



Исправления к статье: «Разработка, валидация и применение методики количественного определения витамина D₃ (холекальциферола) методом ВЭЖХ с УФ-детектированием для анализа лекарственных средств и биологически активных добавок к пище»

И. Е. Шохин, Е. А. Малашенко, Ю. В. Медведев, М. Н. Богачук, С. А. Кулаков, М. А. Палева

Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021;10(2):87–99. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-87-99>. Статья опубликована: 25.05.2021.

Данные по объектам исследования БАД к пище «Детримакс Актив» и «Детримакс Бэби» были изъяты из статьи в связи с допущенной технической ошибкой, а именно, в связи с ошибочным завышением в статье размера отклонения фактического количества витамина D₃ от заявленного производителем в указанных образцах БАД к пище.

На странице 89 в разделе «Объекты исследования» были убраны упоминания о БАД к пище «Детримакс Актив» и «Детримакс Бэби».

Вместо: Для оценки количественного содержания холекальциферола разработанной методикой в реальных образцах были исследованы следующие лекарственные витаминные препараты: «Аквадетрим», водный раствор 10 мл, производства АО «Медана Фарма» (годен до 04.2023 г., серия № 050420); «Аквадетрим», таблетки водорастворимые, производства АО «Акрихин» (годен до 04.2022 г., серия № 170420). А также были исследованы витаминные БАД к пище: «Ультра-Д», таблетки жевательные, производства «Фармиа Ой» (годен до 05.12.2022 г., серия № 1913870002); «Детримакс Бэби», 30 мл, производства «Куртис Хелс Капс Сп.з.о.о» (годен до 11.2022 г., серия № 1912004); «Детримакс Актив», 30 мл, производства «Куртис Хелс Капс Сп.з.о.о» (годен до 11.2022 г., серия № 1912041); «Детримакс 1000 МЕ», таблетки, производства «Игл Нутришиналс Инк» (годен до 02.2022 г., серия № WJ141); «Детримакс 2000 МЕ», таблетки, производства «Грокам ГБЛ Сп.з.о.о» (годен до 11.02.2023 г., серия № 260220).

Исправлено на: Для оценки количественного содержания холекальциферола разработанной методикой в реальных образцах были исследованы следующие лекарственные витаминные препараты: «Аквадетрим» водный раствор 10 мл, производства АО «Медана Фарма» (годен до 04.2023, серия № 050420); «Аквадетрим» таблетки водорастворимые, производства АО «Акрихин» (годен до 04.2022, серия № 170420), а также витаминные БАД к пище: «Ультра-Д», таблетки жевательные, производства «Фармиа Ой» (годен до 05.12.2022, серия № 1913870002); «Детримакс 1000 МЕ» таблетки, производства «Игл Нутришиналс Инк» (годен до 02.2022, серия № WJ141); «Детримакс 2000 МЕ», таблетки, производства «Грокам ГБЛ Сп.з.о.о» (годен до 11.02.2023, серия № 260220).

На странице 97 в разделе «Внутрилабораторная прецизионность» были убраны упоминания о БАД к пище «Детримакс Актив» и «Детримакс Бэби».

Вместо: Разработанная и валидированная методика была применена для анализа следующих лекарственных форм (лекарственные средства и биологические активные добавки):

Лекарственные средства:

1. «Аквадетрим», водный раствор 10 мл, производства АО «Медана Фарма» (годен до 04.2023 г., серия № 050420).
2. «Аквадетрим», таблетки водорастворимые, производства АО «Акрихин» (годен до 04.2022 г., серия № 170420).

Биологически активные добавки:

1. «Ультра-Д», таблетки жевательные, производства «Фармиа Ой» (годен до 05.12.2022 г., серия № 1913870002).
2. «Детримакс Бэби», 30 мл, производства «Куртис Хелс Капс Сп.з.о.о» (годен до 11.2022 г., серия № 1912004).
3. «Детримакс Актив», 30 мл, производства «Куртис Хелс Капс Сп.з.о.о» (годен до 11.2022 г., серия № 1912041).
4. «Детримакс 1000 МЕ», таблетки, производства «Игл Нутришиналс Инк» (годен до 02.2022 г., серия № WJ141).
5. «Детримакс 2000 МЕ», таблетки, производства «Грокам ГБЛ Сп.з.о.о» (годен до 11.02.2023 г., серия № 260220).

Исследование всех образцов было проведено в рамках одного аналитического цикла, что позволяет снизить внутрилабораторную вариабельность результатов исследования. Пригодность хроматографической системе соответствовала нормам. На хроматограммах как твердых лекарственных форм, так и жидких отсутство-

вали интерферирующие пики, мешающие анализу. Таким образом, результаты исследования могут быть признаны достоверными в рамках установленных валидационных характеристик.

Результаты анализа обобщены в таблице 8, нормированы по показателю содержания мкг/г для твердых лекарственных форм и мкг/мл для жидких лекарственных форм. Для жидких лекарственных форм производился с учетом поправки на плотность:

- ✓ «Аквадетрим», водный раствор – 1 г/мл.
- ✓ «Детримакс Бэби» – 0,9437 г/мл.
- ✓ «Детримакс Актив» – 0,9447 г/мл.

Погрешность метода рассчитана по формуле:

$$\Delta = 1,96 \cdot \text{СКО},$$

где СКО – среднее квадратическое отклонение внутривлабораторной прецизионности (СКО для жидких форм составило 2,9 %, СКО для сухих форм составило 5,8 %).

Соответственно, погрешность метода для жидких форм (водных растворов) составила $\pm 5,68$ %, для сухих лекарственных форм $\pm 11,37$ %.

Таблица 8. Результаты количественного определения витамина D₃ (холекальциферола) в лекарственных формах (лекарственные средства и биологические активные добавки)

Table 8. Results of quantitative determination of vitamin D₃ (cholecalciferol) in dosage forms (drugs and dietary supplements)

Наименование препарата Drugname	Содержание D ₃ в препарате (заявленное) Vitamin D ₃ content in the drug (declared)	Содержание D ₃ в 1 г (1 мл) препарата (заявленное) Vitamin D ₃ content in 1 g (1 ml) of the drug (declared)	Содержание D ₃ в 1 г препарата (фактическое) Vitamin D ₃ content in 1 g (1 ml) of the drug (found)	Отклонение (факт/заявленное), % Deviation (found/ declared), %
«Ультра-Д» Ultra-D	25 мкг/табл. (масса табл. 425 мг) 25 µg/tablet (tablet weight 425 mg)	58,8 мкг/г 58.8 µg/g	52,6 мкг/г 52.6 µg/g	-10,5
«Детримакс Бэби» Detrimax Baby	5 мкг/1 каплю (200 МЕ/каплю) 5 µg/1 drop (200 IU/drop)	5 мкг/1 каплю, что соответствует 150 мкг/мл 5 µg/1 drop, equivalent to 150 µg/ml	87,7 мкг/мл 87.7 µg/ml	-41,5
«Детримакс Актив» Detrimax Active	12,5 мкг/1 каплю 12.5 µg/1 drop	12,5 мкг/1 каплю, что соответствует 375 мкг/мл 12.5 µg/1 drop, equivalent to 375 µg/ml	250,3 мкг/мл 250.3 µg/ml	-33,3
«Детримакс 1000 МЕ» Detrimax 1000 IU	25 мкг/табл. 25 µg/tablet	108,7 мкг/1 г 108.7 µg/1 g	106,1 мкг/г 106.1 µg/g	-2,4
«Детримакс 2000 МЕ» Detrimax 2000 IU	50 мкг/табл. 50 µg/tablet	208,3 мкг/1 г 208.3 µg/1 g	202,4 мкг/г 202.4 µg/g	-2,8
«Аквадетрим», водный раствор "Aquadetrim" aqueous solution	15 000 МЕ/мл; 1 капля (33,3 мкл) = = 500 МЕ (12,5 мкг/33,3 мкл) 375 мкг/мл 15,000 IU / ml; 1 drop (33.3 µl) = = 500 IU (12.5 µg/33.3 µl) 375 µg/ml	375 мкг/мл 375 µg/ml	370 мкг/мл 370 µg/ml	-1,3
«Аквадетрим», таблетки водорастворимые "Akvadetrim" water-soluble tablets	500 МЕ/табл. (12,5 мкг/табл.) 500 IU/tablet (12.5 µg/tablet)	156 мкг/1 г 156 µg/1 g	155 мкг/г 155 µg/g	-0,6

Исправлено на: Разработанная и валидированная методика была применена для анализа следующих лекарственных форм (лекарственные средства и биологические активные добавки):

Лекарственные средства:

1. «Аквадетрим» водный раствор 10 мл, производства АО «Медана Фарма» (годен до 04.2023, серия № 050420).
2. «Аквадетрим» таблетки водорастворимые, производства АО «Акрихин» (годен до 04.2022, серия № 170420).

Биологически активные добавки:

1. «Ультра-Д», таблетки жевательные, производства «Фармиа Ой» (годен до 05.12.2022, серия № 1913870002).
2. «Детримакс 1000 МЕ» таблетки, производства «Игл Нутришналс Инк» (годен до 02.2022, серия № WJ141)
3. «Детримакс 2000 МЕ», таблетки, производства «Грокам ГБЛ Сп.з.о.о» (годен до 11.02.2023, серия № 260220)

Исследование всех образцов было проведено в рамках одного аналитического цикла, что позволяет снизить внутрилабораторную вариабельность результатов исследования. Пригодность хроматографической системы соответствовала нормам. На хроматограммах как твердых лекарственных форм, так и жидких отсутствовали интерферирующие пики, мешающие анализу. Таким образом, результаты исследования могут быть признаны достоверными в рамках установленных валидационных характеристик.

Результаты анализа обобщены в таблице 8, нормированы по показателю содержания мкг/г для твердых лекарственных форм и мкг/мл для жидких лекарственных форм. Для жидких лекарственных форм производился с учетом поправки на плотность («Аквадетрим» водный раствор – 1 г/мл)

Погрешность метода рассчитана по формуле:

$$\Delta = 1,96 \cdot \text{СКО},$$

где СКО – среднеквадратическое отклонение внутрилабораторной прецизионности (СКО для жидких форм составило 2,9 %, СКО для сухих форм составило 5,8 %). Соответственно, погрешность метода для жидких форм (водных растворов) составила $\pm 5,68$ %, для сухих лекарственных форм $\pm 11,37$ %.

Таблица 8. Результаты количественного определения витамина D₃ (холекальциферола) в лекарственных формах (лекарственные средства и биологические активные добавки)

Table 8. Results of quantitative determination of vitamin D₃ (cholecalciferol) in dosage forms (drugs and dietary supplements)

Наименование препарата Drugname	Содержание D ₃ в препарате (заявленное) Vitamin D ₃ content in the drug (declared)	Содержание D ₃ в 1 г (1 мл) препарата (заявленное) Vitamin D ₃ content in 1 g (1 ml) of the drug (declared)	Содержание D ₃ в 1 г препарата (фактическое) Vitamin D ₃ content in 1 g (1 ml) of the drug (found)	Отклонение (факт/заявленное), % Deviation (found/ declared), %
«Ультра-Д» Ultra-D	25 мкг/табл. (масса табл. 425 мг) 25 µg/tablet (tablet weight 425 mg)	58,8 мкг/г 58.8 µg/g	52,6 мкг/г 52.6 µg/g	-10,5
«Детримакс 1000 МЕ» Detrimax 1000 IU	25 мкг/табл. 25 µg/tablet	108,7 мкг/1 г 108.7 µg/1 g	106,1 мкг/г 106.1 µg/g	-2,4
«Детримакс 2000 МЕ» Detrimax 2000 IU	50 мкг/табл. 50 µg/tablet	208,3 мкг/1 г 208.3 µg/1 g	202,4 мкг/г 202.4 µg/g	-2,8
«Аквадетрим», водный раствор "Aquadetrim" aqueous solution	15 000 МЕ/мл; 1 капля (33,3 мкл) = = 500 МЕ (12,5 мкг/33,3 мкл) 375 мкг/мл 15,000 IU / ml; 1 drop (33.3 µl) = = 500 IU (12.5 µg/33.3 µl) 375 µg/ml	375 мкг/мл 375 µg/ml	370 мкг/мл 370 µg/ml	-1,3
«Аквадетрим», таблетки водорастворимые "Akvadetrim" water-soluble tablets	500 МЕ/табл. (12,5 мкг/табл.) 500 IU/tablet (12.5 µg/tablet)	156 мкг/1 г 156 µg/1 g	155 мкг/г 155 µg/g	-0,6

На страницах 97–98 в разделе «ЗАКЛЮЧЕНИЕ» были убраны упоминания о БАД к пище «Детримакс Актив» и «Детримакс Бэби» и изменён вывод.

Вместо: Разработана методика определения показателя «Содержание витамина D₃ (холекальциферола)» в витаминных лекарственных формах методом ВЭЖХ. Методика была валидирована по следующим валидационным параметрам: специфичность; правильность; линейность; диапазон применения; прецизионность. Показано, что результаты валидации удовлетворительны по всем указанным критериям. Диапазон применения методики 38– 9,5 мкг/мл.

Результаты валидации методики и исследования реальных образцов показали, что данная методика может быть использована для определения витамина D₃ в витаминных лекарственных препаратах на основе водорастворимых субстанций витамина D₃, в виде водных растворов и растворов триглицеридов жирных кислот.

По результатам количественного определения было установлено, что:

1. Для лекарственного средства «Аквадетрим» водный раствор 10 мл, производства АО «Медана Фарма» (годен до 04.2023, серия № 050420) фактическое содержание витамина D₃ составило 370 мкг/мл, при этом отклонение фактического содержания от заявленного на этикетке составило -1,3 %.

2. Для лекарственного средства «Аквадетрим» таблетки водорастворимые, производства АО «Акрихин» (годен до 04.2022, серия № 170420) фактическое содержание витамина D₃ составило 155 мкг/г, при этом отклонение фактического содержания от заявленного на этикетке составило –0,6 %.
3. Для биологически активной добавки «Ультра-Д», таблетки жевательные, производства «Фармиа Ой» (годен до 05.12.2022, серия №1913870002) фактическое содержание витамина D₃ составило 58,8 мкг/г, при этом отклонение фактического содержания от заявленного на этикетке составило –10,5 %.
4. Для биологически активной добавки «Детримакс Бэби», 30 мл, производства «Куртис Хелс Капс Сп.з.о.о» (годен до 11.2022, серия № 1912004) фактическое содержание витамина D₃ составило 93 мкг/мл, при этом отклонение фактического содержания от заявленного на этикетке составило –41,5%
5. Для биологически активной добавки «Детримакс Актив», 30 мл, производства «Куртис Хелс Капс Сп.з.о.о» (годен до 11.2022, серия № 1912041) фактическое содержание витамина D₃ составило 265 мкг/мл, при этом отклонение фактического содержания от заявленного на этикетке составило –33,3 %.
6. Для биологически активной добавки «Детримакс 1000 МЕ» таблетки, производства «Игл Нутришиналс Инк» (годен до 02.2022, серия № WJ141) фактическое содержание витамина D₃ составило 106,1 мкг/г, при этом отклонение фактического содержания от заявленного на этикетке составило –2,4 %.
7. Для биологически активной добавки «Детримакс 2000 МЕ», таблетки, производства «Грокам ГБЛ Сп.з.о.о» (годен до 11.02.2023, серия №260220) фактическое содержание витамина D₃ составило 202,4 мкг/г, при этом отклонение фактического содержания от заявленного на этикетке составило –2,6 %.

Следует отметить, что в витаминных БАД к пище содержание витамина D₃ подвержено большему разбросу от заявленного. Жидкие БАД для пищи на основе триглицеридов жирных кислот требуют тщательного контроля используемого сырья (контроль перекисного и кислотного числа), поскольку витамин D₃ не стабилен на свету и в среде, богатой кислородом.

Исправлено на: Разработана методика определения показателя «Содержание витамина D₃ (холекальциферола)» в витаминных лекарственных формах методом ВЭЖХ. Методика была валидирована по следующим валидационным параметрам: специфичность, правильность, линейность, диапазон применения, прецизионность. Показано, что результаты валидации удовлетворительны по всем указанным критериям. Диапазон применения методики 9,5–38 мкг/мл.

Результаты валидации методики и исследования реальных образцов показали, что данная методика может быть использована для определения витамина D₃ в витаминных лекарственных препаратах на основе водорастворимых субстанций витамина D₃, в виде водных растворов и растворов триглицеридов жирных кислот.

По результатам количественного определения было установлено, что:

1. Для лекарственного средства «Аквадетрим», водный раствор 10 мл, производства АО «Медана Фарма» (годен до 04.2023 г., серия № 050420), фактическое содержание витамина D₃ составило 370 мкг/мл, при этом отклонение фактического содержания от заявленного на этикетке составило –1,3 %.
2. Для лекарственного средства «Аквадетрим», таблетки водорастворимые, производства АО «Акрихин» (годен до 04.2022 г., серия № 170420), фактическое содержание витамина D₃ составило 155 мкг/г, при этом отклонение фактического содержания от заявленного на этикетке составило –0,6 %.
3. Для биологически активной добавки «Ультра-Д», таблетки жевательные, производства «Фармиа Ой» (годен до 05.12.2022 г., серия № 1913870002), фактическое содержание витамина D₃ составило 58,8 мкг/г, при этом отклонение фактического содержания от заявленного на этикетке составило –10,5 %.
4. Для биологически активной добавки «Детримакс 1000 МЕ», таблетки, производства «Игл Нутришиналс Инк» (годен до 02.2022 г., серия № WJ141), фактическое содержание витамина D₃ составило 106,1 мкг/г, при этом отклонение фактического содержания от заявленного на этикетке составило –2,4 %.
5. Для биологически активной добавки «Детримакс 2000 МЕ», таблетки, производства «Грокам ГБЛ Сп.з.о.о» (годен до 11.02.2023 г., серия № 260220), фактическое содержание витамина D₃ составило 202,4 мкг/г, при этом отклонение фактического содержания от заявленного на этикетке составило –2,8 %.

В результате проведенных исследований было показано, что для определения витамина D₃, используемого в виде водорастворимой субстанции, в лекарственных препаратах и БАД к пище возможно использование методик без проведения стадии омыления. Это дает ощутимые преимущества, так как позволяет избежать потерь действующего вещества в процессе многостадийной подготовки проб, ведь витамин D₃ нестабилен на свету и в среде, богатой кислородом.

Обновлена онлайн-версия статьи на сайте журнала.