МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

УПРАВЛІННЯ, ЕКОНОМІКА ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ В ФАРМАЦІЇ

УПРАВЛЕНИЕ, ЭКОНОМИКА И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА В ФАРМАЦИИ

MANAGEMENT, ECONOMY AND QUALITY ASSURANCE IN PHARMACY

Науковий журнал

№ 2(22) 2012

Виходить 6 разів на рік

Заснований у лютому 2008 р.

Харків • НТМТ • 2012

УДК 615.07:338.24:339.138

УПРАВЛІННЯ, ЕКОНОМІКА ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ В ФАРМАЦІЇ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВНИКИ:
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВИДАВЕЦЬ:
ТОФ фірма «НТМТ»

Схвалено вченою радою НФаУ
(протокол № 8 від15.02.2012)

Головний редактор
С.М.Коваленко, д.х.н., професор

Редакційна колегія:
В.П.Черних, член-кор. НАН України, д.фарм.н., професор (*головний науковий консультант*); І.С.Гриценко, д.х.н., професор (*науковий консультант*); О.В.Посилкіна, д.фарм.н., професор (*заступник головного редактора*); О.М.Проскурня, к.т.н., доцент (*відповідальний секретар*); В.А.Георгіянц, д.фарм.н., професор; О.І.Гризодуб, д.х.н., професор; Б.П.Громовик, д. фарм.н., професор; Д.І.Дмитрієвський, д.фарм.н., професор; І.А. Зупанець, д.мед.н., професор; З.М. Мнушко, д.фарм.н., професор; А.С.Немченко, д.фарм.н., професор; С.О.Тихонова, д.фарм.н., професор; І.М.Перцев, д.фарм.н., професор; Ю.В.Підпружников, д.фарм.н., професор; С.В.Сур, д.фарм.н., професор; В.М.Толочко, д.фарм.н., професор; В.І.Чуєшов, д.фарм.н., професор; Л.В.Яковлєва, д.фарм.н., професор; Л.В.Галій, к.фарм.н., доцент; В.Є.Доброва, к.т.н., доцент; А.А.Котвіцька, д.фарм.н., професор; В.О.Лебединець, к.фарм.н., доцент; А.М.Мурашко, к.фарм.н.; І.В.Пестун, к.фарм.н., доцент

Редакційна рада:
Т.М.Будникова (м. Київ), П.А.Воробйов (м. Москва), Т.А.Грошовий (м.Тернопіль), О.П.Гудзенко (м. Луганськ), Т.Г.Калинюк (м. Львів), М.О.Ляпунов (м. Харків), А.П.Мешковський (м. Москва), М.Ф.Пасічник (м. Київ), В.В.Трохимчук (м. Одеса), О.А.Яремчук (м. Мінськ)

Реєстрація у ВАК України
(протокол № 1-05/01 від 10.02.2010)

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ №13905-2878Р від 14.04.2008
Тираж 1500 пр. Зам. 91

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦЯ:
61166, м. Харків, пр. Леніна 58, к. 106
Тел./факс. (057)763-03-80

Віддруковано ТОВ «НТМТ»
АДРЕСА:
61072, м. Харків, пр. Леніна 58
Свідоцтво суб'єкта друкарської справи
ДК №1748 від 15.04.04 р.

© НФаУ, ТОВ «НТМТ», 2012
© «Управління, економіка та забезпечення якості в фармації», 2012
© «НТМТ», 2012

УДК 615.454.2:618.1:54.062

Ю.В. Левачкова, С. М. Коваленко, В. І. Гусаров, С. М. Губарь

Національний фармацевтичний університет

РОЗРОБКА МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН У ПЕСАРІЯХ «КЛІМЕДЕКС»

Запропоновані методики ідентифікації та кількісного визначення метронидазола, кліндамицина фосфату, флуконазола, дексаметазона натрія фосфату, що містяться в песаріях «Клімедекс», за допомогою метода ВЕРХ. Даний метод був обраний нами, тому що він найчастіше використовується при кільсному та якісному аналізі багатокомпонетних препаратів.

В результаті експерименту встановлена можливість ідентифікації й одночасного кількісного визначення чотирьох діючих субстанцій в межах одного аналізу за прийнятний час та детектуванні за двома довжинами хвиль.

Методика може бути використана при розробці проекту МКЯ на песарії «Клімедекс» і відтворена в промислових умовах.

Ключові слова: кліндаміцину фосфат, метронідазол, дексаметазон натрія фосфат, флуконазол, олія обліпихи, високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), песарії.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Для лікування інфекційно-запальних захворювань жіночої репродуктивної сфери одними з найбільш ефективних препаратів є такі, до складу яких входять субстанції кліндаміцину фосфат, метронідазол, дексаметазон натрія фосфат, флуконазол. Проте, на фармацевтичному ринку України недостатньо комбінованих препаратів на основі вищевказаних субстанцій. Нами розроблені песарії під умовною назвою «Клімедекс», до складу яких входять всі вищевказані субстанції та олія обліпихи. Актуальним є розробка методик ідентифікації та кількісного визначення вищевказаних субстанцій в комбінованому препараті.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Аналіз останніх редакцій світових фармакопей [1 - 6] та періодичної літератури свідчить, що метод ВЕРХ є дуже популярним в аналізі субстанцій та лікарськах форм кліндаміцину фосфату, метронідазолу, дексаметазону натрію фосфату, флуконазолу [7, 9, 10, 12, 14]. Найбільш часто використовують колонки, заповнені октадецилсілільним та октилсілільним силікагелем [16, 17, 18, 19]. За даними літератури, сильно варіюють параметрами колонок (довжина, внутрішній діаметр, форма та розмір часток та пор сорбента), рухомі фази та модифікатори [8, 11, 13, 15]. Частка інших сорбентів незначна. Дані з аналізу вищевказаних субстанцій у такому поєднанні, як у препараті «Клімедекс», відсутні.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Стаття присвячена розробці методик ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин у песаріях під умовною назвою «Клімедекс» методом ВЕРХ. Наведена методика дозволяє визначати кількісний вміст кліндаміцину фосфату, метронідазолу, дексаметазону натрію фосфату, флуконазолу у вищевказаних песаріях.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ

Об'єктами досліджень були песарії «Клімедекс» та субстанції, що входять до складу песаріїв: кліндаміцин фосфат, метронідазол, дексаметазон натрія фосфат, флуконазол, олія обліпихи та поліетиленоксидна основа (ПЕО 1500 та 400 у співвідношенні 9:1) і твін-80.

Для виконання поставленої задачі нами обрано коротку колонку, заповнену октилсілільним силікагелем з маленьким розміром часток, що дає змогу суттєво зменшити витрати коштовних розчинників кваліфікації «для рідинної хроматографії» без значного зменшення ефективності розділення.

У якості стандартних зразків використовували наступні робочі стандартні зразки: дексаметазон натрій фосфат («Crystal Pharma», Іспанія), кліндаміцину фосфат («Zhejiang Tiantalpharma», Китай), метронідазол («Luotian Hongyuan

© Ю.В. Левачкова, С. М. Коваленко, В. І. Гусаров, С. М. Губарь , 2012

Biochemical», Китай), флуконазол («Vitalife laboratories», Індія).

Розробку методики кількісного визначення субстанцій проводили на аналітичному хроматографі Varian ProStar (США) у наступній комплектації: градієнтна система високого тиску ProStar 210, спектрофотометричний діодноматричний детектор ProStar 330, автосамплер ProStar 400 з об'ємом дозуючої петлі 20 мкл, термостат для колонок ProStar 500 з використанням колонки XTerra® MS C8 2.5 µm 4.6x50 mm з передколонкою (Waters, Ірландія).

В роботі використовували наступні розчинники та реактиви: ацетонітрил «gradient grade» (Sigma-Aldrich), метанол для ВЕРХ (Merck), натрія перхлорат 98 % (Sigma-Aldrich), хлорна кислота 60 % (Fluka).

Для розробки методики кількісного визначення діючих речовин у песаріях необхідно було підібрати умови, за яких в межах одного аналізу можливе повне розділення чотирьох субстанцій (кліндаміцину фосфату, метронідазолу, дексаметазону натрію фосфату та флуконазолу) за прийнятний час. При розробці цієї методики було випробувано різні комбінації складу рухомої фази, pH середовища та модифікаторів.

На основі експериментальних даних розроблена методика, у якій в якості рухомих фаз використовували: 0,1 М перхлоратний буферний розчин (pH 2,8) з додаванням 7 % метанолу та ацетонітрилу. При градієнтному елююванні було досягнуто повне розділення компонентів суміші з отриманням симетричних піків менше, ніж за 30 хвилин.

На підставі аналізування літературних і власних експериментальних даних про розчинність діючих речовин у якості розчинника для приготування модельних, випробовуваних і розчинів стандартів обрана суміш метанол-вода (9:1). По-перше, при використанні зазначеної суміші можливе утворення розчину кліндаміцину фосфат, метронідазолу, дексаметазону натрію фосфату та флуконазолу у концентраціях, достатніх для проведення хроматографічних досліджень з дотриманням необхідних (згідно пропису препарату) співвідношень компонентів. По-друге, ця суміш не здатна розчиняти обліпихову олію.

До складу песаріїв входить емульгатор твін-80, що утруднює аналіз за рахунок утворення емульсії обліпихової олії під час пробопідготовки. Нами встановлено, що розмір часток емульсії завеликий для проходження крізь мембранний фільтр з розміром пор 0,2 мкм та обліпихова олія, яка входить до складу песаріїв, майже повністю залишається на фільтрі.

Деякі особливості були при обранні довжини хвилі детектування субстанцій. Специфічні максимуми поглинання та питомі показники поглинання для дексаметазону натрію фосфату, метронідазолу, флуконазолу у підкисленому середовищі складають 242±2 нм, 277±2 нм та 266±2 нм та 389, 374 та 21 відповідно [65]. За таких умов доцільно було б орієнтуватися на сполуку з найменшим питомим показником поглинання (флуконазол), проте, якщо зважити на концентрації, у яких ці компоненти входять до препарату, видно, що для дексаметазону натрію фосфату вона у 200 разів нижча, ніж для флуконазолу, та у 300 разів – ніж для метронідазолу.

Оскільки використання методик пробопідготовки, що приводили б до концентрування виключно дексаметазону натрію фосфату, було небажане принаймні за двох причин – необхідність проведення додаткових етапів аналізу, що відіб'ється на часі аналізу, та внесенні систематичної похибки внаслідок виконання операцій екстракції, у якості хвилі детектування було обрано специфічну для дексаметазону, а саме, 240 нм.

Для кліндаміцину фосфату, який внаслідок відсутності хромофорних груп немає специфічної хвилі поглинання, для детектування можливо використання достатньо концентрованих розчинів та «незручної» довжини хвилі детектування близько 205-215 нм або іншого детектора (рефрактометричного, детектора світлорозсіяння, мас-детектора). Нами обрано перший варіант.

Обирання наважки супозиторної маси для приготування випробовуваного розчину проводили, виходячи з того, що концентрація всіх компонентів в отриманому розчині повинна перевищувати межу кількісного визначення (LQ).

Для визначення межі кількісного визначення аналітичниї методики використовували відношення «сигнал-шум» згідно настанови CPMP/ICH з валідації аналітичних процедур Q2A, глава 7 «Межа кількісного визначення», розділ 7.2, та враховуючи найнижчу концентрацію дексаметазону у препараті.

Така концентрація дексаметазону натрію фосфату у розчині відповідає використанню наважки супозиторної маси у 1,6 г на 100 мл розчинника, щоб не проводити аналіз на межі визначення, доцільно було збільшити наважку супозиторної маси – до 2,0 г.

З використанням наважки супозиторної маси близько 2,0 г у 100 мл розчинника відношення «сигнал-шум» для кліндаміцину фосфату за довжини хвилі 240 нм складає близько 3,5:1, що придатне лише для ідентифікації, тому для детектування кліндаміцину фосфату використовували довжину хвилі 210 нм. Під час проведення

експериментальних досліджень виявили, що ця довжина хвилі також придатна для детектування метронідазолу та флуконазолу. З урахуванням того, що за 240 нм поглинання флуконазолу майже у 50 разів менше, ніж у метронідазолу, а за 210 нм обидва компоненти мають приблизно однакове поглинання, довжина хвилі 210 нм обрана для детектування одночасно метронідазолу, флуконазолу та кліндаміцину фосфату. На рис. 1 та 2 наведені хроматограми модельного розчину, що містить речовини у концентраціях, еквівалентних концентраціям при використанні наважки супозиторної маси близько 2,0 г у 100 мл розчинника. Окрім цього, на рис. 1 видно, що кліндаміцин фосфат внаслідок малого поглинання при 240 нм не заважає детектуванню дексаметазону натрію фосфату, а при 210 нм дексаметазон на заважає детектуванню кліндаміцину фосфату.

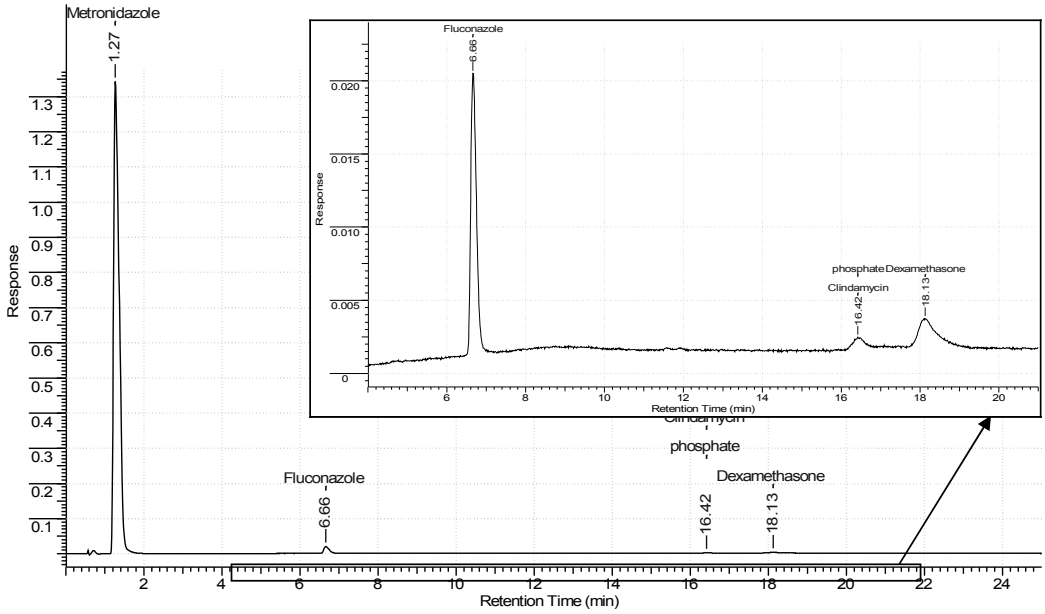

Рис. 1. *Хроматограма модельного розчину:метронідазол (1,0 мг/мл), флуконазол (0,7 мг/мл), кліндаміцину фосфат (0,7 мг/мл), дексаметазону натрію фосфат (3,5 мкг/мл) за довжини хвилі 240 нм (частину хроматограми масштабовано) .*

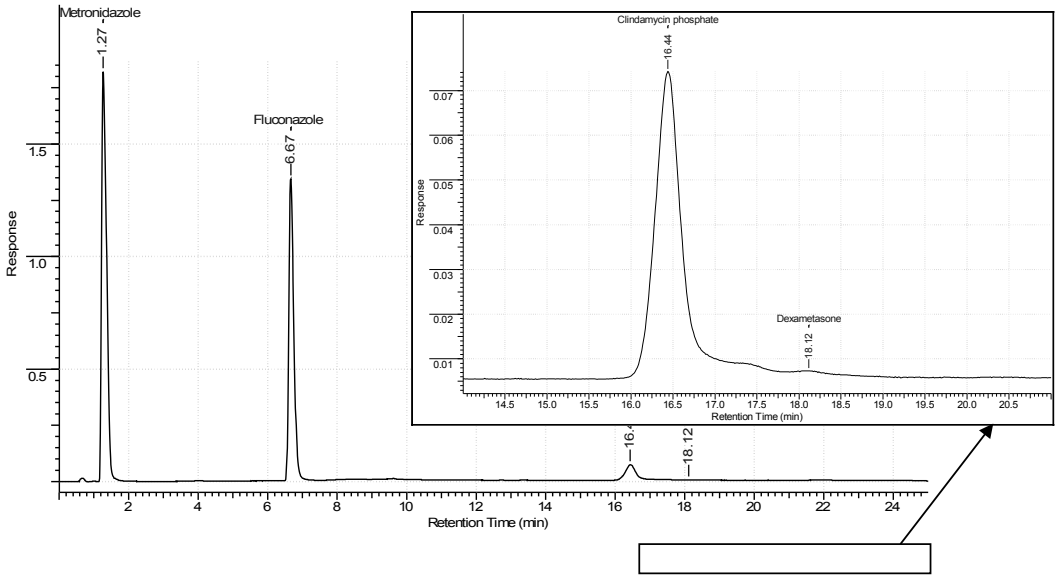

Рис. 2. *Хроматограма модельного розчину:метронідазол (1,0 мг/мл), флуконазол (0,7 мг/мл), кліндаміцину фосфат (0,7 мг/мл), дексаметазону натрію фосфат (3,5 мкг/мл) за довжини хвилі 210 нм (частину хроматограми масштабовано).*

Для доведення специфічності методики було зроблене порівняння хроматограм розчинів: плацебо, бланк-розчину (розчинник) та модельного розчину субстанцій за довжини хвилі 210 нм та 240 нм. Результат порівняння цих хроматограм дозволяє зробити висновок, що компоненти матриці не заважають визначенню діючих речовин (рис. 3 та 4).

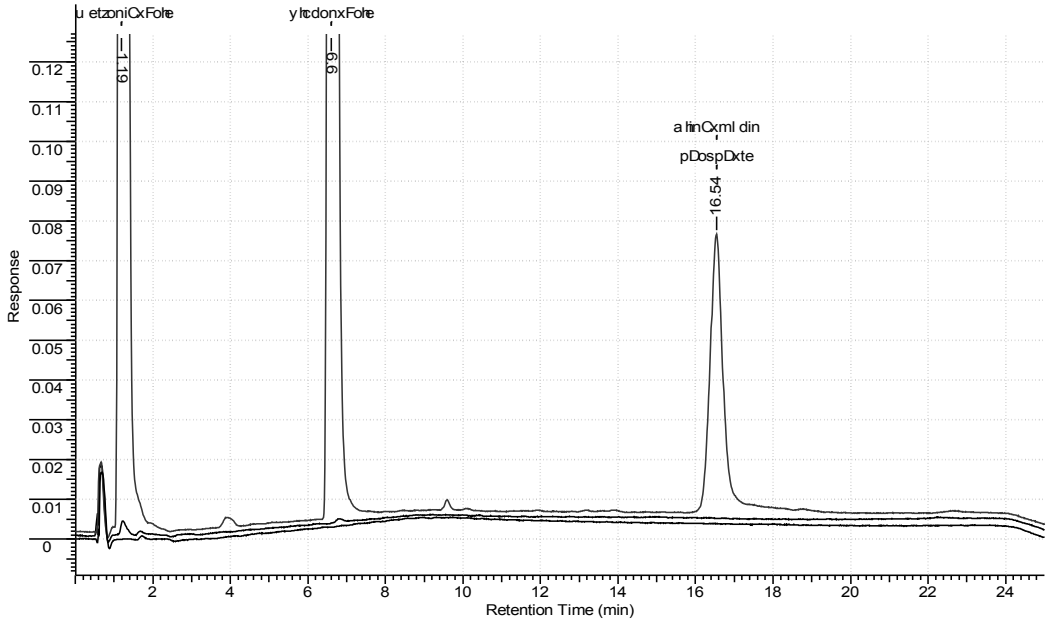

Рис. 3. *Фрагмент хроматограм бланк-розчину (нижня хроматограма), розчину плацебо (середня) та модельного розчину субстанцій (верхня) за довжини хвилі 210 нм.*

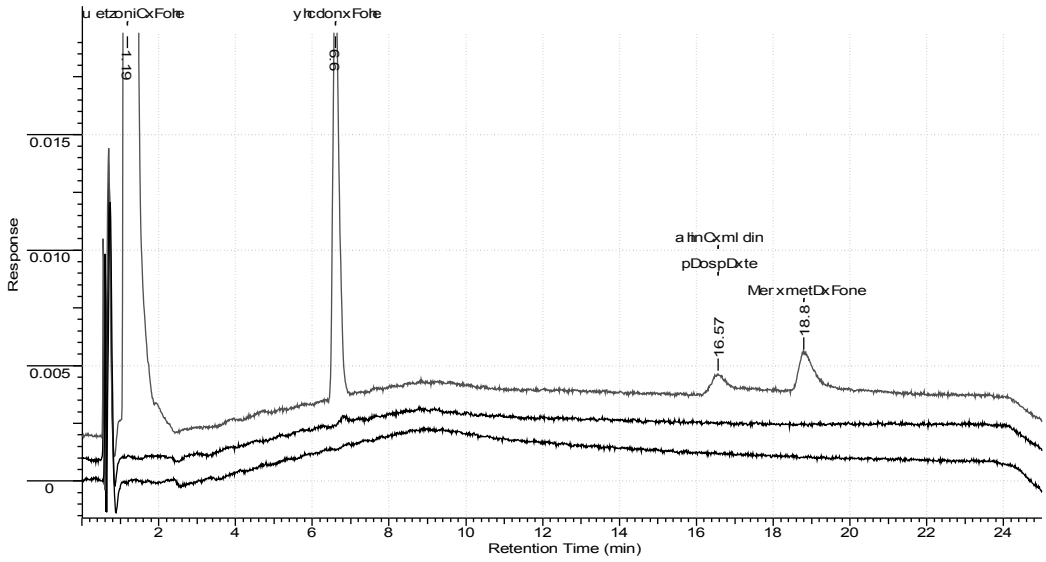

Рис. 4. *Фрагмент хроматограм бланк-розчину (нижня хроматограма), розчину плацебо (середня) та модельного розчину субстанцій (верхня) за довжини хвилі 240.*

На основі проведених досліджень розроблена методика ідентифікації та кількісного визначення кліндаміцину фосфату, метронідазолу, дексаметазону натрію фосфату та флуконазолу у препараті, що пропонується у наступному вигляді:

Ідентифікація.

На хроматограмі *випробовуваного розчину*, що отримана при кількісному визначенні, час утримування піків кліндаміцину фосфату, метронідазолу, дексаметазону натрію гідрофосфату та флуконазолу має співпадати з часом утримування піків кліндаміцину фосфату, метронідазолу, дексаметазону натрію фосфату та флуконазолу на хроматограмі *розчину порівняння Б* з точністю ±2%.

Кількісне визначення.

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ*, 2.2.29).

Суміш для проб. 50 мл *метанолу Р* поміщають у мірну колбу місткістю 500 мл, додають 300 мл *води Р*, перемішують та охолоджують до кімнатної температури. Розчин доводять *водою Р* до позначки та перемішують.

0,1 М буферний розчин натрію перхлорату pH 2,8. 12,24 г натрію перхлорату поміщують в мірну колбу на 1000 мл, розчиняють у 300 мл *води Р* та доводять до позначки тим самим розчинником. Доводять pH розчину до 2,80 ± 0,05 хлорною кислотою 60 %.

Випробовуваний розчин. Близько 1,0 (точна наважка) гомогенізованої супозиторної маси із 20 песаріїв вміщають у мірну колбу на 50,0 мл, додають 30 мл суміші для проб, ретельно перемішують та обробляють ультразвуком протягом 5 хвилин. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, доводять до позначки сумішшю для проб, перемішують, залишають на 20 хвилин та послідовно фільтрують крізь нейлонові мембранні фільтри з розміром пор 0,45 мкм та 0,2 мкм.

Розчин порівняння А. Близько 0,035 г РСЗ дексаметазону натрію фосфату (точна наважка) поміщають у мірну колбу місткістю 200 мл, додають 100 мл *метанолу Р,* розчиняють, доводять до позначки тим самим розчинником .

Розчин порівняння Б. Близько 0,035 г РСЗ кліндаміцину фосфату, 0,050 г РСЗ метронідазолу, 0,035 мг РСЗ флуконазолу (точні наважки) поміщають у мірну колбу місткістю 50,0 мл, додають 30 мл суміші для проб, розчиняють, додають 1 мл розчину порівняння А, доводять до позначки сумішшю для проб та перемішують.

Розчин для перевірки придатності хроматографічної системи. 2 мл розчину порівняння А поміщають у мірну колбу на 10 мл та доводять до позначки розчином порівняння Б.

Перед хроматографуванням розчини порівняння та розчин для перевірки придатності хроматографічної системи фільтрують крізь мембраний фільтр з розміром пор не більше 0,45 мкм.

Умови хроматографування:

Колонка: Waters XTerra MS C8, 50x4,6 мм, 2,5 мкм

Температура колонки: 30°С;

Рухома фаза А 0,1 М буферний розчин натрію перхлорату : метанол (93 : 7, об/об)

Рухома фаза В ацетонітрил.

Швидкість рухомої фази: 1,5 мл/хв;

Детектор: спектрофотометричний двохвильовий або діодно-матричний;

Довжина хвилі детектування: для флуконазолу та кліндаміцину фосфату 210 нм, для метронідазолу та дексаметазону натрію фосфату 240 нм;

Об'єм проби: 20 мкл.

Програма градієнта:

Час, хв	РФ А, %	РФ Б, %
0	95	5
1	95	5
7	87	13
22	87	13
23	95	5
25	95	5

Перед хроматографуванням колонку врівноважують рухомою фазою.

Послідовно хроматографують розчинник (суміш для проб, отримують бланк-хроматограму) та розчин для перевірки придатності хроматографічної системи (не менше 2 раз).

Порядок виходу піків та часи утримування відносно дексаметазону натрію фосфату: метронідазол (близько 0,06), флуконазол (близько 0,31), кліндаміцину фосфат (близько 0,9), дексаметазон.

Хроматографична система вважається придатною, якщо виконуються наступні вимоги:

- на хроматограмі розчину для перевірки придатності хроматографічної системи за довжини хвилі 210 нм розрізнення (R) між піком кліндаміцину фосфату (час утримування близько 20 хв) та піком дексаметазону натрію фосфату (час утримування близько 22,2 хв) має складати не менше 2;
- коефіцієнт симетрії (A_s), розрахований за піком кліндаміцину фосфату, флуконазолу, метронідазолу (при 210 нм) має бути не менше 0,8 та не більше 2,0.

З метою виконання вимог тесту придатності хроматографічної системи, допускається коректування умов хроматографування.

Отримують послідовно n_0=2,3,...8 паралельних хроматограм розчину порівняння та розраховують відносне стандартне відхилення RSD. Величина n_0 є достатньою, якщо значення RSD, розраховане для площ піків кліндаміцину фосфату, флуконазолу, метронідазолу, дексаметазону натрію фосфату, не перевищує RSD_{max}, що наведені у табл. 1.

Таблиця 1

Кількість паралельних інжекцій, n_0						
2	3	4	5	6	7	8
RSD_{max} для кліндаміцину фосфату, флуконазолу, метронідазолу						
0,25	0,67	0,96	1,19	1,38	1,54	1,69
RSD_{max} для дексаметазону натрію фосфату						
1,01	2,68	3,85	4,75	5,50	6,16	6,76

Якщо одержані величини RSD не перевищує величини RSD_{max}, поперемінно хроматографують однакову кількість $n \geq n_0$ разів розчин порівняння та випробовуваний розчин.

Розрахунок вмісту кліндаміцину фосфату, флуконазолу, метронідазолу (X_1, X_2, X_3,), в перерахунку на середню масу одного песарію, у грамах, обчислюють за формулою:

$$X_{1-3} = \frac{S_1 \times m_0 \times P \times b}{S_0 \times m_1 \times 100}$$

де: S_1 – середнє значення площ піків кліндаміцину фосфату, або флуконазолу, або метронідазолу, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піків кліндаміцину фосфату, або флуконазолу, або метронідазолу, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

m_1 – маса наважки супозиторної маси, г;

m_0 – маса наважки *РСЗ кліндаміцину фосфату, або РСЗ флуконазолу, або РСЗ метронідазолу*, г;

P – вміст активної речовини *РСЗ кліндаміцину фосфату, або РСЗ флуконазолу, або РСЗ метронідазолу*, %;

b – середня маса песарію, г;

Розрахунок вмісту дексаметазону натрію фосфату (X_4), в перерахунку на середню масу одного песарію, у грамах, обчислюють за формулою:

$$X_4 = \frac{S_1 \times m_0 \times P \times b}{S_0 \times m_1 \times 20000}$$

де: S_1 – середнє значення площ піку дексаметазону натрію фосфату, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піку дексаметазону натрію фосфату, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

m_1 – маса наважки супозиторної маси, г;

m_0 – маса наважки РСЗ *дексаметазону натрію фосфату*, г;

P – вміст активної речовини *РСЗ дексаметазону натрію фосфату*,%;

b – середня маса песарію, г;

Вміст метронідазолу у песарії має бути від 0,1425 до 0,1575 г у перерахунку на середню масу одного песарію (від 95 до 105 % від номінального вмісту). Вміст флуконазолу у песарії має бути від 0,0950 до 0,1050 г у перерахунку на середню масу одного песарію (від 95 до 105 % від номінального вмісту).

Вміст кліндаміцину фосфату у песарії має бути від 0,0950 г до 0,1050 г у перерахунку на середню масу одного песарію (від 95 до 105 % від номінального вмісту). Вміст дексаметазону натрію фосфату у песарії має бути від 0,0004 г до 0,0006 г у перерахунку на середню масу одного песарію (від 80 до 120 % від номінального вмісту).

Після аналізу від'єднують колонку та промивають передколонку тетрагідрофураном (20 об'ємів), потім приєднують колонку та промивають разом з перед передколонкою тетрагідрофураном (20 об'ємів) та ацетонітрилом (10 об'ємів) для видалення сорбованих компонентів обліпихової олії». З використанням запропонованої методики було проаналізовано експериментальну серію препарату Клімедекс.

Метрологічні характеристики середнього результату для діючих речовин подано в табл. 2-4.

Таблиця 2

МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕРЕДНЬОГО РЕЗУЛЬТАТУ ДЛЯ МЕТРОНІДАЗОЛУ

m	ν	X_i	$X_{ср}$	S^2	$S_{ср}$	P	t(P,ν)	Довірчий інтервал	ε, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	4	0,1543	0,15	0,000000588	0,0003	0,95	2,78	0,1544±0,0010	0,62
		0,1531							
		0,1548							
		0,1545							
		0,1551							

Таблиця 3

МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕРЕДНЬОГО РЕЗУЛЬТАТУ ДЛЯ ФЛУКОНАЗОЛУ

m	ν	X_i	$X_{ср}$	S^2	$S_{ср}$	P	t(P,ν)	Довірчий інтервал	ε, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	4	0,1047	0,10	0,000000677	0,0004	0,95	2,78	0,1046±0,0010	0,98
		0,1052							
		0,1034							
		0,1043							
		0,1055							

Таблиця 4

МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕРЕДНЬОГО РЕЗУЛЬТАТУ ДЛЯ КЛІНДАМІЦИНУ ФОСФАТУ

m	ν	X_i	$X_{ср}$	S^2	$S_{ср}$	P	t(P,ν)	Довірчий інтервал	ε, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	4	0,0952	0,10	0,000000553	0,0003	0,95	2,78	0,0953±0,0009	0,97
		0,0959							
		0,0942							
		0,0961							
		0,0953							

Таким чином, розроблена методика ідентифікації та кількісного визначення кліндаміцину фосфату, метронідазолу, дексаметазону натрію фосфату та флуконазолу придатна для аналізу діючих речовин у лікарській формі – песарії «Клімедекс».

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. На основі проведених досліджень розроблена методика ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин: кліндаміцину фосфату, метронідазолу, дексаметазону натрію фосфату та флуконазолу у песаріях «Клімедекс» методом ВЕРХ.

2. Запропонована аналітична методика може бути використана при розробці МКЯ на лікарський препарат «Клімедекс» і відтворена в промислових умовах.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. European Pharmacopoeia. – 6th ed. – Strasbourg: EDQM. – 2007. – pp. 1900-1902, 1568-1571, 1663-1664, 2441-415.
2. Indian Pharmacopoeia 2007. - Indian Pharmacopoeia Commission. - New Delhi: NISCAIR. – 2007. – pp. 1002-1008, 1382-1385
3. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. - Eighth Chinese Pharmacopoeia Commission. – Beijing: People's Medical Publishing House. – 2005. – Vol. 2. – pp. 259-264, 357-359, 533-536.
4. Japanese Pharmacopoeia. Fifteenth edition. – The National Institute of Health Sciences. – 2007. – pp. 560-561, 889-890.
5. United State Pharmacopoeia. – XXIV ed. – Rockville: The United State Pharmacopeial, Inc., 200. – 2569 p. (United States Pharmacopeia USP 34 & NF 29)
6. Державна фармакопея України // Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
7. Gaillard,Y.; Pepin,G. Use of high-performance liquid chromatography with photodiode-array UV detection for the creation of a 600-compound library. Application to forensic toxicology // J.Chromatogr.A . – 1997. – Vol. 763. – № 7. – p. 149-163.
8. Ch. B. V. N. Raju. HPLC-UV Assay Method for Clindamycin Palmitate Hydrochloride as Drug Substance and Oral Solution. Analytical Letters, Volume 41, Issue 11 January 2008 , pages 2033 - 2043
9. Batzias GC, Delis GA, Koutsoviti-Papadopoulou M. A new HPLC/UV method for the determination of clindamycin in dog blood serum. J Pharm Biomed Anal. 2004 May 28;35(3): 545-54.
10. Cociglio,M.; Brandissou,S.; Alric,R.; Bressolle,F. High-performance liquid chromatographic determination of fluconazole in plasma // J.Chromatogr.B. – 1996. – Vol 686. – № 11. – p. 11-17.
11. Von Heeren,R; Tanner,R.; Theurillat,R.; Thormann,W. Determination of fluconazole in human plasma by micellar electrokinetic capillary chromatography with detection at 190 nm // J.Chromatogn A . – 1996 . – Vol. 745. – № 15. – p. 165-172.
12. Schild,P.N.; Charles B.G. Determination of dexamethasone in plasma of premature neonates using high-performance liquid chromatography // J.Chromatogr. – 1994. – Vol 658. – № 24. – p. 189-192.
13. Stiles M.L., Allen L.V.,Jr., Prince S.J., Holland J.S. Stability of dexamethasone sodium phosphate, diphenhydramine hydrochloride, lorazepam, and metoclopramide hydrochloride in portable infusion pump reservoirs // Am. J.Hosp.Pharm.. – 1994. – Vol. 51. – p. 514-517.
14. Neto L.M.R., Salvadori M.C., Spinosa H.S. Immunoafinity chromatography in the detection of dexamethasone in equine urine // J.Chromatogr. Sci. – 1997. – Vol. 35. – p. 549-551.
15. Jessa M.J., Barrett D.A., Shaw P.N., Spiller R-CJ. Rapid and selective high-perfor-

mance liquid chromatographic method for the determination of metronidazole and its active metabolite in human plasma, saliva and gastric juice // J.Chromatogr.B – 1996. – Vol 677. – № 37. – p.374-379.

16. Okonkwo P.O., Eta E.I. Simultaneous determination of chloroquine and metronidazole in human biological fluid by high-pressure liquid chromatography // Life Science. – 1988. – Vol. 42. – p. 539-545.
17. Belliveau R., Nightingale C.H., Quintiliani R. Stability of cefotaxime sodium and metronidazole in 0.9% sodium chloride injection or in ready-to-use metronidazole bags // Am.J.Health-Syst.Pharm. – 1995 – Vol. 52. – № 14. –p. 1561- 1563.
18. Luhua Z, Ying T, Zhengyu Z, Guangji W. Determination of alpha-tocopherol in the Traditional Chinese Medicinal preparation Sea buckthorn oil capsule by non-aqueous reversed phase-HPLC // Chem Pharm Bull (Tokyo). – 2004. – Vol.52. – №1. – p.150 -152.
19. UV and IR Spectra of Pharmaceutical Substances and IR Spectra of Pharmaceutical and Cosmetic Excipients. H.-W. Dibbern, R. M. Müller, E. Wirbitzki (CD-ROM.

УДК 615.454.2:618.1:54.062

Ю.В. Левачкова, С.Н. Коваленко, В.И. Гусаров, С.Н. Губарь

РОЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В ПЕССАРИЯХ «КЛИМЕДЕКС»

Предложены методики идентификации и количественного определения метронидазола, клиндамицина фосфата, флуконазола, дексаметазона натрия фосфата, содержащихся в пессариях «Климедекс», с помощью метода ВЭЖХ. Данный метод был выбран нами, т.к. он чаще всего используется при количественном и качественном анализе многокомпонентных препаратов.

В результате эксперимента установлена возможность идентификации и одновременного количественного определения четырех действующих субстанций в пределах одного анализа при допустимом времени и детектировании по двум длинам волн.

Предложенная методика может быть использована при разработке проекта МКЯ на пессарии «Климедекс» и воспроизведена в промышленных условиях.

Ключевые слова: клиндамицина фосфат, метронидазол, дексаметазон натрия фосфат, флуконазол, масло облепихи, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), пессарии.

UDC 615.454.2:618.1:54.062

Yu.V. Levachkova, S.M. Kovalenko, V.I. Gusarov, S.M. Gybar

DEVELOPMENT OF METHODOLOGY FOR ANALYSIS OF ACTIVE SUBSTANCES IN SUPPOSITORIES "KLIMEDEX"

Methodologies for qualitative and quantitative determination of metronidazolea, clindamycine phosphate, fluconazole, dexamethasone natrium phosphate, which are contained in vaginal suppositories «Climedex» by means of method of HPLC are offered. This method was chosen by us, as it is the most recently used method for qualitative and quantitative determination of multicompoponent medicines.

As a result of experiment possibility of authentication and simultaneous quantitative determination of four active substances within the limits of one analysis at possible time and detection on two lengths of waves has been set.

The offered methodology can be used for development of project of methologies of analysis of vaginal suppositories «Climedex» and reproduced in industrial conditions.

Key words: clindamycine phosphate, metronidazole, dexamethasone sodium phosphate, fluconazole, oil of sea-buckthorn, high performance liquid chromatography, pessaries.

Адреса для листування:
61168 м.Харків, вул. Блюхера, 4
НФаУ, кафедра технології ліків.
Тел.: (057) 67-91-84

Надійшла до редакції:
11.01.2012

ЗМІСТ

ЯКІСТЬ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ І СЕРТИФІКАЦІЯ В ФАРМАЦІЇ

ПРОГРАМА ПОПЕРЕДНЬОЇ КВАЛІФІКАЦІЇ ВООЗ: НОВІ МОЖЛИВОСТІ ВИХОДУ НА СВІТОВИЙ РІВЕНЬ ДЛЯ ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

О. І. Гризодуб, Ю. В. Підпружников, С. М. Коваленко, С. Ю. Данильченко 4

НОВИЙ ПІДХІД ПРИ ГАРАНТУВАННІ ЯКОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ПРОДУКЦІЇ

Жорді Ботет, Найерен Никзад, Весал Тагнавіан 10

ОРГАНІЗАЦІЯ ВНУТРІШНІХ РИЗИК-ОРІЄНТОВАНИХ АУДИТІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ ЯКОСТІ

В.О. Лебединець, С.М. Коваленко 21

ОЦІНКА ВІДПОВІДНОСТІ ВИРОБІВ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ ТА КРАЇНАХ ЄВРОПЕЙСЬКОГО СОЮЗУ

С.В.Черняев, Ю.С. Динькова, О.М. Проскурня, А.С. Семенченко, О.С. Ромелашвілі 29

ФАРМАКОПЕЙНА СТАНДАРТИЗАЦІЯ СИРОВИНИ – ГАДЮЧНИКА В'ЯЗОЛИСТОГО ТРАВА

А.Г. Котов, О.Ю. Владимиров, С.В. Гарна 34

РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ТАБЛЕТОК З ВАЛАЦИКЛОВІРОМ

Л.О. Бобрицька, О.С. Назарова 38

РОЗРОБКА МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН У ПЕСАРІЯХ «КЛІМЕДЕКС»

Ю.В. Левачкова, С. М. Коваленко, В. І. Гусаров, С. М. Губарь 44