕРХ є коректною.

### Висновки.

1. Під час оцінки фізико-хімічних властивостей допоміжних речовин комерційних лікарських засобів з троксерутином для зовнішнього застосування було встановлено, що всі компоненти розчинні у воді, склад гелів має високий вміст водної фази, такі речовини легко змочуються мийними засобами, не потребують введення додаткових детергентів для очищення залишків компонентів з поверхні фармацевтичного обладнання, тому відсутня необхідність контролювати їхню кількість після очищення обладнання.

2. Визначено, що для очищення фармацевтичного обладнання від лікарського засобу Трохсерутин, гель для зовнішнього застосування 20 мг/г, досить використовувати очищену воду кімнатної температури і комерційний мийний засіб та визначати залишки від однієї діючої речовини троксерутин.

3. Місця відбору залишків з реактора-гомогенізатора визначені з частин обладнання, які були критично складними для очищення. Для відбору проб вибрано сваби з пробовідбірником. Запропонована процедура отримання випробувального розчину, де у пробірки для свабів додавали воду очищену і для досягнення максимальної екстракції зі свабу та повного розчинення троксерутину розчини обробляли на ультразвуковій бані.

4. Розроблено аналітичну методику визначення залишків троксерутину, а саме: застосовано метод ВЕРХ, розраховано критичну концентрацію троксерутину на рівні 58 ppm, вибрано хроматографічні колонки на основі надчистих повністю пористих частинок кремнезему (тип

В), які стабільні у діапазоні рН від 1,5 до 10,5 та у широкому діапазоні температур, забезпечують придатність до 100% водних рухомих фаз, експериментально вибрані рухомі фази та визначені умови хроматографування.

5. Досліджено валідаційні характеристики розробленої методики залишкових кількостей троксерутину. Встановлено, що методика характеризується достатньою специфічністю на час утримування піку аналіту, вклад плацебо відсутній. Експериментально доведено, що вимоги до параметрів лінійної залежності підтверджують лінійність методики визначення троксерутину в діапазоні досліджуваних концентрацій від 25% до 125%. Визначено коефіцієнт кореляції лінійної залежності ( $r$ ) між введеними та знайденими значеннями для кількісного вмісту троксерутину, який становить  $>0,998$ , що свідчить про коректність методики.

6. Розраховано параметри лінійної залежності як значення систематичної похибки відхилення  $|a|=0,012$ , значення МВ 4,06% (2,35 ppm), МКВ 12,29% (7,13 ppm) не перевищують встановлені критерії. Дослідження робастності у разі варіювання факторів як витримка модельних розчинів з троксерутином за різних температур та проміжків дозволили встановити термін придатності досліджуваних розчинів та розчину порівняння – 14 годин у захищеному від світла місці за температури  $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$ .

7. Таким чином, експериментально доведено, що методика контролю ефективності очищення обладнання від залишків троксерутину методом ВЕРХ є коректною, за результатами статистичної обробки методика вважається валідованою та може бути використана для кількісного визначення залишків троксерутину для очищення фармацевтичного обладнання після виробництва комерційних серій гелів для зовнішнього застосування.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Sargent E.V., Flueckiger A., Barle E.L., Luo W., Molnar L.R., Sandhu R., Weideman P.A. The regulatory framework for preventing cross-contamination of pharmaceutical products: History and considerations for the future. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2016. № 79. P. 3–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.05.029>.
2. Walsh A., Altmann T., Basile R., Bercu J., Canhoto A., Mohammad O., Shirokizawa O. Replacing The MAC/MACO With The MSC: Rethinking How Cleaning Validation Limits Are Calculated. *Outsourced Pharma*. 2022. URL: <https://www.outsourcedpharma.com/doc/replacing-the-mac-maco-with-the-msc-rethinking-how-cleaning-validation-limits-are-calculated-0001>.
3. Badawi A.A., Hegazy K., Louis D. Studies on cleaning validation for a cream and ointment manufacturing line. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2016. № 15(11). P. 2329–2335. URL: <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v15i11.5>.
4. Bianchi M., Canavesi R., Aprile S., Grosa G., Del Grosso E. Troxerutin, a mixture of O-hydroxyethyl derivatives of the natural flavonoid rutin: Chemical stability and analytical aspects. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2018. № 150. P. 248–257. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.12.018>.

5. Nonikashvili Z., Gerbutavičienė R.J. Ginkgo biloba, troxerutin and heptaminol chlorhydrate combined treatment for the management of venous insufficiency and hemorrhoidal crises. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2022. № 26(14). [https://doi.org/10.26355/eurev\\_202207\\_29309](https://doi.org/10.26355/eurev_202207_29309).
6. Fan S.H., Zhang Z.F., Zheng Y.L., Lu J., Wu D.M., Shan Q., Hu B., Wang Y.-Y. Troxerutin protects the mouse kidney from D-galactose-caused injury through anti-inflammation and antioxidation. 2009. *Int. Immunopharmacol.* № 9. P. 91–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2008.10.008>.
7. Пальчевська Т.А., Салій О.О., Баула О.П., Пальчевський КВ., Онищук О.М. Роль допоміжних речовин трометамолу та меглюміну при формуванні біофармацевтичних властивостей лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, № 4. С. 64–75. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.21.06>.
8. Ovais M., Lian L.Y. Setting cleaning validation acceptance limits for topical formulations. *Pharmaceutical Technology*. 2008. № 32(1). URL: <https://www.pharmtech.com/view/setting-cleaning-validation-acceptance-limits-topical-formulations>.
9. ICH Q2 (R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. URL: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf>.
10. Валідація аналітичних методик і випробувань. *Державна Фармакопея України*. 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. С. 910–929.
11. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту. *Державна Фармакопея України*. 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. С. 881–909.
12. Ceschel G.C., Maffel P., Lombardi Borgla S., Yasin A., Ronchl C., Festo N. Optimising the permeation of troxerutine from a topical formulation using enhancers. *S.T.P. Pharma Sciences*. 2001. № 11(3). P. 239–242.
13. Ткаченко Г.М., Перцев І.М. Обґрунтування складу та методів контролю якості гелю «Троксерутин 2%». *Вісник фармації*. 2001. № 4(28). С. 46–48.
14. Troxerutin (2133). *European Pharmacopoeia*. 10th edition. Strasbourg : European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), 2019. 4370 p.

## REFERENCES

1. Sargent, E.V., Flueckiger, A., Barle, E.L., Luo, W., Molnar, L.R., Sandhu, R., & Weideman, P.A. (2016). The regulatory framework for preventing cross-contamination of pharmaceutical products: History and considerations for the future. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 79, S3–S10. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.05.029>.
2. Walsh, A., Altmann, T., Basile, R., Bercu, J., Canhoto, A., Mohammad, O., & Shirokizawa, O. (2022). Replacing the MAC/MACO with the MSC: Rethinking how cleaning validation limits are calculated. *Outsourced Pharma*. Retrieved from: <https://www.outsourcedpharma.com/doc/replacing-the-mac-maco-with-the-msc-rethinking-how-cleaning-validation-limits-are-calculated-0001>.
3. Badawi, A.A., Hegazy, K., & Louis, D. (2016). Studies on cleaning validation for a cream and ointment manufacturing line. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15(11), 2329–2335. <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v15i11.5>.
4. Bianchi, M., Canavesi, R., Aprile, S., Grosa, G., & Del Grosso, E. (2018). Troxerutin, a mixture of O-hydroxyethyl derivatives of the natural flavonoid rutin: Chemical stability and analytical aspects. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 150, 248–257. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.12.018>.
5. Nonikashvili, Z., & Gerbutavičienė, R.J. (2022). Ginkgo biloba, troxerutin and heptaminol chlorhydrate combined treatment for the management of venous insufficiency and hemorrhoidal crises. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 26(14). [https://doi.org/10.26355/eurev\\_202207\\_29309](https://doi.org/10.26355/eurev_202207_29309).
6. Fan, S.H., Zhang, Z.F., Zheng, Y.L., Lu, J., Wu, D.M., Shan, Q., Hu, B., & Wang, Y.Y. (2009). Troxerutin protects the mouse kidney from d-galactose-caused injury through anti-inflammation and anti-oxidation. *International immunopharmacology*, 9(1), 91–96. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2008.10.008>.
7. Palchevska, T.A., Saliy, O.O., Baula, O.P., Palchevskyi, K.V., Onishchuk, O.M. (2021). The role of excipients of trometamol and meglumine in the formation of biopharmaceutical properties of medicinal products of various pharmacites. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, 76, 4, 64–75. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.21.06>.
8. Ovais, M., & Lian, L.Y. (2008). Setting cleaning validation acceptance limits for topical formulations. *Pharmaceutical Technology*, 32(1). Retrieved from: <https://www.pharmtech.com/view/setting-cleaning-validation-acceptance-limits-topical-formulations>.
9. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. (2005). *ICH Q2 (R1): Validation of analytical procedures: Text and methodology*. Retrieved from: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf>.
10. Validatsiia analitichnykh metodyk i vyprobuvan [Validation of analytical methods and tests]. (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy* [State Pharmacopoeia of Ukraine]. 2nd ed., Vol. 1, pp. 910–929. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv».
11. Statystychnyi analiz rezul'tativ khimichnoho eksperimentu [Statistical analysis of the results of a chemical experiment]. (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy* [State Pharmacopoeia of Ukraine]. 2nd ed., Vol. 1, pp. 881–909. Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv».
12. Ceschel, G.C., Maffel, P., Lombardi Borgla, S., Yasin, A., Ronchl, C., & Festo, N. (2001). Optimising the permeation of troxerutine from a topical formulation using enhancers. *S.T.P. Pharma Sciences*, 11(3), 239–242.
13. Tkachenko, H.M., & Pertsev, I.M. (2001). Obhruntuvannia skladu ta metodiv kontroliu yakosti heliu «Troxerutin 2%» [Justification of the composition and methods for quality control of the gel “Troxerutin 2%”]. *Visnyk farmatsii – Pharmacy Bulletin*, 4(28), 46–48.
14. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. (2019). *European pharmacopoeia*. 10th ed. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare.