

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-95-102>
УДК 543.544.5.068.7



Оригинальная статья / Research article

Разработка и валидация методики количественного определения эторикоксиба в жидкой лекарственной форме

А. Х. Амандусова^{1, 2}✉, А. Е. Коваленко², А. В. Морозов¹, К. Р. Савельева¹,
Т. Л. Баталова¹, О. А. Остапюк¹, Л. В. Персанова¹, Т. Ю. Андреевичева¹,
А. Г. Бениашвили¹, В. Н. Шестаков¹, С. В. Поляков¹

¹ ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» (ФБУ «ГИЛС и НП»), 109044, Россия, г. Москва, Лавров пер., д. 6

² ФБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева» (РХТУ им. Д. И. Менделеева), 125047, Россия, г. Москва, Миусская площадь, д. 9

✉ Контактное лицо: Амандусова Акзхек Хасановна. E-mail: akzhvek-31.05@mail.ru

ORCID: А. Х. Амандусова – <https://orcid.org/0000-0001-6309-6853>; А. Е. Коваленко – <https://orcid.org/0000-0002-8412-0311>;

А. В. Морозов – <https://orcid.org/0000-0002-8987-2651>; К. Р. Савельева – <https://orcid.org/0000-0002-6344-2522>; Т. Л. Баталова – <https://orcid.org/0000-0001-7119-0030>;

О. А. Остапюк – <https://orcid.org/0000-0002-0122-2030>; Л. В. Персанова – <https://orcid.org/0000-0003-4124-328X>; Т. Ю. Андреевичева – <https://orcid.org/0000-0003-2507-3516>;

А. Г. Бениашвили – <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>; В. Н. Шестаков – <https://orcid.org/0000-0002-6507-7530>; С. В. Поляков – <https://orcid.org/0000-0003-4234-1156>.

Статья поступила: 30.03.2022

Статья принята в печать: 31.03.2023

Статья опубликована: 25.05.2023

Резюме

Введение. Эторикоксиб – селективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ-2), применяемый для лечения острой боли и обладающий противовоспалительной и анальгетической эффективностью. Эторикоксиб вызывает меньшее количество осложнений по сравнению с другими нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). ФБУ «ГИЛС и НП» была разработана глазная жидкая лекарственная форма на основе эторикоксиба. В настоящей статье предложена методика определения содержания эторикоксиба в жидкой лекарственной форме методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием.

Цель. Разработка и валидация методики количественного определения эторикоксиба в жидкой лекарственной форме.

Материалы и методы. Для анализа использовали глазные капли с концентрацией действующего вещества эторикоксиба 0,05 %, стандартный образец эторикоксиб (Kekule Pharma Limited, Индия, серия ACE-3 WS001/15). Хроматографическое разделение проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1220 Infinity II LC (Agilent Technologies, США), оснащенный градиентным насосом, термостатом колонок и детектором с диодной матрицей. Анализ проводили на колонке Kromasil C8 250 × 4,6 мм, используя в качестве подвижной фазы ацетонитрил и 0,05 М буферный раствор дигидрофосфата калия pH = 4,2 в соотношении 46 : 54. Время анализа составило 15 минут при длине волны детектирования 235 нм.

Результаты и обсуждение. Разработана и проведена валидация методики количественного определения эторикоксиба в жидкой лекарственной форме по следующим показателям специфичность, линейность, правильность, промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность, повторяемость.

Заключение. По результатам валидационных испытаний все перечисленные параметры соответствуют критериям приемлемости. Предлагаемая методика характеризуется высокой эффективностью и специфичностью.

Ключевые слова: эторикоксиб, жидкая лекарственная форма, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), валидация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А. Х. Амандусова, К. Р. Савельева, Т. Л. Баталова, О. А. Остапюк участвовали в разработке аналитической методики, проведении экспериментов и обработке данных. Т. Ю. Андреевичева и Л. В. Персанова разработали лекарственную форму. Все авторы участвовали в написании текста статьи и обсуждении результатов.

Для цитирования: Амандусова А. Х., Коваленко А. Е., Морозов А. В., Савельева К. Р., Баталова Т. Л., Остапюк О. А., Персанова Л. В., Андреевичева Т. Ю., Бениашвили А. Г., Шестаков В. Н., Поляков С. В. Разработка и валидация методики количественного определения эторикоксиба в жидкой лекарственной форме. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(2):95–102. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-95-102>

Development and Validation of a Method for the Quantitative Determination of Etoricoxib in Liquid Dosage Form

Akzhvek Kh. Amandusova^{1, 2}✉, Aleksei E. Kovalenko², Andrei V. Morozov¹,
Kristina R. Savelyeva¹, Tatyana L. Batalova¹, Oxana A. Ostapyuk¹,
Luydmila V. Persanova¹, Tatyana Yu. Andreevicheva¹, Allan G. Beniashvili¹,
Vladislav N. Shestakov¹, Sergei V. Polyakov¹

¹ Federal State Institution «State Institute of Drugs and Good Practices», 6, Lavrov lane, Moscow, 109044, Russia

² Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, 9, Miusskaya square, Moscow, 125047, Russia

✉ Corresponding author: Akzhvek Kh. Amandusova. E-mail: akzhvek-31.05@mail.ru

© Амандусова А. Х., Коваленко А. Е., Морозов А. В., Савельева К. Р., Баталова Т. Л., Остапюк О. А., Персанова Л. В., Андреевичева Т. Ю., Бениашвили А. Г., Шестаков В. Н., Поляков С. В., 2023

© Amandusova A. Kh., Kovalenko A. E., Morozov A. V., Savelyeva K. R., Batalova T. L., Ostapyuk O. A., Persanova L. V., Andreevicheva T. Yu., Beniashvili A. G., Shestakov V. N., Polyakov S. V., 2023

ORCID: Akzhvek Kh. Amandusova – <https://orcid.org/0000-0001-6309-6853>; Aleksei E. Kovalenko – <https://orcid.org/0000-0002-8412-0311>;
Andrei V. Morozov – <https://orcid.org/0000-0002-8987-2651>; Kristina R. Savelyeva – <https://orcid.org/0000-0002-6344-2522>;
Tatyana L. Batalova – <https://orcid.org/0000-0001-7119-0030>; Oxana A. Ostapyuk – <https://orcid.org/0000-0002-0122-2030>;
Luydmila V. Persanova – <https://orcid.org/0000-0003-4124-328X>; Tatyana Yu. Andreevicheva – <https://orcid.org/0000-0003-2507-3516>;
Allan G. Beniashvili – <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>; Vladislav N. Shestakov – <https://orcid.org/0000-0002-6507-7530>;
Sergei V. Polyakov – <https://orcid.org/0000-0003-4234-1156>.

Received: 30.03.2022

Revised: 31.03.2023

Published: 25.05.2023

Abstract

Introduction. Etoricoxib is a selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitor used for the treatment of acute pain and has anti-inflammatory and analgesic efficacy. Etoricoxib causes fewer complications compared to other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). FSI "SID and GP" has developed an ophthalmic liquid dosage form based on etoricoxib. This article proposes a method for determining the content of etoricoxib in a liquid dosage form by high performance liquid chromatography with UV detection.

Aim. Development and validation of a method for the quantitative determination of etoricoxib in liquid dosage form.

Materials and methods. Eye drops with a concentration of the active substance etoricoxib of 0.05 % were used for the analysis, a standard sample of etoricoxib (Kekule Pharma Limited, India, series ACE-3 WS001/15). Chromatographic separation performed on an Agilent 1220 Infinity II LC high performance liquid chromatograph (Agilent Technologies, USA) equipped with a gradient pump, a column thermostat, and a diode array detector. The analysis carried out on a Kromasil C8 column 250 × 4.6 mm, using acetonitrile and 0.05 M buffer solution of potassium dihydrogen phosphate pH = 4.2 as a mobile phase in a ratio of 46:54. The analysis time was 15 minutes at a detection wavelength of 235 nm.

Results and discussion. A method for the quantitative determination of etoricoxib in a liquid dosage form developed and validated according to the following indicators: specificity, linearity, accuracy, range, intermediate precision, repeatability.

Conclusion. According to the results of validation tests, all of the listed parameters meet the acceptance criteria. The proposed method characterize by high efficiency and specificity.

Keywords: etoricoxib, liquid dosage form, high performance liquid chromatography (HPLC), validation

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Akzhvek Kh. Amandusova, Kristina R. Savelyeva, Tatyana L. Batalova, Oxana A. Ostapyuk participated in the development of the analytical methodology, experiments and data processing. Tatyana Yu. Andreevicheva, Luydmila V. Persanova developed the dosage form. All authors participated in writing the text of the article and discussing the results.

For citation: Amandusova A. Kh., Kovalenko A. E., Morozov A. V., Savelyeva K. R., Batalova T. L., Ostapyuk O. A., Persanova L. V., Andreevicheva T. Yu., Beniashvili A. G., Shestakov V. N., Polyakov S. V. Development and validation of a method for the quantitative determination of etoricoxib in liquid dosage form. *Drug development & registration*. 2023;12(2):95–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-95-102>

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее широко используемыми лекарствами в нескольких странах для лечения симптомов боли и воспаления [1, 2]. НПВП представляют собой химически разнообразную группу веществ со значительной неоднородностью по химической структуре и свойствам [3]. Среди них представлен ряд селективных ингибиторов циклооксигеназы II (ЦОГ-2) группы коксибов, характеризующихся меньшей частотой развития осложнений и нежелательных реакций в сравнении с другими НПВП [4]. Эторикоксиб (5-хлор-6-метил-3-[4-(метилсульфонил)фенил]-2,3-бипиридин (рисунки 1) обладает улучшенной биохимической селективностью по сравнению с другими коммерчески доступными коксибами (рофекоксиб, вальдекоксиб или целекоксиб) [4, 5]. Данные из различных источников, включая рандомизированные контролируемые испытания и мета-анализы, свидетельствуют о том, что эторикоксиб связан с меньшей токсичностью желудочно-кишечного тракта, чем диклофенак [6], и обладает лучшей обезболивающей активностью по сравнению с ибупрофеном и диклофенаком [7]. Обширные клинические испытания под-

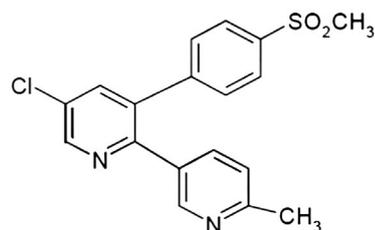


Рисунок 1. Структурная формула эторикоксиба
Figure 1. Structure of etoricoxib

твердили аналгетическую и противовоспалительную эффективность эторикоксиба [7, 8]. Эторикоксиб одобрен в ряде стран для различных показаний, включая лечение острой боли, хронического лечения признаков и симптомов остеоартрита и ревматоидного артрита [8].

Эторикоксиб практически нерастворим в воде и относится к соединениям липофильной природы. Для того, чтобы повысить растворимость эторикоксиба используют разные физико-химические способы: получение полиморфных систем, добавление небольшого количества менее полярного растворителя в более полярный растворитель [9–11], образование

твердых дисперсий или уменьшение размеров частиц [12]. Так как аморфная форма эторикоксиба не стабильна, то во время разработки и изготовления твердых лекарственных форм на его основе используют фармацевтическую субстанцию только кристаллической формы [13].

ФБУ «ГИЛС и НП» была разработана глазная жидкая лекарственная форма на основе эторикоксиба. При исследовании жидких лекарственных форм одним из важнейших показателей является определение активного компонента. Для количественного определения эторикоксиба в разработанной лекарственной форме предложен метод обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Целью данного исследования является разработка и валидация методики количественного определения эторикоксиба в жидкой лекарственной форме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оборудование и реактивы. Для анализа использовали глазные капли с концентрацией действующего вещества 0,05 % и модельную смесь, аналогичную по составу глазным каплям, не содержащую эторикоксиб. Составы лекарственного препарата и модельной смеси приведены в таблице 1.

Таблица 1. Состав лекарственного препарата и модельной смеси препарата

Table 1. The composition of the medicinal product and the model mixture of the drug

Компоненты Components	Содержание в препарате, % Content in the drug, %	Модельная смесь, % Model mixture, %
Эторикоксиб Etoricoxib	0,05	–
Гиалуроновая кислота Hyaluronic acid	0,4	0,4
Повидон К30 Povidone K30	3,0	3,0
Глицерин Glycerol	1,0	1,0
Твин-20 Twin-20	2,0	2,0
ЭДТА EDTA	0,1	0,1
Нипагин Nipagin	0,1	0,1
Фосфатный буферный раствор Phosphate buffer solution	до 100 мл to 100 ml	до 100 мл to 100 ml

Хроматографическое разделение проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1220 Infinity II LC (Agilent Technologies, США), оснащенном градиентным насосом, термостатом колонок и детектором с диодной матрицей. Взвешивание образцов проводили на весах Secura 225D-10RU (Sartorius Lab Instruments GmbH, Германия).

В работе использовали стандартный образец эторикоксиб (Kekule Pharma Limited, Индия, серия ACE-3 WS001/15); эторикоксиб субстанция-порошок (Kekule Pharma LTC, серия ACE-0111G/ACE 1011G); ацетонитрил (UV-IR-HPLC-gradient, ACS, Panreac, Германия, серия 361881.1611); вода очищенная.

Метод ВЭЖХ. Приготовление стандартного раствора эторикоксиба. Около 0,1 г стандартного образца эторикоксиба (точная навеска) помещают в мерную колбу объемом 100,0 мл, растворяют в 40 мл подвижной фазы, тщательно перемешивают в течении 15 минут. Раствор доводят до метки тем же растворителем. Отбирают аликвоту исходного стандартного раствора 2,0 мл, помещают в мерную колбу объемом 100,0 мл, растворяют в подвижной фазе, раствор доводят до метки тем же растворителем. Раствор фильтруют через мембранный фильтр Millex-PVDF с размером пор 0,45 мкм или аналогичный.

Приготовление испытуемого раствора. 1,0 мл лекарственного препарата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят до метки подвижной фазой, перемешивают. Раствор фильтруют через мембрану Millex-PVDF с размером пор 0,45 мкм или аналогичный.

Приготовление раствора модельной смеси. 1,0 мл модельной смеси помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят до метки подвижной фазой, перемешивают. Раствор фильтруют через мембрану Millex-PVDF с размером пор 0,45 мкм или аналогичный.

Приготовление подвижной фазы. Смесь ацетонитрила и 0,05 М буферного раствора дигидрофосфата калия pH = 4,2 в соотношении 46:54 профильтрованная и дегазированная.

Условия хроматографирования:

Колонка: Kromasil C8 250 × 4,6 мм, 10 мкм.

Температура колонки: 25 ± 1 °C.

Детектор: УФ-спектрофотометрический, длина волны 235 нм.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Подвижная фаза: ацетонитрил и 0,05 М буферный раствор дигидрофосфата калия pH = 4,2 в соотношении 46:54.

Объем пробы: 25 мкл.

Время хроматографирования: 15 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

При разработке методики количественного определения варьировались следующие характеристики: pH буферного раствора и соотношение подвижной фазы. Исходя из полученных данных (таблица 2), по числу теоретических тарелок наиболее оптимальным буферным раствором был выбран 0,05 М KH_2PO_4 pH 4,2 в соотношении 54:46 (буфер:ацетонитрил) при времени выхода эторикоксиба около 8,6 мин. При соотношении 65:35 (буфер:ацетонитрил) (№ 1, 3) время выхода составило около 18 мин, что является нецелесообразным для методики количественного определения.

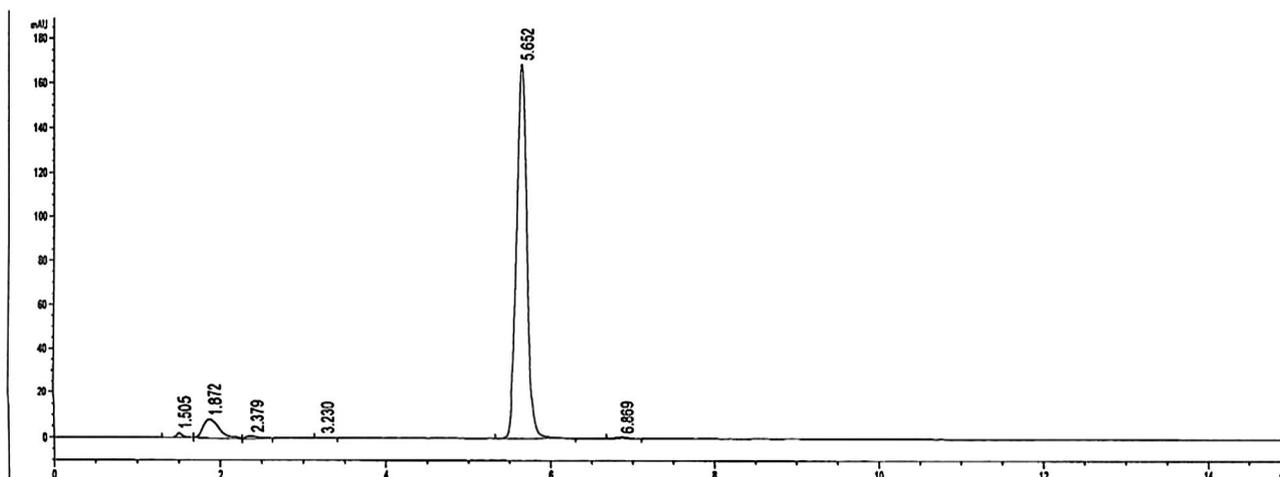


Рисунок 2. Хроматограмма раствора модельной смеси

Figure 2. Chromatogram of a solution of a model mixture

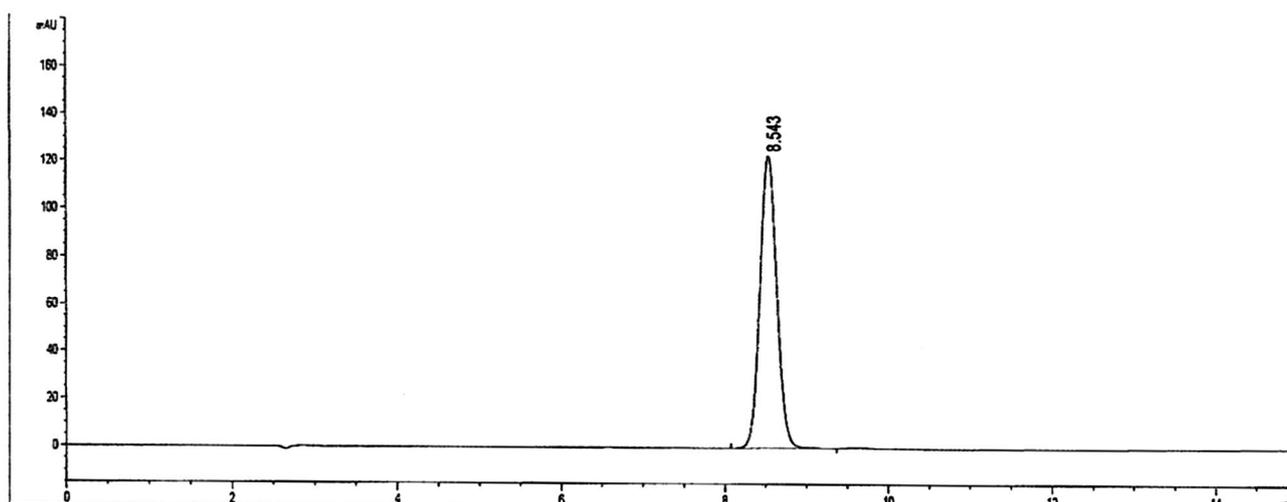


Рисунок 3. Хроматограмма стандартного раствора эторикоксиба

Figure 3. Chromatogram of a standard solution of etoricoxib

Таблица 2. Подбор условий

Table 2. Selection of conditions

№	Буферный раствор Buffer solution	Число теоретических тарелок Number of theoretical plates		
		Соотношение 54:46 (буфер:ацетонитрил) Ratio 54:46 (buffer:acetonitrile)	Соотношение 65:35 (буфер:ацетонитрил) Ratio 65:35 (buffer:acetonitrile)	Соотношение 35:65 (буфер:ацетонитрил) Ratio 35:65 (buffer:acetonitrile)
1	0,05 М КН ₂ РО ₄ pH 4.2	8044	8916	7681
2	0,05 М КН ₂ РО ₄ pH 3.1	7339	7457	7242
3	0,05 М КН ₂ РО ₄ pH 5.5	7814	8359	7648
4	0,01 М НЗРО ₄ pH 2.5	4882	2469	5689

Методика была валидирована по показателям: специфичность, линейность, правильность, промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность, повторяемость¹.

Под специфичностью понимали способность методики однозначно оценивать аналит на фоне вспомогательных компонентов, присутствующих в испытуемом растворе. Для подтверждения специфичности анализировали модельную смесь, не содержащую эторикоксиб (рисунок 2, таблица 3). Анализ профилей полученных хроматограмм показал, что пик эторикоксиба определяется на фоне пиков вспомогательных компонентов. В результате анализа (рисунки 3, 4)

¹ ГФ XIV ОФС.1.1.0012.15. «Валидация аналитических методик». Доступно по: <https://pharmcoroeia.ru/ofs-1-1-0012-15-validatsiya-analicheskikh-metodik/> Ссылка активна на 28.03.2021.

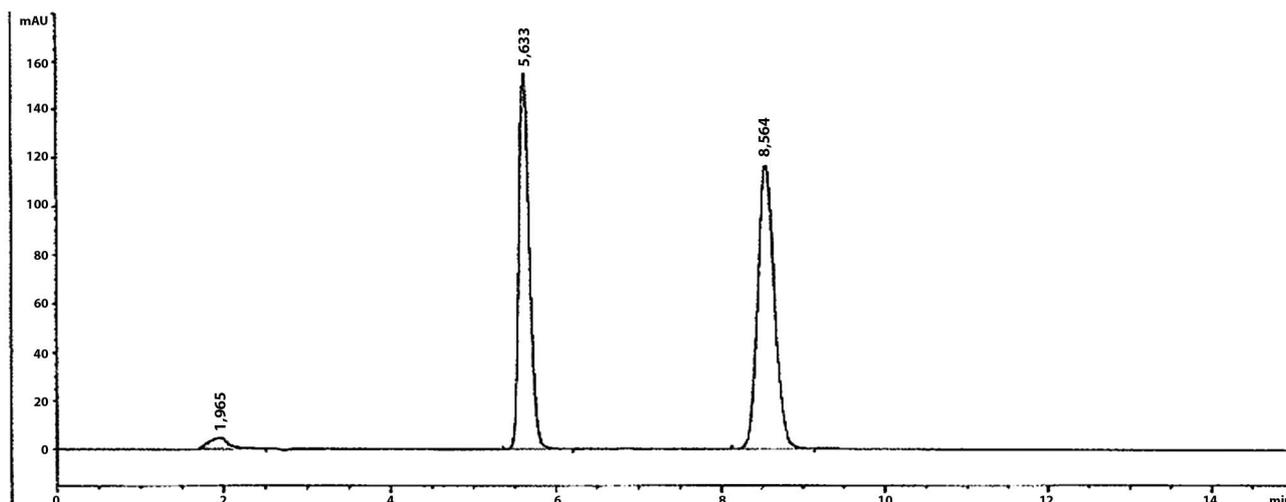


Рисунок 4. Хроматограмма испытуемого раствора лекарственного препарата

Figure 4. Chromatogram of the test solution of the drug

Таблица 3. Данные для определения специфичности

Table 3. Data for determining specificity

Наименование образца Sample name	Концентрация анализируемого раствора, мкг/мл The concentration of the analyzed solution, mcg/ml	Площадь пика (A), mAU × сек Peak area (A), mAU × sec					
		A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₅	A ₆
Стандартный образец Standard sample	21,35	1757,9	1762,3	1761,8	1758,4	1763,5	1761,2
	21,22	1746,1	1751,8	1751,4	1748,6	1751,1	1749,4
	21,32	1759,7	1760,1	1756,8	1756,7	1754,8	1757,7
Испытуемый препарат Test drug	21,58	1780,0	1780,2	1779,5	1779,1	1782,7	1779,4
	21,50	1774,3	1772,5	1772,5	1774,7	1775,4	1774,2
	21,54	1776,8	1776,1	1776,7	1775,8	1777,2	1776,9
Модельная смесь Model mixture	-	-	-	-	-	-	-
Статистические характеристики Statistical characteristics							
Характеристика Characteristic	Наименование образца Sample name						
	Стандартный раствор Standard sample	Испытуемый препарат Test solution					Модельная смесь Model mixture
Средняя площадь пика, mAU × сек Average peak area, mAU × sec	1760,9	1749,7	1757,6	1779,4	1774,2	1776,9	-
Стандартное отклонение, % Standard deviation, %	2,23	2,16	1,99	1,31	1,18	1,13	-
Коэффициент вариации, % The coefficient of variation, %	0,12	0,12	0,11	0,07	0,06	0,06	-

время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора совпадает со временем удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора эторикоксиба и составляет около 8,6 мин. На хроматограмме модельной смеси пика эторикоксиба не наблюдалось.

Линейность аналитической методики заключается в наличии линейной зависимости аналитического

сигнала от концентрации или количества определяемого вещества в анализируемой пробе в пределах аналитической области методики. Определение линейности проводили на 5 уровнях концентрации от 80 до 120 % от номинального значения 20 мкг/мл (таблица 4).

Установлено, что график зависимости имеет линейный характер в исследуемом диапазоне концентраций и описывается уравнением:

Таблица 4. Данные для определения линейности

Table 4. Data for determining linearity

Концентрация анализируемого раствора, мкг/мл The concentration of the analyzed solution, mcg/ml	Площадь пика (A), mAU × сек Peak area (A), mAU × sec				Стандартное отклонение, % Standard deviation, %	Коэффициент вариации, % The coefficient of variation, %
	A ₁	A ₂	A ₃	A _{ср}		
15,14	1239,3	1240,9	1240,1	1240,1	1,20	0,10
17,28	1417,3	1416,4	1414,7	1416,1	1,32	0,09
19,44	1592,6	1593,8	1593,2	1593,2	0,60	0,04
21,60	1769,2	1771,1	1770,4	1770,2	0,96	0,05
23,76	1947,9	1945,1	1948,6	1947,2	1,85	0,09
25,92	2122,8	2125,4	2124,5	2124,2	1,32	0,06

$$y = 81,997x - 1,024.$$

Полученные данные представлены в виде градуировочного графика с указанием коэффициента корреляции на рисунке 5.

Правильность выражают величиной открываемости – процентное соотношение между экспериментальной концентрацией и номинальной концентрацией для каждого образца с учетом соответствующих доверительных интервалов. Результаты представлены в таблице 5.

Процент открываемости составил от 100,2 до 101,1 %.

Повторяемость методики характеризует прецизионность методики при выполнении повторных испытаний в одинаковых рабочих условиях в пределах короткого промежутка времени. Сходимость была доказана при помощи испытаний лекарственного препарата. Оценка проводилась путем расчета процента известной концентрации, стандартного отклонения,

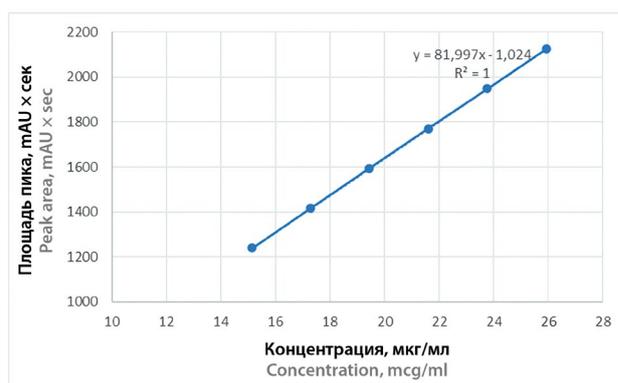


Рисунок 5. Линейность методом ВЭЖХ

Figure 5. Linearity of the HPLC method

относительного стандартного отклонения, относительной погрешности и доверительного интервала. Результаты определения сходимости представлены в таблице 6.

Таблица 5. Правильность

Table 5. Accuracy

Уровень концентрации Concentration level	Площадь пика, mAU × сек Peak area, mAU × sec	Концентрация анализируемого раствора, мкг/мл The concentration of the analyzed solution, mcg/ml	Полученное содержание в препарате, мкг/мл The resulting content, mcg/ml	Среднее, мкг/мл Average value, mcg/ml	Стандартное относительное отклонение, % Relative standard deviation, %	Процент открываемости, % Percent openability, %
80 %	1330,3	16,23	403,56	404,09	0,11	101,00
	1333,2	16,27	404,43			
	1331,8	16,25	404,01			
100 %	1673,3	20,42	507,34	505,51	0,32	101,10
	1663,5	20,3	504,40			
	1664,7	20,31	504,75			
120 %	1983,9	24,28	601,32	601,14	0,53	100,20
	1972,3	24,06	597,82			
	1993,3	24,32	604,18			

Таблица 6. Данные для характеристики повторяемость

Table 6. Data for characterizing repeatability

№	Площадь пика, mAU x сек Peak area, AU x sec	Концентрация анализируемого раствора, мкг/мл The concentration of the analyzed solution, mcg/ml	Полученное содержание в препарате, мкг/мл The resulting content, mcg/ml	Среднее, мкг/мл Average value, mcg/ml	Стандартное отклонение Standard deviation	Относительная погрешность, % Relative accuracy, %	Доверительный интервал Confidence interval	Относительное стандартное отклонение, % Relative standard deviation, %
1	1782,7	21,75	543,81	540,45	3,45	0,51	541,95 ± 2,76	0,65
2	1770,4	21,61	540,06					
3	1769,2	21,59	539,69					
4	1751,3	21,36	534,23					
5	1776,2	21,67	541,83					
6	1780,2	21,72	543,05					

Относительное стандартное отклонение параллельных определений для 6 измерений составило 0,65 %.

Промежуточная прецизионность характеризует влияние вариаций внутри лаборатории на результаты идентичных образцов, отобранных из одной и той же серии. Оценка проводилась путем расчета процента известной концентрации, стандартного отклонения, относительного стандартного отклонения, относительной погрешности и доверительного интервала. Результаты определения внутрилабораторной прецизионности двух аналитиков в разные дни представлены в таблице 7.

Относительное стандартное отклонение при определении внутрилабораторной прецизионности составило не более 2 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана методика количественного определения эторикоксиба в жидкой лекарственной форме с использованием ВЭЖХ. При разработке методики меняли pH буферного раствора и соотношение подвижной фазы. Наиболее оптимальным вариантом был выбран 0,05 М калия дигидрофосфат pH 4.2 в соотношении 54:46 (буфер:ацетонитрил). Подобранные условия количественного определения эторикоксиба обеспечивают быстрое время анализа и простоту пробоподготовки. Результаты валидационных испытаний показали, что методика обладает достаточной точностью, воспроизводимостью, доказана линейность в диапазоне концентраций от 80 до 120 % от номинального значения 20 мкг/мл. Разработанная

Таблица 7. Промежуточная прецизионность

Table 7. Intermediate precision

	№	Площадь пика, mAU x сек Peak area, AU x sec	Концентрация анализируемого раствора, мкг/мл The concentration of the analyzed solution, mcg/ml	Полученное содержание в препарате, мкг/мл The resulting content, mcg/ml	Среднее, мкг/мл Average value, mcg/ml	Стандартное отклонение Standard deviation	Относительная погрешность, % Relative accuracy, %	Доверительный интервал Confidence interval	Стандартное относительное отклонение, % Relative standard deviation, %
Химик 1 Chemist 1	1	1770,1	21,60	536,75	537,51	0,90	0,20	537,50 ± 1,02	0,17
	2	1772,2	21,63	537,25					
	3	1776,2	21,67	538,50					
Химик 2 Chemist 2	1	1769,7	21,60	536,50	536,50	1,25	0,26	536,50 ± 1,41	0,23
	2	1773,8	21,65	537,75					
	3	1765,9	21,55	535,25					

методика может быть использована для количественного анализа эторикоксиба в жидкой лекарственной форме в диапазоне концентраций от 16 до 24 мкг/мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sriuttha P., Sirichanchuen B., Permsuwanof U. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Hepatology*. 2018;2018:1–13. DOI: 10.1155/2018/5253623.
2. Feng X., Tian M., Zhang W., Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Plos one*. 2018;13(1):1–13. DOI: 10.1371/journal.pone.0190798.
3. Hunter T. S., Robison C., Gerbino P. P. Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection. *The American Journal of Managed Care*. 2015;21(7):139–147.
4. Hartman R., Abraham A., Clausen A., Mao B., Crocker L. S. Development and Validation of an HPLC Method for the Impurity and Quantitative Analysis of Etoricoxib. *Journal of liquid chromatography and related technologies*. 2003;26(15):2551–2566. DOI: 10.1081/JLC-120023800.
5. Patrignani P., Capone M. L., Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4(2):265–284. DOI: 10.1517/14656566.4.2.265.
6. Walker C. Are All Oral COX-2 Selective Inhibitors the Same? A Consideration of Celecoxib, Etoricoxib, and Diclofenac. *International Journal of Rheumatology*. 2018;1302835. DOI: 10.1155/2018/1302835.
7. Franco-de la Torre L., Franco-González D. L., Brennan-Bourdon L. M., Molina-Frecherо N., Alonso-Castro A. J., Isordia-Espinoza M. A. Analgesic Efficacy of Etoricoxib following Third Molar Surgery: A Meta-analysis. *Behavioural Neurology*. 2021;9536054. DOI: 10.1155/2021/9536054.
8. Matsumoto A. K., Cavanaugh P. Etoricoxib. *Drugs Today (Barc)*. 2004;40(5):395–414. DOI: 10.1358/dot.2004.40.5.850488.
9. Rathi P., Jouyban A., Khoubnasabjafari M., Kale M. Solubility of Etoricoxib in Aqueous Solutions of 1,4-Butanediol, 1,4-Dioxane, N,N-Dimethylacetamide, N,N-Dimethylformamide, Dimethyl Sulfoxide, and Ethanol at 298.2 K. *Chemical Engineering Journal*. 2015;60:2128–2134. DOI: 10.1021/ACS.JCED.5B00201.
10. Rathi P. B., Kale M., Soleymani J., Jouyban A. Solubility of Etoricoxib in Aqueous Solutions of Glycerin, Methanol, Polyethylene Glycols 200, 400, 600, and Propylene Glycol at 298.2 K. *Journal of chemical and engineering data*. 2018;63(2):321–330. DOI: 10.1021/acs.jced.7b00709.
11. Martínez F., Jouyban A., Acree W. E. (Jr). Preferential solvation of etoricoxib in some aqueous binary cosolvent mixtures at 298.15 K. *Physics and Chemistry of Liquids*. 2016;55(3):291–303. DOI: 10.1080/00319104.2016.1198481.
12. Краснюк И. И. (мл.), Овсянникова Л. В., Степанова О. И., Беляцкая А. В., Краснюк И. И., Харитонов Ю. Я., Грих В. В., Кошелева Т. М., Король Л. А. Применение твердых дисперсий с нестероидными противовоспалительными средствами в фармации. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016; 2:40–44.
13. Баталова Т. Л., Остапюк О. А., Савельева К. Р., Андреевичева Т. Ю., Персанова Л. В., Поляков С. В., Шестаков В. Н. Разработка и валидация методики количественного определения эторикоксиба в твердых лекарственных формах методом ВЭЖХ. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;1(22):90–95.
3. Hunter T. S., Robison C., Gerbino P. P. Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection. *The American Journal of Managed Care*. 2015;21(7):139–147.
4. Hartman R., Abraham A., Clausen A., Mao B., Crocker L. S. Development and Validation of an HPLC Method for the Impurity and Quantitative Analysis of Etoricoxib. *Journal of liquid chromatography and related technologies*. 2003;26(15):2551–2566. DOI: 10.1081/JLC-120023800.
5. Patrignani P., Capone M. L., Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4(2):265–284. DOI: 10.1517/14656566.4.2.265.
6. Walker C. Are All Oral COX-2 Selective Inhibitors the Same? A Consideration of Celecoxib, Etoricoxib, and Diclofenac. *International Journal of Rheumatology*. 2018;1302835. DOI: 10.1155/2018/1302835.
7. Franco-de la Torre L., Franco-González D. L., Brennan-Bourdon L. M., Molina-Frecherо N., Alonso-Castro A. J., Isordia-Espinoza M. A. Analgesic Efficacy of Etoricoxib following Third Molar Surgery: A Meta-analysis. *Behavioural Neurology*. 2021;9536054. DOI: 10.1155/2021/9536054.
8. Matsumoto A. K., Cavanaugh P. Etoricoxib. *Drugs Today (Barc)*. 2004;40(5):395–414. DOI: 10.1358/dot.2004.40.5.850488.
9. Rathi P., Jouyban A., Khoubnasabjafari M., Kale M. Solubility of Etoricoxib in Aqueous Solutions of 1,4-Butanediol, 1,4-Dioxane, N,N-Dimethylacetamide, N,N-Dimethylformamide, Dimethyl Sulfoxide, and Ethanol at 298.2 K. *Chemical Engineering Journal*. 2015;60:2128–2134. DOI: 10.1021/ACS.JCED.5B00201.
10. Rathi P. B., Kale M., Soleymani J., Jouyban A. Solubility of Etoricoxib in Aqueous Solutions of Glycerin, Methanol, Polyethylene Glycols 200, 400, 600, and Propylene Glycol at 298.2 K. *Journal of chemical and engineering data*. 2018;63(2):321–330. DOI: 10.1021/acs.jced.7b00709.
11. Martínez F., Jouyban A., Acree W. E. (Jr). Preferential solvation of etoricoxib in some aqueous binary cosolvent mixtures at 298.15 K. *Physics and Chemistry of Liquids*. 2016;55(3):291–303. DOI: 10.1080/00319104.2016.1198481.
12. Krasnuk I. I. (junior), Ovsyannikova L. V., Stepanova O. I., Belyatskaya A. V., Krasnuk I. I., Kharitonov Yu. Ya., Grikh V. V., Kosheleva T. M., Korol L. A. Application of solid dispersions with non steroidal anti inflammatory drugs in pharmacy. *Drug development & registration*. 2016;2(15):40–44. (In Russ.)
13. Batalova T. L., Ostapyuk O. A., Saveleva K. R., Andreevicheva T. Yu., Persanova L. V., Polyakov S. V., Shestakov V. N. Development and validation the method of quantitative determination of etoricoxib in solid pharmaceutical forms by HPLC. *Drug development & registration*. 2018;1(22):90–95. (In Russ.)

REFERENCES

1. Sriuttha P., Sirichanchuen B., Permsuwanof U. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Hepatology*. 2018;2018:1–13. DOI: 10.1155/2018/5253623.
2. Feng X., Tian M., Zhang W., Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Plos one*. 2018;13(1):1–13. DOI: 10.1371/journal.pone.0190798.