



Ю.В. Монайкіна, О.О. Тарханова, С.О. Васюк, І.О. Погачов

Спектрофотометричне визначення німодипіну у м'яких лікарських формах

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова:

спектрофотометрія, німодипін,
лікарські форми,
кількісне визначення.

Ключевые слова:

спектрофотометрия, нимодипин,
лекарственные формы,
количественное определение.

Key words: spectrophotometry,
nimodipine, pharmaceutical
formulations, quantitative
determination.

Розроблено нову спектрофотометричну методику кількісного визначення німодипіну у м'яких лікарських формах – супозиторіях і назальному гелі, що базується на вимірюванні абсорбції етанольного розчину препарату при 359 нм. Методика відповідає вимогам ДФУ за такими валідаційними характеристиками, як специфічність, лінійність, прецизійність, правильність і робастність.

Разработана новая спектрофотометрическая методика количественного определения нимодипина в мягких лекарственных формах – супозиториях и назальном геле, которая основана на измерении абсорбции этанольного раствора препарата при 359 нм. Методика соответствует требованиям ГФУ по таким валідационным характеристикам, как специфичность, линейность, точность, правильность и робастность.

A new spectrophotometric method for the quantitative determination of nimodipine in pharmaceutical formulations is developed. This method is based on measurement of ethanolic nimodipine solutions absorption at 359 nm. The proposed method is valid according to the validation requirements of Ukrainian Pharmacopeia.

На сучасному етапі розвитку фармацевтичної науки та практики ринок лікарських препаратів невинно розширюється. Завдяки останнім дослідженням в галузі медицини та фармації з'являються нові лікарські форми, що знаходять широке використання в клінічній практиці і, більш того, розробляються спеціально у зв'язку з тією чи іншою клінічною потребою. Особливу увагу тут треба приділити препаратам для лікування серцево-судинних захворювань, як найбільш поширених серед населення. Пацієнти з цією групою захворювань активно застосовують німодипін. Також постійно ведеться пошук і розробка нових лікарських форм німодипіну для раціональнішої та ефективнішої терапії. Тому розробка нових точних і чутливих методів кількісного визначення даної речовини у складі нових лікарських форм є безпосередньою необхідністю на етапі забезпечення належного контролю якості ліків.

Спеціалізована література надає інформацію про досить обмежену кількість методів визначення німодипіну у складі фармацевтичних препаратів. Так, Британська фармакопея [1] рекомендує рідинну хроматографію як спосіб кількісного аналізу цієї речовини у таблетках та інфузійному розчині. Крім цього, описано метод, що базується на використанні високоефективної рідинної хроматографії для аналізу вмісту німодипіну у таблетках [2]. Хроматографічні методи, попри високу точність і чутливість, є дорогими та малодоступними для рутинного контролю. Якщо говорити про дешевші та не менш надійні спектрометричні методи, для аналізу препаратів німодипіну застосовували лише Раман-спектроскопію [3] та спектрофлуориметрію [4]. Даних щодо кількісного визначення даної речовини у складі м'яких лікарських форм – супозиторіїв, гелів і мазей – не виявлено.

Отже, досліджено спектрофотометричне визначення німодипіну за власним поглинанням в ультрафіолетовій ділянці спектра, що раніше застосовано для встановлення його кількісного вмісту в субстанції [5].

Мета роботи

Розробка методики кількісного визначення німодипіну бесилату у складі м'яких лікарських форм (супозиторіїв і назального гелю) із застосуванням спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектра та проведення її валідації згідно ДФУ [6,7].

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження, розчинники та обладнання

Об'єктами дослідження були супозиторії з 0,050 німодипіну та 5% назальний гель німодипіну. Зазначені лікарські форми готували екстемпорально за прописом, запропонованим вітчизняними вченими [8,9].

У якості розчинника застосовували етанол. У якості стандарту використовували РСЗ німодипіну.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM, мірний посуд класу А.

Методика кількісного визначення німодипіну в супозиторіях

Супозиторій розчиняли у склянці в 50 мл етанолу при 60°C протягом 30 хв, розчин охолоджували і фільтрували у мірну колбу ємністю 100 мл. Склянку ополіскували двома порціями того ж розчинника по 10 мл, які теж переносили на фільтр, такою ж кількістю етанолу фільтр двічі промивали, потім доводили ним же до позначки. 2 мл отриманого розчину переносили в мірну колбу ємністю 25 мл, доводили до позначки етанолом і вимірювали абсорбцію при довжині хвилі 359 нм на фоні розчинника. Паралельно проводили визначення з 2 мл 0,045% розчину порівняння німодипіну, який готували шляхом розчинення в етанолі точної наважки РСЗ німодипіну. Розрахунок вмісту діючої речовини у проводили за типовою формулою.

Методика кількісного визначення німодипіну в 5% назальному гелі

Точну наважку гелю (0,15–0,03) розчиняли у склянці в 10 мл етанолу при 60°C протягом 30 хв, розчин охолоджували і фільтрували у мірну колбу ємністю 25 мл,

склянку двічі промивали 5 мл етанолу, що теж перенесли на фільтр, фільтр додатково промивали 5 мл того ж розчинника двічі, доводили етанолом до позначки. 2 мл отриманого розчину перенесли в мірну колбу ємністю 25 мл й аналізували за такою ж методикою. Розрахунок вмісту діючої речовини у відсотках проводили за типовою формулою.

Результати та їх обговорення

Валідація аналітичної методики

ДФУ зазначає необхідність проведення процедури валідації для методик, включених в аналітичну нормативну документацію. Такі основні валідаційні характеристики, як специфічність, лінійність, прецизійність, правильність і робастність встановлено для розробленої методики згідно стандартизованої процедури валідації методом стандарту [6,7].

Специфічність

Вивчено вплив допоміжних речовин (табл. 1), що входять до складу обох досліджуваних лікарських форм, на результати кількісного визначення німодипіну. Для цього вимірювали спектри поглинання розчинів допоміжних речовин в етанолі в концентраціях, що перевищували номінальний вміст німодипіну в 10 разів. Отримані значення оптичної густини при 359 нм не перевищували абсолютну похибку пристрою – 0,02 умовні одиниці оптичної густини (рис. 1).

Таблиця 1

Склад допоміжних речовин у супозиторіях з німодипіном 0,050 та 5% гелю з німодипіном

Допоміжні речовини	Гель з німодипіном 5%	Супозиторії з німодипіном 0,05
	Кількість, г	
Na - КМЦ	2,00	–
ПЕО-400	15,0	–
Гліцерин	5,00	–
Твін-80	1,00	–
Моногліцериди дистильовані	-	0,0320
Суміш ПЕО 1500 і 400 – 1:9	–	до 3,20
Вода очищена	До 100,0	–

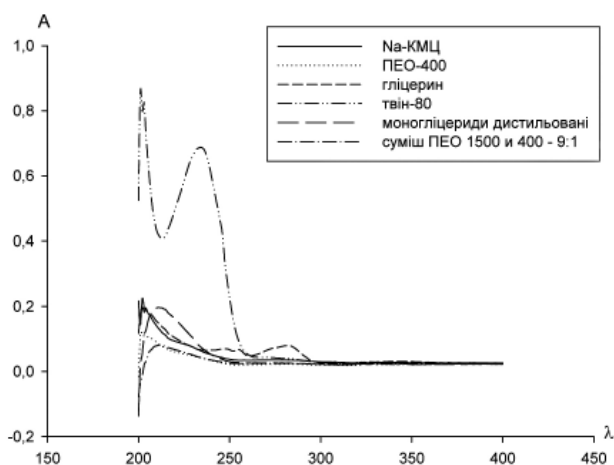


Рис. 1. Спектри поглинання етанольних розчинів допоміжних речовин.

Отже, допоміжні речовини, навіть у концентраціях, що вдвіть перевищують концентрацію досліджуваної речовини, не впливатимуть на результати аналізу.

Лінійність

Лінійність визначали у межах 80–120% для супозиторіїв та 70–130% для гелю від номінальної концентрації німодипіну. Для цього проводили визначення німодипіну в 6 наважках згідно методики кількісного визначення німодипіну в 5% назальному гелі. У випадку супозиторіїв готували розчин супозиторію в етанолі в колбі ємністю 100 мл відповідно методики кількісного визначення німодипіну в супозиторіях, який у подальшому використовували для отримання 6 розведень. Вимірювали оптичну густину отриманих розчинів при аналітичній довжині хвилі та будували графіки залежності абсорбції від концентрації німодипіну (рис. 2, 3).

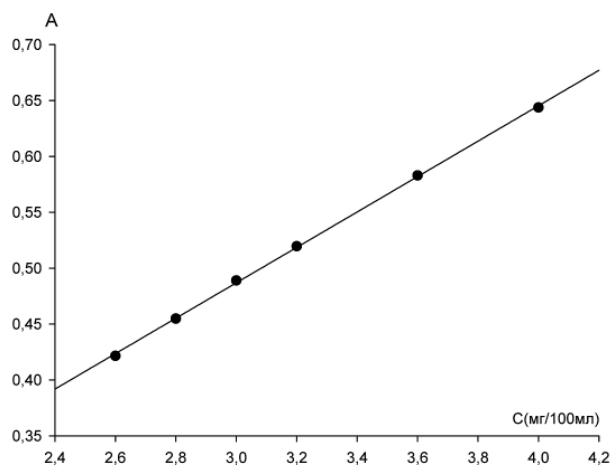


Рис. 2. Лінійна залежність оптичної густини від концентрації німодипіну для супозиторіїв.

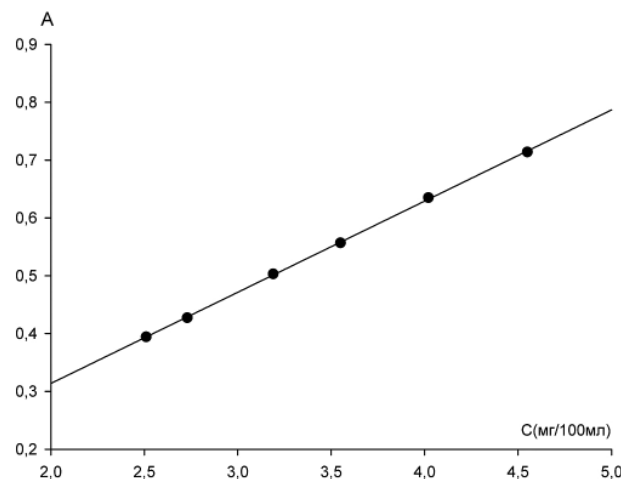


Рис. 3. Лінійна залежність оптичної густини від концентрації німодипіну для гелю.

Як видно з табл. 2, в обох випадках виконуються усі вимоги до параметрів лінійної залежності, тобто лінійність методики підтверджується для обох лікарських форм у зазначених діапазонах концентрацій.

Таблиця 2

Основні характеристики лінійної залежності для лікарських форм з німодипіном

Величина	Значення	Критерії (для допусків 90–110%, число точок 6)	Висновок
Супозиторії з німодипіном 0,05			
$b \pm (s_b)$	0,1584±(0,0015)	-	-
$a \pm (s_a)$	0,0116±(0,0050)	$a \leq \Delta a = t(95\%;6) \cdot S_a = 0,0107$	відповідає
$S_{x,0}$	0,3551	$\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%;6) = 1,50$	відповідає
r	0,9998	$\geq 0,997$	відповідає
Гель з німодипіном 5%			
$b \pm (s_b)$	0,1577±(0,0012)	-	-
$a \pm (s_a)$	-0,0016±(0,0042)	$ a \leq \Delta a = t(95\%;6) \cdot S_a = 0,0089$	відповідає
$S_{x,0}$	0,3916	$\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%;6) = 0,3616$	відповідає
r	0,9998	$\geq 0,997$	відповідає

Таблиця 3

Визначення прецизійності та правильності результатів кількісного визначення німодипіну в лікарських формах

Лікарська форма	\bar{X} , %	RSD, %	Δ_x	$ 100 - \bar{X} $	Δ_x	Δ_{As} , %
Супозиторії з німодипіном 0,050	99,73	0,9244	1,71	0,270	0,710	3,20
Гель з німодипіном 5%	99,44	1,352	2,50	0,560	1,03	3,20

Прецизійність і правильність

Прецизійність і правильність методики визначали одночасно для кожної лікарської форми. У випадку кожної лікарської форми проводили 9 паралельних визначень (3 наважки, 3 повтори), за результатами розраховували метрологічні характеристики (табл. 3). У всіх випадках односторонній довірчий інтервал Δx не перевищував максимально допустимого невизначеність аналізу, тому методика є точною на рівні збіжності. Результати визначень є правильними, якщо вони не обтяжені значущою систематичною похибкою, тобто справжнє значення величини, що визначається, потрапляє у встановлений довірчий інтервал. Отже, запропонована методика є правильною, оскільки, як видно з табл. 3, відхилення \bar{X} від 100% у всіх 3 випадках не перевищує свій довірчий інтервал.

Для перевірки *робастності* методики кількісного визначення вивчали стабільність розчинів у часі. Випробований розчин і розчин порівняння є стійкими протягом щонайменше доби.

Висновки

Розроблено високочутливу, економічну та експресну спектрофотометричну методику кількісного визначення німодипіну бесилату у м'яких лікарських формах – супозиторіях і назальному гелі, для якої проведено процедуру валідації методом стандарту. Встановлено, що ця методика відповідає вимогам ДФУ за основними валідаційними характеристиками, зокрема специфічністю, лінійністю, прецизійністю, правильністю та робастністю.

Список літератури

- British Pharmacopoeia. – Her Majesty's Stationery Office. – London, 2009.
- Barmalex P. Developing and optimizing a validated isocratic reversed-phase high-performance liquid chromatography separation of nimodipine and impurities in tablets using experimental design methodology / Barmalex P., Kanaze F. I., Georarakis E. // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2009. – Vol. 49, №5. – P. 1192–1202.
- Detecting and identifying the complexation of nimodipine with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin present in tablets by Raman spectroscopy / Yang X., Ke W., Zi P. et al. // J. Pharm. Sci. – 2008. – Vol. 97, №7. P. 2702–2719.
- Spectrofluorometric determination of nimodipine in dosage forms and human urine / Belal F., Al-Majed A. A., Julkhuf S., Khalil N. Y. // Pharmazie. – 2003. – Vol. 58, №12. – P. 874–876.
- Бурлака Ю.В. Розробка та валідація методики кількісного визначення німодипіну в субстанції / Бурлака Ю.В., Тарханова О.О., Васюк С.О., Гладішев В.В. // Запорозький медичний журнал. – 2011. – Т. 13, №1. – С. 52–54.
- Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – С. 58–68.
- Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доповнення 2. – 2008. – С. 85–101.
- Рогачов І.О. Виготовлення гелю ендоназального з німодипіном в умовах аптеки / І.О. Рогачов, І.Л. Кечин, В.В. Гладішев // Інформ. лист МОЗ України. – 2007. – Вип. 19 «Фармація», №149-2007. – 4 с.
- Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость нимодипина из ректальных суппозиториев / И.О. Рогачев, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, И.Л. Кечин // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, №3. – С. 74–77.

Відомості про авторів:

Монайкіна Ю.В., асистент каф. аналітичної хімії ЗДМУ.
Тарханова О.О., к. фарм. н., асистент каф. аналітичної хімії ЗДМУ.
Васюк С.О., д. фарм. н., професор каф. аналітичної хімії ЗДМУ.
Рогачов І.О., ст. викладач каф. медицини катастроф і військової медицини ЗДМУ.

Адреса для листування:

Монайкіна Юлія Віталіївна. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, каф. аналітичної хімії ЗДМУ. Тел.: (0612) 34 21 81.

Надійшла в редакцію 5.12.2011 р.