

УДК 615.283:543.42:615.454.2

Т. Г. Ярних, В. М. Чушенко, Ю. В. Левачкова

Національний фармацевтичний університет

## РОЗРОБКА МЕТОДИКИ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МЕТРОНІДАЗОЛУ У ПЕСАРІЯХ «МЕЛАНІЗОЛ»

Приведена методика кількісного визначення метронідазолу у песаріях під умовною назвою «Меланізол» методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області. Наведена методика дозволяє об'єктивно визначати кількісний вміст метронідазолу у розробленому лікарському препараті.

**Ключові слова:** спектрофотометрія, кількісне визначення, метронідазол, песарії.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

За останні десятиріччя актуальною проблемою практичної медицини стало зростання інфекційно-запальних захворювань жіночої репродуктивної сфери [3]. Найбільша ефективність у лікуванні вказаної патології належить препаратам групи імідазолів та лінкозамінів, які мають виражені антианаеробні властивості. Нітроімідазоли, серед яких препаратом вибору є метронідазол, володіють бактерицидним ефек-

том відносно тих мікроорганізмів, ферментні системи яких здатні відновлювати нітрогрупу [4]. Проте на фармацевтичному ринку України (табл. 1) недостатньо комбінованих препаратів на основі метронідазолу, які б мали широкий спектр фармакологічної дії та мінімальні побічні ефекти.

Метронідазол представлений торгівельними назвами 9 виробників, що робить актуальним розробку нових методів його аналізу.

Таблиця 1

### ВАГІНАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ІЗ МЕТРОНІДАЗОЛОМ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ У 2009/2010 рр.

№	Торгова назва	Діюча речовина	Країна, виробник
<b>Песарії</b>			
1.	Грвагін	Метронідазол	СП "Сперко Україна", м. Вінниця, Україна
2.	Метронідазол	Метронідазол	ВАТ "Монфарм", м. Монастирище, Черкаська обл., Україна
3.	Метронідазол	Метронідазол	"Farmaprim SRL", Республіка Молдова
4.	Метронідазол-Дарниця	Метронідазол	ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", м. Київ, Україна
5.	Нео-пенотран форте	Метронідазол Міконазолу нітрат	"Embil Pharmaceutical Co.Ltd" для "Schering AG", Туреччина/Німеччина
6.	Нео-пенотран®	Метронідазол Міконазолу нітрат	"Embil Pharmaceutical Co.Ltd" для "Schering AG", Туреччина/Німеччина
7.	Флагіл®	Метронідазол	"Haupt Pharma Livron" для "SANOFI-AVENTIS", Франція

© Т. Г. Ярних, В. М. Чушенко, Ю. В. Левачкова, 2010

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Згідно із Європейською фармакопеею (ЄФ), Британською фармакопеею, Державною фармакопеею України (ДФУ) [2,6,7], кількісне визначення субстанції метронідазолу проводять за допомогою методу неводного титрування кислотою хлорною у середовищі кислоти оцтової, точку еквівалентності визначають потенціометрично.

За даними літератури [1,5,8,9] визначення метронідазолу у різних лікарських формах проводять методами абсорбційної спектрофотометрії або високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

### ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою нашої роботи є розробка методики кількісного визначення метронідазолу у песаріях під умовною назвою «Меланізол» і проведення валідації цієї методики. Для вирішення цього завдання нами були вивчені такі валідаційні параметри: специфічність, робастність, діапазон застосування методики, лінійність, прецизійність, правильність.

### ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ

Об'єктами досліджень є субстанція метронідазолу та песарії «Меланізол», що містять

в якості основи поліетиленоксиди (ПЕО) 1500, ПЕО 400 та твін-80.

Як стандарт застосовували метронідазол фірми «Tianjin Hebei Pharmaceutical Factory», «Vaishali Pharmaceutical», Китай [6].

У роботі використовували наступні розчинники: спирт метиловий (ДФУ) та аналітичне обладнання: спектрофотометр СФ-46, ваги ADB-200, ваги лабораторні електричні АВ-204-S, мірний посуд класу А, який відповідає вимогам ДФУ. Статистичну обробку експериментальних даних проводили відповідно до статті ДФУ «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту» [2].

При розробці методики кількісного визначення вмісту метронідазолу у песаріях було використано метод спектрофотометрії в УФ-області. Відомо, що у цій області спектру розчини метронідазолу в метиловому спирті мають максимум поглинання в області  $(310 \pm 2)$  нм, який співпадає із спектром поглинання метронідазолу у песаріях (рис. 1).

Підпорядкування основному закону світлопоглинання відбувається в межах  $[2-20]$  мкг/мл (рис. 2).

Розрахунок вмісту метронідазолу в одному песарії, у грамах, проводили методом стандарту,

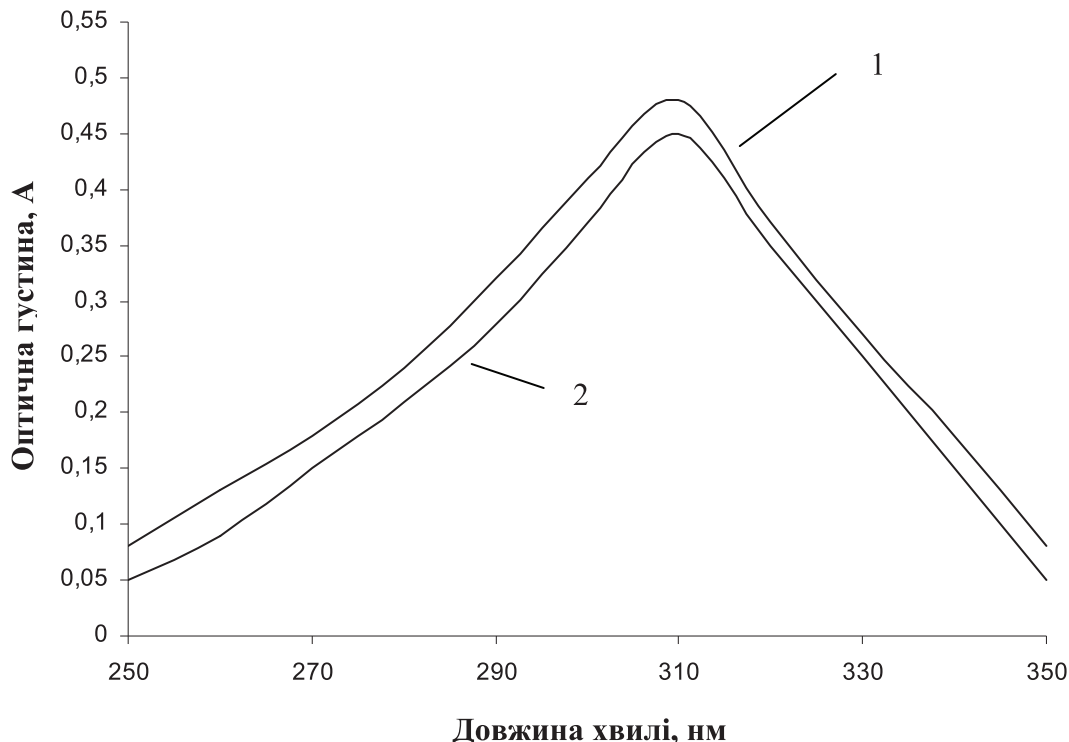


Рис. 1. Спектр поглинання: розчину метронідазолу — 1 та розчину песаріїв «Меланізол» — 2

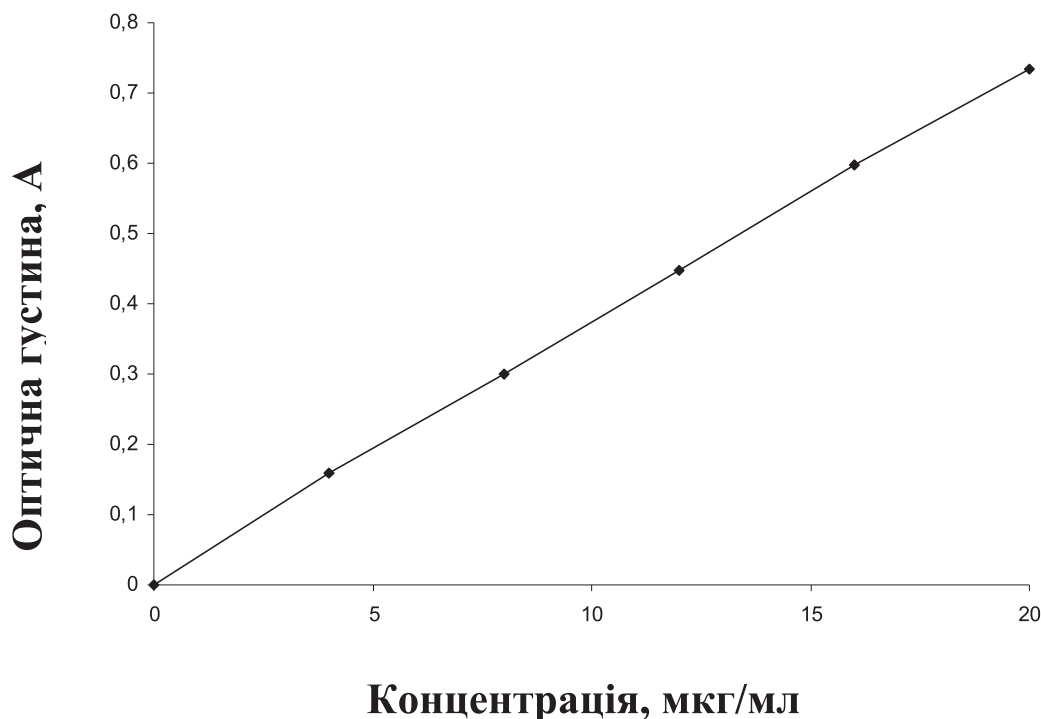


Рис. 2. Графік залежності оптичної густини (A) від концентрації метронідазолу (C)

використовуючи розчин робочого стандартного зразка (РСЗ) метронідазолу.

Методика кількісного визначення метронідазолу у песаріях. Випробуваний розчин: близько 3,0 г (т. н.) розтертої маси песаріїв вміщують у стакан місткістю 50 мл, додають 30 мл метанолу Р та нагрівають на теплій водяній бані до розчинення основи. Одержаний розчин кількісно переносять метанолом Р у мірну колбу місткістю 100 мл, охолоджують до кімнатної температури та доводять об'єм розчину метанолом Р до позначки і перемішують.

Розчин фільтрують, перші порції фільтрату відкидають, а із наступних беруть 1 мл розчину, вміщують у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину метанолом Р до позначки і перемішують.

Розчин порівняння: 0,150 г (т. н.) метронідазолу вміщують у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 50 мл метанолу Р, доводять об'єм розчину метанолом Р до позначки і перемішують.

Розчин фільтрують, перші порції фільтрату відкидають, а із наступних беруть 1 мл розчину, вміщують у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину метанолом Р до позначки і перемішують.

Оптичні густини одержаних розчинів вимірюють за довжини хвилі (310±2) нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння метанол Р.

Паралельно вимірюють оптичну густина розчину порівняння. Вміст метронідазолу в одному песарії, у грамах, рахуючи на середню масу одного песарію, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A_1 \times m_0 \times 1 \times 100 \times 100 \times b}{A_0 \times m_1 \times 100 \times 1 \times 100} = \frac{A_1 \times m_0 \times b}{A_0 \times m_1},$$

де:  $A_1$  — оптична густина випробуваного розчину;

$A_0$  — оптична густина розчину РСЗ метронідазолу;

$m_1$  — маса наважки препарату, в грамах;

$m_0$  — маса наважки РСЗ метронідазолу, в грамах;

$b$  — середня маса песарію, в грамах.

Вимоги: ± 10% від вмісту, зазначеного у розділі «Склад» (згідно ДФУ).

Метрологічні характеристики кількісного визначення метронідазолу у песаріях представлені у табл. 2.

Для вивчення стабільності песаріїв у процесі зберігання досліджували 5 серій лабораторних зразків препарату в чарунках із плівки полівінілхлоридної марки ЕП-73 С за ГОСТ 25250–88 при температурі 8–15 °С та «у хусточках» у сухому, захищеному від світла місці.

Результати досліджень протягом 27 міс. свідчать, що песарії «Меланізол» стабільні у процесі встановленого терміну придатності — 2 роки (табл. 3).

Таблиця 2

**МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ  
МЕТРОНІДАЗОЛУ У ПЕСАРІЯХ «МЕЛАНІЗОЛ»**

Лікарська форма	X	$\bar{X}$	f	S	P, %	t(P, f)	$\Delta X, \%$
Песарії «Меланізол»	0,247	0,243	5	$6,65 \cdot 10^{-6}$	95	2,57	1,11
	0,243						
	0,245						
	0,241						
	0,244						
	0,240						

Примітка: n = 6, P = 0,95.

Таблиця 3

**РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ ПЕСАРІЇВ «МЕЛАНІЗОЛ»  
У ПРОЦЕСІ ЗБЕРІГАННЯ ПРИ ТЕМПЕРАТУРІ 8–15°C**

Назва показника якості	Вимоги проекту МКЯ	Результати аналізу
Опис	песарії світло-коричневого кольору зі специфічним запахом	Відповідають
Якісні реакції метронідазол	УФ-спектр поглинання випробуваного розчину повинен мати максимум за довжини хвилі (310±2) нм	відповідає
Однорідність	мають бути однорідними	однорідні
pH	від 5,0 до 7,0 (потенціометрично, ДФУ 1,0, п. 2.2.3)	5,0-7,0
Розчинення	не більше 60 хв.	11 хв.
Кількісне визначення в 1 песарії, г метронідазолу	0,09 – 0,11 0,225-0,275	відповідає
Мікробіологічна чистота	бактерій і грибів не більше 10 <sup>2</sup> , Enter., Ps. aerog., St. aureus не допускається	відповідає

**ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ  
ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК**

Розроблена методика кількісного визначення метронідазолу у песаріях «Меланізол» для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань. Вказана методика може бути використана у промислових умовах та коректно відтворена в умовах лабораторії.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ  
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

- Гризодуб А. И. Валидация спектрофотометрических методик количественного анализа лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ // Фармаком. — 2002. — № 3. — С. 42–50.
- Державна Фармакопея України Допов. 2./Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РИРЕГ, 2008. — 620 с.
- Левачкова Ю. В. Біофармацевтичні аспекти створення вагінальних лікарських форм // Фармацевтичний часопис. — 2009. № 3. — С. 49–52.
- Пішак В. П., Заморський І. І. Протигрибкові засоби: навчальний посібник. — Чернівці: Медуніверситет, 2006. — 280 с.
- Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева. — Х.: «РИРЕГ», 1996. — Т. 1–786 с.; 2000. — Т. 2. — 784 с.
- British Pharmacopoeia. — London: HMSO, 2001. — Vol. 1. — 1359 p.
- European Pharmacopoeia, Edn. 2004. Strasbourg. Council of Europe. Suppl.5.8–2570 p.
- Kublin E., Kaniewska T. Identification and determination of antimycotic substances, derivatives of imidazole, by HPLC // J. pharm. belg. — 1998. — Vol. 53, No. 3. — P. 208.
- Shamsipur Mojtaba, Farhadi Khalil. Adsorptive stripping voltammetric determination in pharmaceutical preparations and urine using carbon paste electrodes // Analyst. — 2000. — Vol. 125, No. 9. — P. 1639–1643.

**УДК 615.283:543.42:615.454.2**

**Т. Г. Ярних, В. Н. Чушенко, Ю. В. Левачкова**

**СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

**МЕТРОНИДАЗОЛА В ПЕССАРИЯХ «МЕЛАНИЗОЛ»**

Приведена методика количественного определения метронидазола в пессариях под условным названием «Меланизол» методом абсорбционной спектрофотометрии в УФ-области. Приведенная методика позволяет объективно определять количественное содержание метронидазола в разработанном лекарственном препарате.

**Ключевые слова:** спектрофотометрия, количественное определение, метронидазол, пессарии.

**UDC 615.283:543.42:615.454.2**

**T. G. Yarnykh, V. N. Chushenko, Yu. V. Levachkova**

**SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF**

**METRONIDAZOL IN VAGINAL SUPPOSITORIES “MELANIZOL”**

The method of quantitative determination of metronidazol in vaginal suppositories under conditional name “Melanizol” by the method of absorption spectrophotometry in UV-area is conducted. This method allows to determine objectively the quantity of metronidazol in developed drug.

**Key words:** spectrophotometry, quantitative determination, metronidazol, vaginal suppositories.

*Адреса для листування:*  
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4  
Тел: (0572) 67-91-82

Надійшла до редакції:  
17.10.2010 р.