

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра фармацевтичної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «ПІДБІР МЕТОДИК ВИЗНАЧЕННЯ РОПІВАКАЇНУ В
ЛІКАРСЬКОМУ ЗАСОБІ В ФОРМІ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ»

Виконав: здобувач вищої освіти групи 226Фм19 (5,5з)-01а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Саміра ЗАХАРІЯ

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної хімії, к.фарм.н., доцент Наталія КОБЗАР

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
фармакогнозії та нутриціології, д.фарм.н., професор
Вікторія КУЗНЄЦОВА

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі досліджено методики визначення ропівакаїну гідрохлориду в лікарському засобі у формі розчину для ін'єкцій. Розроблено спектрофотометричну методику визначення ропівакаїну гідрохлориду в ін'єкційному фармацевтичному засобі, в основу якої покладено власне світлопоглинання речовини в водному середовищі за довжини хвилі 263 нм. Визначено оптимальні умови аналізу, проведено валідацію методики згідно з вимогами Державної Фармакопеї України.

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел, викладена на 43 сторінках, включає 5 таблиць, 8 рисунків, 3 схем, 36 джерел літератури.

Ключові слова: ропівакаїну гідрохлориду, розробка методики, спектрофотометрія, стандартизація, валідація.

ANNOTATION

The qualification work investigates the methods of determining ropivacaine hydrochloride in medicines in the form of an injection solution. A spectrophotometric method for determining ropivacaine hydrochloride in an injectable pharmaceutical product was developed, based on the intrinsic absorption of the substance in an aqueous medium at a wavelength of 263 nm. Optimal analysis conditions were established, and the method was validated in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

The qualification work consists of an introduction, a literature review, an experimental part, general conclusions, a list of references, is set out on 43 pages, includes 5 tables, 8 figures, 3 diagrams, and 36 sources of literature.

Keywords: ropivacaine hydrochloride, method development, spectrophotometry, standardization, validation.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ I. ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ РОПІВАКАЇНУ	9
1.1. Шляхи одержання ропівакаїну гідрохлориду.....	9
1.2. Фізико-хімічні властивості ропівакаїну гідрохлориду.....	12
1.3. Асортимент лікарських засобів та фармакологічні властивості препаратів ропівакаїну	13
1.3.1. Асортимент лікарських засобів ропівакаїну в Україні	13
1.3.2 Фармакокінетичні параметри	15
1.3.3 Фармакодинаміка препаратів ропівакаїну	17
Висновки до розділу I.....	20
РОЗДІЛ II. СУЧАСНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ РОПІВАКАЇНУ	21
2.1. Фармакопейні методи аналізу ропівакаїну	21
2.2. Метод рідинної хроматографії з мас-спектрометрією	22
2.3 Метод тонкошарової хроматографії	25
Висновки до розділу II.....	27
РОЗДІЛ III. СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ РОПІВАКАЇНУ В РОЗЧИНІ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ.....	29
3.1 Об'єкт дослідження.....	29
3.2 Матеріали та методи	30
3.3 Розробка спектрофотометричної методики визначення ропівакаїну гідрохлориду.....	31
3.3.1 Визначення аналітичної довжини хвилі.....	32
3.3.2 Перевірка відтворюваності оптичної густини	33
3.3.3 Валідація аналітичної методики.....	34
3.3.3.1 Лінійність.....	35
3.3.3.2 Робастність	37
3.3.3.3 Прецизійність та правильність	38
3.4 Розрахунок екологічності запропонованої методики	41
Висновки до розділу III	42
ВИСНОВКИ.....	43
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	44

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГХ – газова хроматографія

ДФУ – Державна Фармакопея України

РХ-МС/МС – рідинна хроматографія з тандемною мас-спектрометрією

ССС - серцево-судинна система

ЦНС - центральна нервова система

ВСТУП

Актуальність теми. Визначення болю полягає в тому, що це неприємне сенсорне та емоційне суб'єктивне відчуття, пов'язане з певним або можливим пошкодженням тканини або характеризується з точки зору такого пошкодження, яке можна лише відчутти, але не виразити. Епідуральна аналгезія з використанням місцевих анестетиків забезпечує післяопераційне знеболювання, яке є інколи набагато кращим у порівнянні з системними препаратами.

Ропівакаїн є амідним місцевим анестетиком тривалої дії, який спочатку вироблявся як чистий енантіомер. Він справляє дію, подібну до інших місцевих анестетиків, шляхом оборотного пригнічення надходження іонів натрію до нервових волокон. Ропівакаїн менш ліпофільний, ніж бупівакаїн, і має меншу ймовірність проникнення у великі мієлінізовані рухові волокна, що призводить до відносно зниженої моторної блокади. Таким чином, ропівакаїн має більший ступінь моторної сенсорної диференціації, що може бути корисним, коли моторна блокада є небажаною. Знижена ліпофільність також пов'язана зі зниженим потенціалом токсичності центральної нервової системи та кардіотоксичності.

Попри високий попит використання ропівакаїну в медичній практиці, в провідних фармакопях Світу відсутні монографії на лікарські засоби ропівакаїну гідрохлориду, зокрема розчину для ін'єкцій / інфузій. Тому актуальним завданням є підбір методик визначення ропівакаїну гідрохлориду в фармацевтичному препараті в формі розчину для ін'єкцій з аргументацією доцільності запровадження в рутинний аналіз.

Мета дослідження. Провести огляд сучасної наукової літератури щодо можливих методів визначення ропівакаїну гідрохлориду, підібрати умови та дослідити можливість використання методу абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовому діапазоні для аналізу ропівакаїну гідрохлориду в складі субстанцій та лікарського засобу в формі розчину для ін'єкцій.

Завдання дослідження:

- здійснити огляд сучасних наукових праць, опублікованих у вітчизняних та імпортованих виданнях, зокрема Scopus, дослідити монографії Державної Фармакопеї України та провідних Фармакопей Світу, зокрема Європейської Фармакопеї, Британської Фармакопеї та Фармакопеї США, а також відповідної літератури, щоб розробити стратегію дослідження;
- вивчити та дослідити оптимальні умови для проведення експериментальних досліджень;
- вивчити спектральні характеристики розчинів ропівакаїну гідрохлориду, визначити аналітичну довжину хвилі та критичні точки запропонованої методики;
- валідувати розроблену методику згідно з вимогами, встановленими Державною Фармакопеею України, включаючи лінійність, специфічність, робастність, правильність і прецизійність;
- оцінити «зеленість» розробленої методики за допомогою шкали AGREE;
- зробити висновок про перспективи використання запропонованої методики в фармацевтичному аналізі субстанції та фармацевтичних препаратів ропівакаїну гідрохлориду в формі розчину для ін'єкцій.

Об'єкт дослідження. Лікарський засіб «Ропілонг» (серія HG74/1-1) у формі розчину для ін'єкцій в концентрації 7.5 мг/мл, виробництва ТОВ «Юрія-фарм», Україна.

Предмет дослідження. Огляд можливих методик визначення ропівакаїну гідрохлориду та підбір умов спектрофотометричного визначення ропівакаїну гідрохлориду в лікарському засобі в формі розчину для ін'єкцій.

Методи дослідження. Розробка методики спектрофотометричного визначення ропівакаїну гідрохлориду проводили на спектрофотометрі SHIMADZU-2600, оснащеним програмним забезпеченням UV-Probe 2.33. Наважку СЗ ропівакаїну гідрохлориду моногідрату (субстанції ропівакаїну гідрохлориду моногідрату чистотою 99,9%) зважували на аналітичних вагах

цифрових фірми Shimadzu. Для проведення розведення використовували посуд класу А: мірні колби (10,0 мл, 25,0 мл, 50,0 мл, 200,0 мл) та градуйовані піпетки (0,5 мл, 1,0 мл, 5,0).

Практичне значення отриманих результатів. Підібрані умови спектрофотометричного визначення ропівакаїну гідрохлориду в субстанції та складі фармацевтичних препаратів в формі розчину для ін'єкцій, що можуть застосовуватися для подальшого аналізу активного фармацевтичного компоненту для проведення тестів «Ідентифікація» та «Кількісне визначення».

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати роботи були представлені на Міжнародній Internet-конференції «Modern chemistry of medicines», (25 вересня 2024 р., НФаУ, м. Харків, Україна), I Науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю «Фармацевтичні технології, стандартизація та забезпечення якості лікарських засобів» (21 листопада 2024 р., ІПКСФ НФаУ, м. Харків, Україна), в формі усної доповіді на засіданні студентського наукового товариства кафедри фармацевтичної хімії в рамках V Всеукраїнської науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» (10-11 грудня 2024 р., НФаУ, м. Харків, Україна). Результати конференцій висвітлені у формі тез:

1. Захарія С., Бевз О., Кобзар Н. Спектрофотометрична методика визначення ропівакаїну в лікарському засобі в формі розчину для ін'єкцій. *Modern chemistry of medicines: матеріали Міжнародної Internet-конференції (25 вересня 2024 р., м. Харків)*. Х. : НФаУ, 2024. С. 76. (додаток А).

2. Захарія С. М., Бевз О. В., Кобзар Н. П. Розробка методики спектрофотометричного визначення ропівакаїну гідрохлориду в лікарському засобі в формі розчину для ін'єкцій. *Pharmaceutical technologies, standardization and quality assurance of medicines : матеріали I Internet-конф. з міжнар. участю (21 листоп. 2024 р., м. Харків)* / редкол.: Р. В. Сагайдак-Нікітюк, О. С. Шпичак [та ін.]. Харків : НФаУ, 2024. С. 59. (додаток В).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел, викладена на 43 сторінках, включає 5 таблиць, 8 рисунків, 3 схем, 36 джерел літератури.

РОЗДІЛ I

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ РОПІВАКАЇНУ

1.1. Шляхи одержання ропівакаїну гідрохлориду

Ропівакаїн є похідним піпеклоксилідиду і належить до типу аміноамідів. Це хіральний чистий S-енантіомер, який вперше випустила компанія AstraZeneca в 1996 році [1].

Основними методами синтезу є: використання 2-піперидинкарбонової кислоти L-типу як вихідного матеріалу, реакція ацилювання відбувається через трифосгену, пентахлориду фосфору або тіонілхлориду для отримання 2-піперидинкарбонової кислоти хлорангидриду, який потім вступає в реакцію конденсації з 2,6-диметиланіліну, і, нарешті, алкілуванням пропілбромідом для отримання ропівакаїну гідрохлориду. У цьому методі використовується хіральна сировина, яка є дорогою та має обмежену комерційну доступність. Використання ацилюючих реагентів, таких як трифосген, пентахлорид фосфору або тіонілхлорид, утворює багато відпрацьованого газу та відпрацьованої рідини, що створює проблеми забруднення навколишнього середовища. Крім того, використання та зберігання трифосгену є дуже небезпечним і непридатним для промислового виробництва [2].

Для промисловості відомий метод одержання ропівакаїну, в основу якої покладено наступний процес: суспензію L-піпеклевої кислоти (6,5 г, 0,5 моль) розчиняють в хлороформі (100 мл). Повільно вводять протягом 1 години сухий хлористий водень в перемішаний розчин при температурі навколишнього середовища. Після цього розчин фільтрують, а осад на фільтрі сушать на повітрі при 60 °C протягом 5 годин. Проміжний продукт 2 суспендують в сухому толуолі (100 мл). Реакційну суміш обробляють ультразвуком при 40°C і додають диметилформамід (1 мл), а потім - тіонілхлорид (5,4 мл, 0,075 моль) протягом 10 хвилин. Через 1,5 години до

суміші повільно додають 2,6-диметиланілін (32,5 мл, 0,25 моль) у толуолі (10 мл). Реакційну суміш опромінюють ультразвуком при 40 °С протягом 2 годин. Після закінчення реакції суміш фільтрують для збору твердого продукту, який потім промивають ацетоном (5 мл) з отриманням твердої речовини бежевого кольору. Порошкоподібну речовину розчиняють в воді (120 мл) і обробляють 1 М розчином натрію гідроксиду, при цьому значення рН розчину підвищують до 6-7. Виділений 2,6-диметиланілін видаляють трьохкратною екстракцією толуолом (100 мл $\times$ 3). рН водного шару доводять до 11-12 і твердий продукт у розчині екстрагують толуолом (трима порціями по 100 мл). Об'єднані органічні шари промивають водою та насиченим сольовим розчином натрію хлоридом, а потім сушать натрію сульфатом з подальшим концентруванням під негативним тиском, отримуючи білу тверду речовину 4.

На наступному етапі синтезу N-пропілбромід (2,6 мл, 0,023 моль) і калію карбонат (4,2 г, 0,025 моль) додають до розчину 4 (5,8 г, 0,021 моль) у диметилформаміді (15 мл). Реакційну суміш опромінюють ультразвуком при 40 °С протягом 1 години. Повноту реакції контролюють за допомогою тонкошарової хроматографії (рухома фаза: н-гексан-етилацетат, 1:1). Після завершення реакції реакційну суміш виливають у крижану воду (60 мл) і інтенсивно перемішують протягом 20 хв.

Потім продукт фільтрують, а осад на фільтрі промивають трьома порціями води по 10 мл. Повільно вводять сухий розчин кислоти хлористоводневої з ізопропанолом (30 мл), як носієм при температурі навколишнього середовища протягом 15 хв. Отриманий білий продукт відфільтровують, промивають ізопропанолом (10 мл) і сушать у вакуумі, отримуючи бажаний продукт 6 [3].

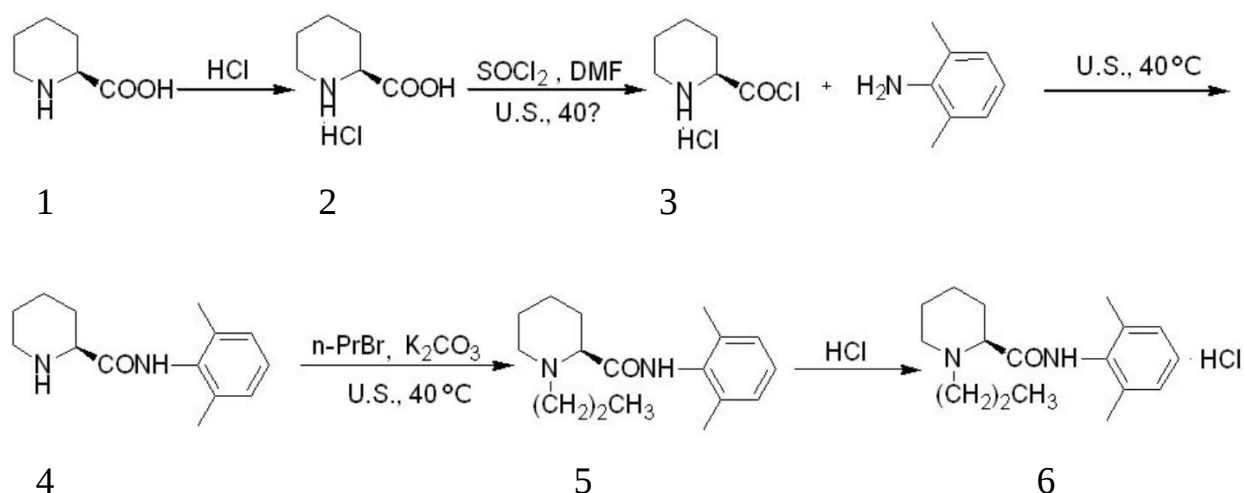


Схема 1.1. Схема синтезу ропівакаїну гідрохлориду

На сьогодні поставниками субстанції є «ЕДМОНД ФАРМА С.Р.Л.», Італія та «Екселла ГмбХ енд Ко. КГ», Німеччина [4], які отримують кондиційну субстанцію ропівакаїну гідрохлориду, яка відповідає вимогам провідних Фармакопей, з допусками вмісту речовини від 99,0% до 101,0%. Основним методом синтезу такої чистоти сполуки досягається використанням наступного способу синтезу, схема якого зображена на схемі 1.2:

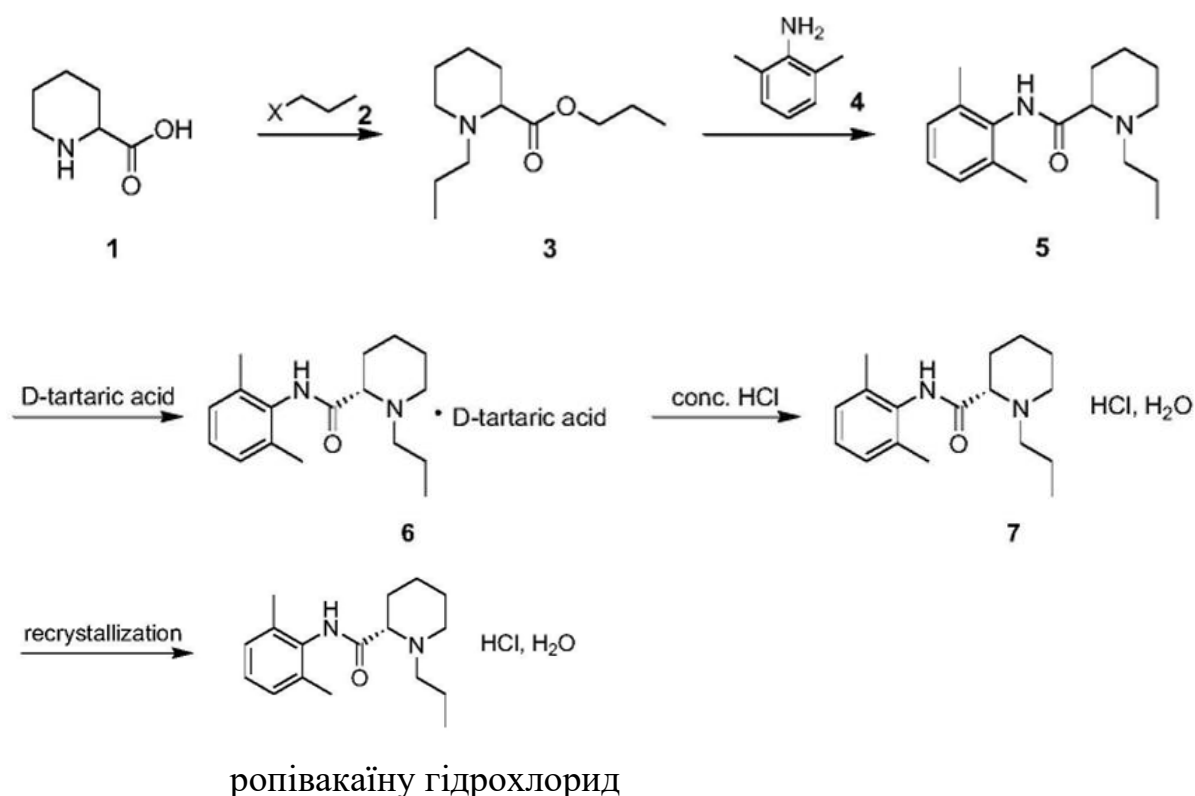


Схема 1.2. Промисловий метод синтезу ропівакаїну гідрохлориду

Перевагою даного способу синтезу ропівакаїну гідрохлориду моногідрату, полягає у взятті рацемізованої 2-піперидинкарбонової кислоти як вихідного матеріалу за допомогою реакції заміщення, обміну амінового ефіру, хімічної реакції. Цільовий продукт отримують у чотири стадії: шляхи розщеплення та очищення є короткими, вартості використаних реактивів є дешевими, синтез проходить з невеликою кількістю операцій, що зменшує відходи та покращує ефективність виробництва.

Даний спосіб отримання є простим, легким в експлуатації, не містить легкозаймистих, вибухонебезпечних та інших небезпечних речовин, є екологічно чистим, має хорошу оптичну селективність, високий вихід і високу чистоту. Загальний вихід продукту хороший, на рівні 85% молярного виходу і відповідає потребам промислового виробництва; вміст може досягати понад 99,9%, одиничні домішки – не більше 0,050%, сума домішок – не більше 0,1%, оптична чистота досягає більше ніж 99,8% і відповідає відповідним вимогам декларації щодо якості препарату [5].

1.2. Фізико-хімічні властивості ропівакаїну гідрохлориду

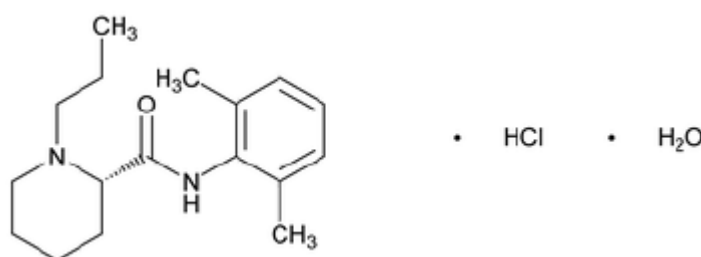


Рисунок 1.1 Хімічна формула ропівакаїну гідрохлорид (Ropivacaine hydrochloride)

Брутто-формула $C_{17}H_{26}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$

Молекулярна маса 328.88

Хімічна назва: (S)-(-)-1-пропілпіперидин-2-карбонової кислоти (2,6-диметилфеніл)аміду гідрохлорид моногідрат;

(S)-(-)-1-пропіл-2',6'-піпексолоксилідину гідрохлорид моногідрат [6].

Ропівакаїну гідрохлорид являє собою білий або майже білий кристалічний порошок у вигляді (S)-енантіомеру.

Ропівакаїну гідрохлорид розчинний у воді та етанолі, слабо розчинний у метиленхлориді та ацетоні та добре розчинний у метанолі. Ропівакаїну гідрохлорид має розчинність 53,8 мг/мл у воді при 25°C.

Співвідношення розподілу між н-октанолам і фосфатним буфером при рН 7,4 становить 14:1, а рКа становить 8,07 у 0,1 М розчині KCl [7].

1.3. Асортимент лікарських засобів та фармакологічні властивості препаратів ропівакаїну

1.3.1. Асортимент лікарських засобів ропівакаїну в Україні

Ропівакаїн є схваленим Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів (FDA) та Міністерством охорони здоров'я України препаратом для хірургічної анестезії та лікування гострого болю [8].

Таблиця 1.1

Асортимент лікарських засобів ропівакаїну гідрохлориду, представлених на фармацевтичному ринку України

Назва лікарського засобу	Форма випуску	Діючі речовини	Виробник
НАРОПІН	розчин для ін'єкцій, 2 мг/мл по 100 мл у контейнері	1 мл розчину містить ропівакаїну гідрохлориду моногідрату, що відповідає ропівакаїну гідрохлориду 2 мг	АстраЗенека Пті Лтд (виробництво, контроль якості, первинне та вторинне пакування, випуск серії), Австралія АстраЗенека АБ (виробник, відповідальний за контроль якості), Швеція

Продовж. таблиці 1.1

Назва лікарського засобу	Форма випуску	Діючі речовини	Виробник
НАРОПІН	розчин для ін'єкцій, 7,5 мг/мл, по 10 мл в ампулі	1 мл розчину містить ропівакаїну гідрохлориду моногідрату, що відповідає ропівакаїну гідрохлориду 7,5 мг	АстраЗенека АБ, Швеція
НАРОПІН	розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл, по 10 мл в ампулі.	1 мл розчину містить ропівакаїну гідрохлориду моногідрату, що відповідає ропівакаїну гідрохлориду 10 мг/мл	АстраЗенека АБ, Швеція
РОПІВАКАЇН-ВІСТА	розчин для ін'єкцій, 7,5 мг/мл по 10 мл розчину в ампулі	1 мл розчину містить ропівакаїну гідрохлорид (у формі ропівакаїну гідрохлориду моногідрату) 7,5 мг	АЛТАН ФАРМА-СЬЮТІКАЛЗ, С.А., Іспанія
РОПІЛОНГ	розчин для інфузій, 2 мг/мл по 100 мл у флаконах скляних	1 мл розчину містить ропівакаїну гідрохлориду моногідрату 2,12 мг, що еквівалентно 2 мг ропівакаїну гідрохлориду	ТОВ "Юрія-Фарм", Україна
РОПІЛОНГ	розчин для ін'єкцій, 7,5 мг/мл по 10 мл у ампулах скляних	1 мл розчину містить ропівакаїну гідрохлориду моногідрату 7,93 мг, що еквівалентно 7,5 мг ропівакаїну гідрохлориду	ТОВ "Юрія-Фарм", Україна
РОПІЛОНГ	розчин для ін'єкцій, 7,5 мг/мл по 10 мл у ампулах скляних	1 мл розчину містить ропівакаїну гідрохлориду моногідрату 7,93 мг, що еквівалентно 7,5 мг ропівакаїну гідрохлориду	ТОВ "Юрія-Фарм", Україна

1.3.2 Фармакокінетичні параметри

Ропівакаїн блокує передачу іонів натрію, а також іонів калію через канал. У результаті він пригнічує створення та передачу нервових імпульсів [9].

Ропівакаїн, демонструючи низьку жиророзчинність і тривалу дію, ефективно блокує волокна А і С. У низьких концентраціях ропівакаїн має кращий блокуючий ефект на волокно С, ніж на волокно А, який відповідає клінічним вимогам до анальгетика [10].

Крім нижчої розчинності в ліпідах ропівакаїн характеризується і значно нижчою системною токсичністю, якщо порівнювати з рацемічним засобом – бупівакаїном [11].

Сідничний нерв під час операції блокують 0,75% розчином ропівакаїну, що зменшує дозу післяопераційного анальгетика. Крім того, ін'єкції ропівакаїну гідрохлориду використовуються в хірургічних втручаннях з блокади плечового сплетення, і час початку становить 10–45 хв, а тривалість сенсорної блокади – 3,7–8,7 год [12].

Таблиця 1.2

Показання до застосування, шляхи введення та дози ропівакаїну [13]

Показання	Концентрація (%)	Об'єм введення	Доза
А. Дорослі			
Поперекова епідуральна (Кесарів розтин нижнього сегмента)	0,75	15-25 мл	113-188 мг
Поперекова епідуральна (інші операції)	1	15-20 мл	150-200 мг
Торакальна (один блок для післяопераційної аналгезії)	0,75	5-15 мл	38-113 мг
Інтратекальне введення	0,5	3-4 мл	15-20 мг
Блокада периферичних нервів	0,75	10-40 мл	75-300 мг
Поперекова епідуральна безперервна інфузія	0,2	6-10 мл/год	12-20 мг/год

Продовж. таблиці 1.2

Торакальна епідуральна безперервна інфузія	0,2	6-14 мл/год	12-28 мг/год
Блокада периферичних нервів безперервна інфузія	0,2	5-10 мл/год	10-20 мг/год
Внутрішньосуглобове введення	0,75	20 мл	150 мг
Поперекова епідуральна для знеболювання пологів	0,2	10-20 мл	20-40 мг
Безперервна інфузія	0,2	6-14 мл/год	12-28 мг/год
Б. Діти			
Каудальна епідуральна (нижче T12)	0,2	1 мл/кг	2 мг/кг
Блокада периферичних нервів (клубово-пахова блокада)	0,5	0,6 мл/кг	3 мг/кг

На концентрацію ропівакаїну в плазмі впливає низка факторів, таких як шлях введення, доза та концентрація препарату, васкуляризація ділянки та гемодинамічний стан пацієнта. Має двофазну елімінацію. Фактором, що обмежує швидкість, є повільне всмоктування ропівакаїну в області хребта. В результаті епідурального шляху ропівакаїн має більш тривалий ефект [14].

Ропівакаїн піддається інтенсивному метаболізму у печінці, переважно шляхом ароматичного гідроксилювання під дією цитохрому P4501A і лише 1% дози виводиться в незміненному вигляді із сечею людини. Після одноразової внутрішньовенної дози приблизно 37 % загальної дози виводиться із сечею у вигляді вільного та кон'югованого 3-гідроксиропівакаїну. У плазмі виявлено низькі концентрації 3-гідроксиропівакаїну. Екскреція із сечею 4-гідроксиропівакаїну, а також 3-гідрокси-N-деалкільованих і 4-гідрокси-N-деалкільованих -метаболітів становить менше 3% дози.

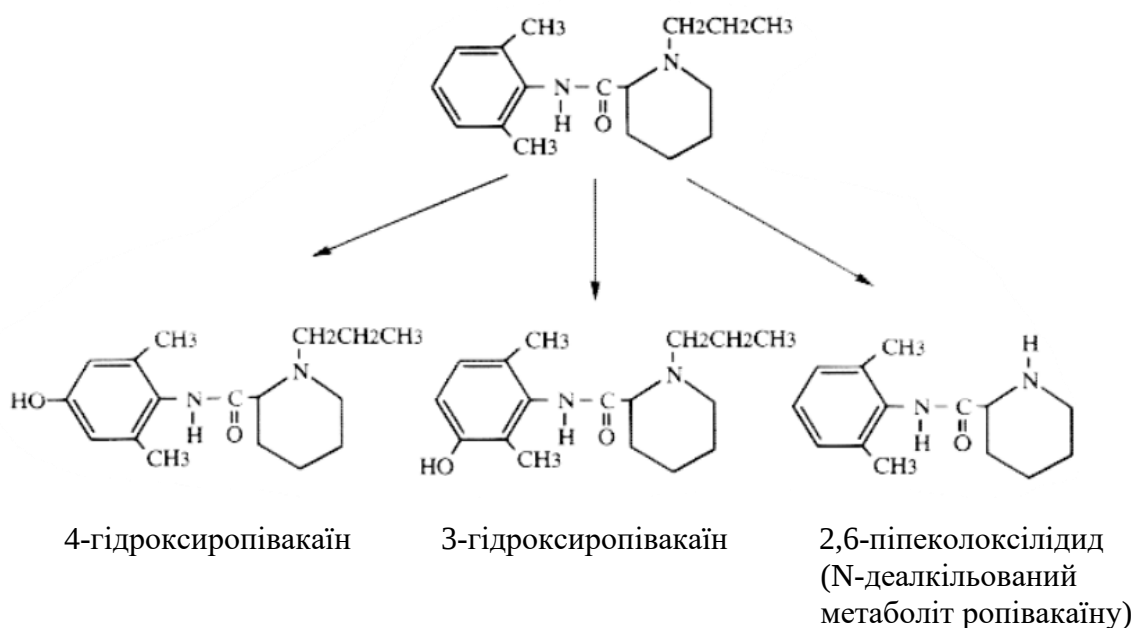


Схема 1.3. Шляхи метаболізму ропівакаїну [15].

Додатковий метаболіт, 2-гідрокси-метил-ропівакаїн, був ідентифікований, але кількісно не визначений у сечі. N-деалкілований метаболіт ропівакаїну і 3-гідроксиропівакаїн є основними метаболітами, які виводяться із сечею під час епідуральної інфузії. Загальна концентрація РРХ у плазмі була приблизно вдвічі від загальної концентрації ропівакаїну; однак середні концентрації незв'язаного N-деалкілованого метаболіту були приблизно в 7–9 разів вищими, ніж концентрації незв'язаного ропівакаїну після безперервної епідуральної інфузії до 72 годин. Незв'язаний N-деалкілований метаболіт, 3-гідроксиропівакаїн та 4-гідроксиропівакаїн є фармакологічно неактивними [1, 16].

Нирками виводиться приблизно 86 % введеної дози препарату у вигляді метаболітів. 387 мл/хв є загальною швидкістю кліренсу. Після внутрішньовенного введення період напіввиведення становить приблизно $1,8 \pm 0,7$ години, а після епідурального введення – близько $4,2 \pm 1,0$ години.

1.3.3 Фармакодинаміка препаратів ропівакаїну

Нервові волокна класифікуються як волокна А, В (мієлінізовані) або С (немієлінізовані). Біль передається через волокна Аδ і С, в той час як рухова

функція контролюється волокнами $A\alpha$ і $A\beta$. Амідні місцеві анестетики, які мають високий pK_a (константу дисоціації) і низьку розчинність у ліпідах, переважно блокують волокна C, а не A.

Ропівакаїн, як зазначалося попередньо (розділ 1.2) має $pK_a \approx 8,2$, що майже таке саме як у рацемічного засобу – бупівакаїну, але через свою структуру ропівакаїн менше розчинний у ліпідах і тому рідше проникає у великі мієлінізовані рухові нервові волокна, а більшою мірою блокує нервові волокна, що беруть участь у передачі болю. Характеристика блокади, спричиненої ропівакаїном, визначається концентрацією препарату. Він інгібує волокна $A\delta$ і C навіть у низьких концентраціях [8].

Ропівакаїн використовується для субарахноїдальних, епідуральних, каудальних, периферичних нервових блоkad, а також для локальної інфільтрації під час хірургічних процедур і знеболювання пологів [17].

Препарат протипоказаний при алергії на місцеві анестетики, сепсисі, регіонарних інфекціях, нестабільній гемодинаміці. Також його не слід застосовувати при блокаді Біра та парацервікальній блокаді.

Ропівакаїн зазвичай добре переноситься. Однак, у зведеному аналізі контрольованих клінічних досліджень, в яких пацієнти отримували ропівакаїну з приводу хірургічного втручання, пологів, кесаревого розтину, післяопераційного знеболення, блокади периферичних нервів або місцевої інфільтрації в концентрації від 0,125% до 1%, найпоширенішими побічними ефектами була гіпотензія (32%), нудота (17%), блювання (7%), брадикардія (6%) та головний біль (5%) [18].

Було продемонстровано, що енантіомери $R(+)$ та $S(-)$ місцевих анестетиків мають різну спорідненість до різних іонних каналів натрію, калію та кальцію; це призводить до значного зниження рівня центральної нервової системи та кардіотоксичності $S(-)$ енантіомера порівняно з $R(+)$ енантіомером [19].

Прояви токсичності в основному спричинені блокадою симпатичних волокон. Внаслідок цього відбувається зниження венозного повернення та

зниження частоти серцевих скорочень, що призводить до гіпотензії. Токсичність також проявляється початковими симптомами нервової системи, такими як неспокій, тремор, судоми, що може призводити до медулярної депресії та коми. Також високі дози препарату можуть спричиняти пригнічення дихання.

Також при призначенні в схемі лікування з препаратами, що впливають на картину крові, необхідно враховувати, що ропіакаїн у концентраціях 0,375% і 0,188% перешкоджає агрегації тромбоцитів. Також, було визначено антибактеріальну властивість препаратів ропівакаїну, що проявляється пригнічуванням росту *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa* [20].

Ропівакаїн слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують інші місцеві анестетики або засоби, структурно споріднені з місцевими анестетиками амідного типу, оскільки токсичні ефекти цих препаратів є адитивними.

Цитохром P4501A2 метаболізує ропівакаїн до 3-гідроксиропівакаїну, основного метаболіту. Таким чином, сильні інгібітори цитохромного P4501A2, такі як флувоксамін (антидепресант), що вводяться одночасно під час введення ропівакаїну, можуть взаємодіяти з ропівакаїном і таким чином призводити до підвищення рівня ропівакаїну в плазмі крові. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні інгібіторів CYP1A2. Також можуть виникати можливі взаємодії з лікарськими засобами, які, як відомо, метаболізуються CYP1A2 шляхом конкурентного інгібування, такими як теофілін (бронхолітичний, спазмолітичний, судинорозширювальний засіб) та іміпрамін (трициклічний антидепресант) [19].

Висновки до розділу I

1. Проведено огляд літератури щодо методів одержання ропівакаїну гідрохлориду, визначено, що оптимальним промисловим методом вважається синтез з рацемізованої 2-піперидинкарбонової кислоти, що забезпечує високу чистоту продукту, економічну ефективність та екологічну безпеку.

2. Встановлено, що ропівакаїн гідрохлорид, будучи амідним анестетиком, має оптимальні фізико-хімічні параметри, зокрема високий рівень розчинності у воді. Такі властивості забезпечують його ефективне застосування як в ін'єкційних, так і в інфузійних фармацевтичних препаратах, що впливає на фармакокінетику та фармакодинаміку.

3. На фармацевтичному ринку України представлено кілька форм ропівакаїну гідрохлориду (торгові назви "Наропін" і "Ропілонг"), що випускаються у різних концентраціях (2 мг/мл, 7,5 мг/мл, 10 мг/мл) та формах (розчини для ін'єкцій та інфузій). Такий широкий вибір лікарських форм дозволяє адаптувати препарат до різних клінічних потреб, включаючи хірургічну анестезію, післяопераційне знеболення та застосування в акушерстві.

4. Ропівакаїну гідрохлорид ефективно використовується для блокади нервів при епідуральній анестезії, периферичній нервовій блокаді та місцевій інфільтрації, демонструючи добрий профіль безпеки і значно нижчу токсичність порівняно з іншими анестетиками. Його перевагою є тривала дія при блокаді больових імпульсів, що забезпечує тривале знеболення без суттєвого ризику для пацієнта.

РОЗДІЛ II

СУЧАСНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ РОПІВАКАЇНУ

2.1. Фармакопейні методи аналізу ропівакаїну

Монографію на субстанцію ропівакаїну гідрохлорид моногідрат включено до Європейської фармакопеї [20], Британської фармакопеї [21] та Фармакопеї США [22].

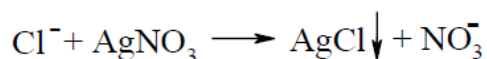
Згідно монографій, ідентифікацію сполуки проводять методами:

- Абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній області. Ідентифікують порівнюючи ІЧ-спектр випробовуваного зразка з абсорбційним спектром стандартного зразка ропівакаїну гідрохлориду моногідрату.
- За питомим оптичним обертанням.

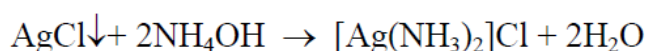
Питоме оптичне обертання розчину ропівакаїну гідрохлориду (10 мг/мл) в насиченому спиртовому розчині натрію гідроксиду має бути від $-74,0$ до $-64,0$ (в перерахунку на безводну речовину).

- Проведенням хімічної реакції на хлориди.

Препарат (10 мг/мл ропівакаїну гідрохлориду) дає реакцію з розчином срібла нітрату за рахунок наявності в структурі зв'язаної хлористоводневої кислоти. В результаті реакції утворюється білий сирнистий осад срібла хлорид:



Який при додаванні розчину амоніаку розчиняється:



- Визначенням енантімерної чистоти методом капілярного електрофорезу.

Випробування проводять з водного розчину (2 мг/мл) ропівакаїну гідрохлориду.

Капіляр (матеріал: плавлений кремнезем; розмір: ефективна довжина = близько 72 см, загальна довжина = 80 см, $\varnothing = 50$ мкм.)

Температура: 30 °C.

Буферний розчин: готують 13,3 г/л розчину диметил- β -циклодекстрину Р у розчині фосфорної кислоти Р 11,5 г/л попередньо доведений до рН 3,0 триетаноламіном Р. Буфер готують і фільтрують через мембранний фільтр (номінальний розмір пор 0,45 мкм) безпосередньо перед використанням.

Детектування: спектрофотометр при 206 нм.

Попередня підготовка капіляра: промивають капіляр при 100 кПа водою Р протягом 1 хв, 0,1 М розчином натрію гідроксиду протягом 10 хв і водою Р 3 хв.

Ін'єкція: під тиском (5 кПа) протягом 5 с.

Міграція: застосувати напруженість поля 375 В/см з початковим 500 В/с і позитивною полярністю, що відповідає струму 40-45 мкА.

Тривалість: 30 хв.

Енантіомерної домішки має бути не більше 0,5 %.

Для кількісного визначення Європейська фармакопея та Британська фармакопея пропонує наступну методику:

У суміші 10 мл води Р і 40 мл етанолу (96%) Р розчиняють 0,250 г ропівакаїну гідрохлориду. Додають 5,0 мл 0,01 М розчину хлористоводневої кислоти. Визначення проводять потенціометрично (2.2.20), титруючи 0,1 М розчином натрію гідроксиду. У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування.

2.2. Метод рідинної хроматографії з мас-спектрометрією

Більша частина фармакокінетики ропівакаїну невідома, за винятком метаболізму та виведення препарату. Крім того, немає доступних даних про шляхи поширення препарату, а також про розташування в тканинах і

токсикологічні дані (летальна доза, токсичність або мінімальний рівень ризику) [23].

Доступні лише деякі фармакокінетичні дані щодо максимальної концентрації і часу досягнення піку в плазмі після введення ропівакаїну в блоки поперекового сплетення та сідничного нерва [24].

Незважаючи на те, що їх небагато, такі дані важливі, оскільки вони заповнюють деякі прогалини щодо інформації про лікарський засіб та дають нам дані про рівні в плазмі крові в межах безпеки. Визначення рівнів у плазмі після нещасних випадків може служити для визначення максимально дозваної дози, граничного значення концентрації в плазмі задля запобігання токсичності за допомогою терапевтичного моніторингу препарату [25].

Біоаналітичні методи ропівакаїну можуть оцінювати його концентрацію в кількох типах зразків, таких як біологічні рідини (плазма, спинномозкова рідина або сеча) і тканинні матриці (серце, мозок, легені, печінка, нирки, жирова тканина, м'язи), не лише для клінічного біомоніторингу, призначення, а й у судовій медицині.

Метод рідинної хроматографії з мас-спектрометрією (РХ-МС/МС) має перспективи використання для цілей біомоніторингу, фармакокінетики та судового аналізу [26].

Хроматографічне розділення ропівакаїну, 3-ОН-ропівакаїну та ропівакаїну-d7 при токсикологічному аналізі та на стадії клінічних досліджень пропонується проводити за допомогою колонки Gemini NX-18, $3,0 \times 100$ мм (3 мкм частинки) (Phenomenex Inc.), термостатованої при 15 °C, з рухомою фазою, що складається з 0,05% (об./об.) мурашиної кислоти у воді (рухома фаза А) та ацетонітрилу (рухома фаза В) у градієнтному елююванні. Градієнт рухомої фази: 0–2 хв 95% рухома фаза А, 2–4 хв 70% рухома фаза А, 4–7 хв 95% рухома фаза А.

Швидкість потоку становить 0,4 мл/хв.

Об'єм ін'єкції становив 1 мкл для кожного зразка.

Виявлення проводили в режимі моніторингу множинної реакції для ропівакаїну та 3-ОН-ропівакаїну, моніторинг переходу m/z 126,1, отриманого від m/z 275,1 іона при енергії зіткнення 19 В для ропівакаїну, і m/z 126,1, отриманого від m/z 291,1 іона при енергії зіткнення 20 В для 3-ОН-ропівакаїну.

Іонізацію зразків проводять за допомогою джерела іонів з електророзпиленням у позитивному режимі з використанням наступних параметрів іонізації: напруга розпилення 5000 В, температура випарника 350°C, тиск вихідного газу 1 35 фунтів на квадратний дюйм, тиск джерела газу 230 фунтів на кв. Загальний час виконання методу, включаючи етап повторного врівноваження колонки, становив 7 хв на зразок.

Для аналізу зразків плазми - до 200 мкл плазми додавають 100 мкл розчину внутрішнього стандарту та депротейнізують до калібрувального стандарту та розчинів контролю якості за допомогою 500 мкл ацетонітрилу, перемішують протягом 2 хв, центрифугують протягом 3 хв при 10 000 об/хв, супернатант переноситься в хроматографічні флакони, які поміщаються в автоматичний пробовідбірник і вводиться в систему РХ-МС.

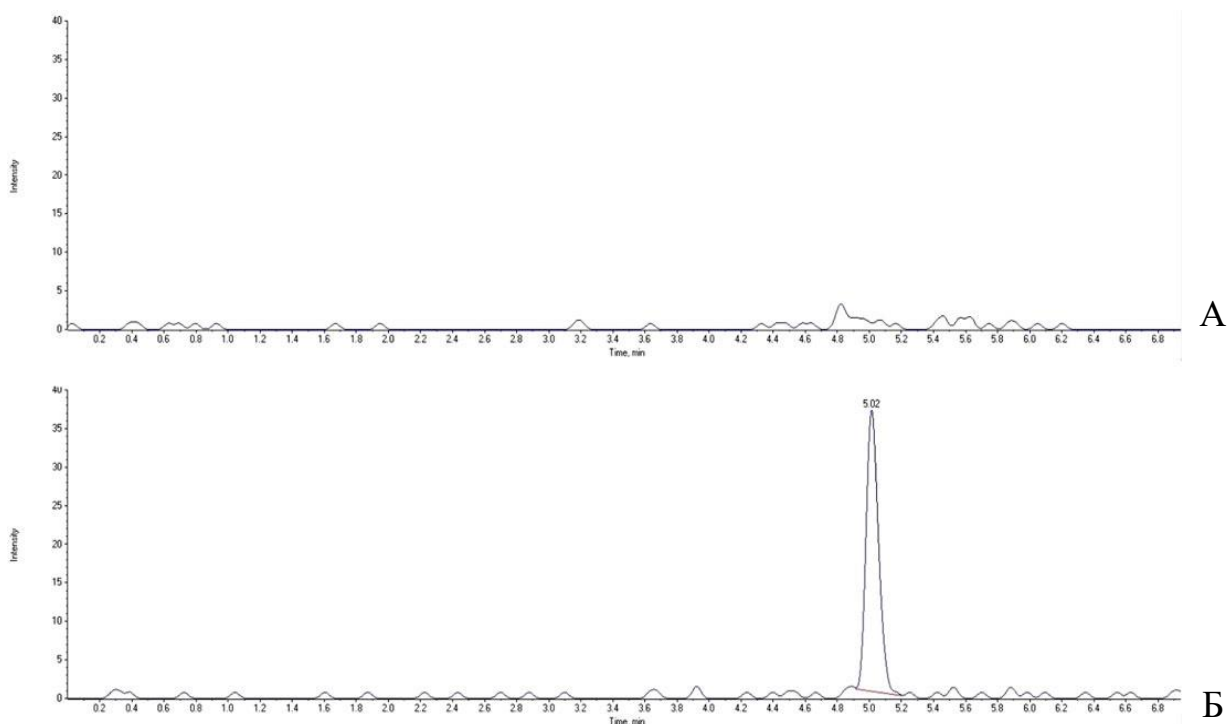


Рисунок 2.1. Хроматограми плазми людини (А) і стандартного розчину ропівакаїну на нижній межі кількісного визначення (Б).

Калібрувальні криві були лінійними в запропонованому діапазоні концентрацій з нижньою межею кількісного визначення 0,5 нг/мл для ропівакаїну та 1 нг/мл для 3-ОН-ропівакаїну. Коефіцієнт кореляції для всіх калібрувальних кривих був більшим за 0,99, що є прийнятною межею для оцінки лінійної кореляції.

Точність і точність методу забезпечують цілісність і достовірність результатів. Метод РХ-МС/МС показав точність і точність у межах $\pm 15\%$ прийнятої межі для кожного аналіту [27].

2.3 Метод тонкошарової хроматографії

Уряд США встановлює суворі обмеження на різновид, дозування або залишки та час виведення анестетиків [28]. Також було багато повідомлень про кримінальні факти, пов'язані з використанням анестетиків. Крім того, анестетики, в тому числі ропівакаїн є складовими косметичних засобів для досягнення ефекту проти зморшок, старіння та локального відновлення. У Китаї з 2022 року анестетики стали забороненими інгредієнтами в косметиці [29]. Таким чином, уряд Китаю видав низку національних і промислових стандартів для анестетиків, таких як «Визначення забороненого тетракаїну та його солей у косметиці – іонна хроматографія» (GB/T 40895–2021), «Визначення Залишки трикаїну, бензокаїну та хінальдину в продуктах для водних організмів для експорту - метод РХ-МС/МС» (SN/T 5441–2022), «Методи якісного та кількісного аналізу бензокаїну, лідокаїну, прокаїну, аметокаїну, бупівакаїну у зразках методом ГХ» (GA/T 190–1998) тощо [30].

Дослідницькі роботи з одночасного виявлення місцевих анестетиків у косметиці, сироватці крові та сечі були описані за допомогою високоефективної рідинної хроматографії, газової хроматографії, капілярного електрофорезу, мас-спектрометрії та флуоресцентних методів. Слід зазначити, що попередня обробка зразків або попереднє концентрування значною мірою

визначала чутливість і точність методів завдяки складним компонентам косметики та біологічних рідин. Рідинно-рідинна екстракція і твердофазна екстракція найчастіше використовуються. Методи екстракції в поєднанні з РХ та капілярним електрофорезом вимагають великої кількості органічних розчинників, які негативно впливають на аналітиків та навколишнє середовище, збільшують час аналізу та призводять до високих витрат [31, 32].

У цьому сенсі спектральні методи є ефективним аналітичним інструментом, який задовольняє особливості неруйнівного визначення, зручного керування та інформації про речовину. Крім того, тонкошарова хроматографія (ТСХ) є важливою та економічною технікою експерименту для швидкого розділення та якісного аналізу невеликих кількостей речовин [33].

Методика визначення ропівакаїну в присутності інших компонентів, в тому числі анестетиків, полягає в наступному: 1,0 г есенції (косметичного щасобу) точно зважують і поміщають в центрифужну пробірку на 15 мл, перемішували протягом 30 секунд з 2 мл метанолу, розводять до 10 мл метанолом і екстрагують ультразвуком протягом 20 хвилин, потім центрифугують при 5000 об/хв протягом 5 хвилин. 1,0 г отриманого центруфугату точно зважують та поміщають в центрифужну пробірку на 15 мл, перемішують протягом 1 хвилини з 8 мл 1% трихлороцтової кислоти та 2 мл метанолу, центрифугують при 5000 об/хв протягом 5 хвилин. Кінцева концентрація визначуваної сполуки в пробірці становить 0,5 мг/мл.

Досліджувані розчини (випробовуваний та стандартний) наносять на пластину з тонким шаром силікагелю. Об'єми зразків становлять 2 мкл. Потім тонкошарову пластину поміщають в насичену камеру сумішшю розчинів циклогексан - триетиламіну (7:3). Після того, як фронт рухомої фази пройде 15 см, пластину проявляють при 254 нм і розраховують значення R_f [34].



Рисунок 2.2 Тонкошарова хроматограма при проявленні за довжини хвилі 254 нм розділення шести анестетиків зі значеннями R_f 0,09 (Pro – прокаїну г/хл), 0,17 (Tet – тетракаїну г/хл), 0,41 (Dib - дибукаїну), 0,50 (Mer – мепівакаїну г/хл), 0,62 (Lid – лідокаїну г/хл) і 0,73 (Rop – ропівакаїну г/хл), відповідно. Проявна система: система циклогексан-триетиламін (7:3).

Із викладеного вище, можна зробити висновок, що метод ТШХ – є швидким, економічним, специфічним та чутливим. Дозволяє визначати і розділяти анестетики при сумісній присутності. Метод ТШХ має величезний потенціал, щоб стати зручним і ефективним підходом для тестування анестетиків в різних складних системах під час судового та фармацевтичного аналізів.

Висновки до розділу II

1. Основні методи ідентифікації ропівакаїну гідрохлориду в субстанції, які описані в провідних фармакопеях Світу, включають абсорбційну спектрофотометрію в інфрачервоній області, вимірювання

питомого оптичного обертання, реакцію на хлориди, визначення енантіомерної чистоти капілярним електрофорезом та титриметричний метод кількісного визначення. Ці методи забезпечують контроль якості речовини в субстанції, а також визначення чистоти енантіомерів, що є ключовим для фармакологічної ефективності та безпеки препарату при проведенні вхідного контролю сировини, але обмежує використання наведених методів при аналізі готових лікарських засобів ропівакаїну гідрохлориду.

2. Метод рідинної хроматографії з мас-спектрометрією зарекомендував себе як ефективний спосіб визначення ропівакаїну та його метаболітів у біологічних рідинах і тканинах, що має важливе значення для терапевтичного моніторингу, фармакокінетичних досліджень і судово-медичних експертиз. Завдяки високій чутливості та точності РХ-МС/МС дозволяє проводити кількісний і якісний аналіз навіть при низьких концентраціях препарату, що є важливим для забезпечення безпечних рівнів концентрації в плазмі пацієнтів і визначення токсичних рівнів.

3. Також одним з описаних в літературі методів визначення ропівакаїну гідрохлориду є метод тонкошарової хроматографії, який є простим, швидким і економічно вигідним підходом для розділення та ідентифікації ропівакаїну в моно- та багатокомпонентних препаратах, що особливо важливо для контролю якості в косметичних та медичних продуктах. Завдяки своїй здатності розділяти компоненти у складних матрицях, метод тонкошарової хроматографії може широко застосовуватися у фармацевтичних і судових лабораторіях, зокрема в умовах обмежених ресурсів. Проте метод може бути використаний для ідентифікації і визначення чистоти, проте не підходить для завдань кількісної оцінки активного інгредієнту в фармацевтичних продуктах.

РОЗДІЛ III

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ РОПІВАКАЇНУ В РОЗЧИНІ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

3.1 Об'єкт дослідження

В якості об'єкта дослідження вибрано лікарський засіб «Ропілонг» (серія HG74/1-1), в формі розчину для ін'єкцій, виробництва ТОВ «Юрія-Фарм» (Україна) (рис. 3.1).



Рисунок 3.1. Об'єкт дослідження лікарський засіб «Ропілонг» (серія HG74/1-1), виробництва ТОВ «Юрія-Фарм»

Склад:

діюча речовина: ропівакаїн;

1 мл розчину містить ропівакаїну гідрохлориду моногідрату 7,93 мг, що еквівалентно 7,5 мг ропівакаїну гідрохлориду;

допоміжні речовини: натрію хлорид, кислота хлористоводнева концентрована, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

3.2 Матеріали та методи

Розробку методики спектрофотометричного визначення ропівакаїну гідрохлориду проводили на спектрофотометрі SHIMADZU-2600, призначений для вимірювань в ультрафіолетовій і видимій ділянках спектра, відповідаючий за параметрами вимогам ДФУ, що висуваються для спектрофотометрів для проведення кількісного аналізу. Спектрофотометр оснащений програмним забезпеченням UV-Probe 2.33.

Наважку СЗ ропівакаїну гідрохлориду моногідрату (субстанції ропівакаїну гідрохлориду моногідрату чистотою 99,9%) зважували на аналітичних вагах цифрових фірми Shimadzu.

Для проведення розведення використовували посуд класу А: мірні колби (10,0 мл, 25,0 мл, 50,0 мл, 200,0 мл) та градуйовані піпетки (0,5 мл, 1,0 мл, 5,0 мл).

Як середовище розчинення використовували воду Р.

Методика спектрофотометричного визначення ропівакаїну гідрохлориду:

Випробовуваний розчин. 1,0 мл лікарського засобу (еквівалентного вмісту ропівакаїну гідрохлориду 7,5 мг) доводять водою Р до об'єму 20,0 мл.

Розчин порівняння: Наважку СЗ ропівакаїну гідрохлориду моногідрату, еквівалентну 75 мг ропівакаїну гідрохлориду розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 200,0 мл.

Компенсаційний розчин. Вода Р.

Оптичну густину випробовуваного розчину та розчину порівняння вимірюють за довжини хвилі 263 нм відносно компенсаційного розчину.

При застосуванні методу стандарту, розраховують вміст $C_{17}H_{26}N_2O \cdot HCl$ в 1 мл лікарського засобу, в міліграмах, за формулою:

$$X, \text{мг/мл} = \frac{A_1 \cdot m_{\text{сз}} \cdot P \cdot 20}{A_0 \cdot 100 \cdot 1 \cdot 200} = \frac{A_1 \cdot m_{\text{сз}} \cdot P}{A_0 \cdot 1000}$$

де:

A , — оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 — оптична густина розчину порівняння;

m — маса наважки СЗ ропівакаїну гідрохлориду, у міліграмах;

P — вміст ропівакаїну гідрохлориду в СЗ ропівакаїну гідрохлорид моногідрат, у відсотках.

Для вивчення валідаційних характеристик, готували розчини ропівакаїну гідрохлориду від 0,300 мг/мл до 0,450 мг/мл, шляхом розведення 7,5 мг/мл розчину СЗ ропівакаїну гідрохлориду (наважку СЗ ропівакаїну гідрохлориду моногідрату, еквівалентну 75 мг ропівакаїну гідрохлориду розчиняють у воді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10,0 мл.) водою P .

3.3 Розробка спектрофотометричної методики визначення ропівакаїну гідрохлориду

Підбір розчинника для розробки методики кількісного визначення ропівакаїну гідрохлориду за власним світлопоглинанням здійснювали, керуючись даними про розчинність препарату, а також враховуючи доступність і нетоксичність розчинника. Відповідно до даних спеціалізованої літератури та форм випуску фармацевтичних препаратів ропівакаїну гідрохлориду, активний фармацевтичний інгредієнт є легко розчинним у воді. Тому, як найдоступніший і нетоксичний розчинник для розробки цієї методики було обрано воду P .

3.3.1 Визначення аналітичної довжини хвилі

На першому етапі були вивчені абсорбційні характеристики розчинів ропівакаїну гідрохлориду в концентрації від 0,075 мг/мл до 0,75 мг/мл.

Також паралельно проведено визначення впливу допоміжних речовин лікарського засобу «Ропілонг» (бланк) на характер спектру.

Як видно з рисунку 3.2, не залежно від концентрації визначуваної сполуки, за довжини хвилі 263 нм у всіх зразках наявний максимум абсорбції. В даних умовах інші компоненти лікарського засобу не будуть вносити вклад у оптичну густину при проведенні аналізу фармацевтичного препарату.

Тому для подальших досліджень довжина хвилі 263 нм обрана аналітичною.

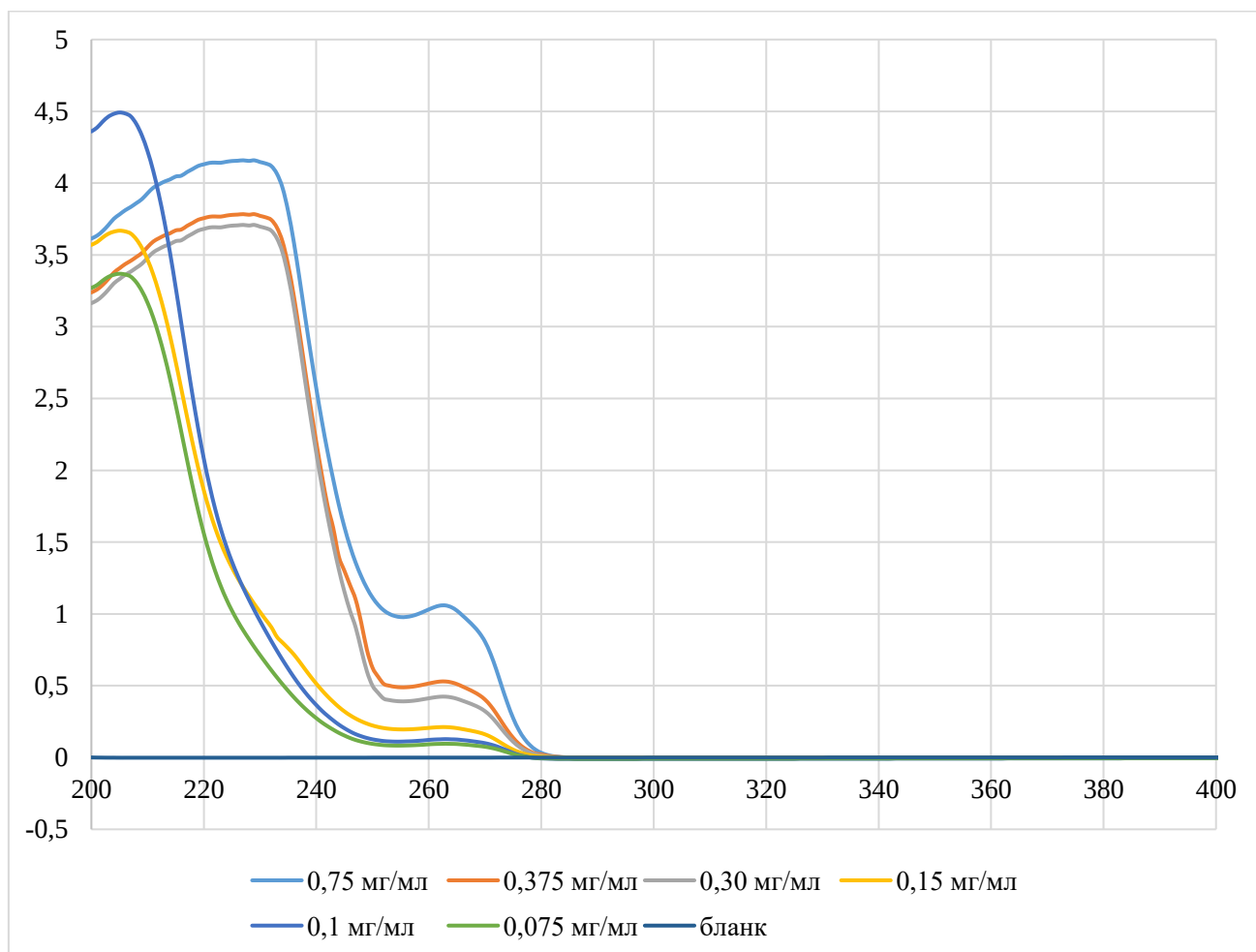


Рисунок 3.2 Вивчення спектральних характеристик розчинів ропівакаїну гідрохлориду в концентрації від 0,075 мг/мл до 0,75 мг/мл.

Більш оптимальною концентрацією ропівакаїну гідрохлориду для спектрофотометричного визначення обрано 0,375 мг/мл, оптична густина якого спостерігається на рівні 0,53, що відповідає вимогам ДФУ.

3.3.2 Перевірка відтворюваності оптичної густини

Згідно вимог ДФУ, статті 2.2.25 «Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях» одним з критерієм придатності методики є перевірка відтворюваності оптичної густини в максимумі світлопоглинання [36]. Для цього у вимірювальну кювету наливають випробовуваний розчин і визначають його оптичну густина проти компенсаційного розчину. Потім кювету виймають, видаляють її вміст, знову наливають випробовуваний розчин і знову визначають оптичну густина. Операцію повторюють, одержуючи не менше тридцяти значень оптичної густини для випробовуваного розчину.

Розраховують відносне стандартне відхилення оптичної густини з рандомізацією положення кювет (S_{Ar} , %), яке не має перевищувати 0.25 %.

Таблиця 3.1

Перевірка відтворюваності оптичної густини 0,375 мг/мл водного розчину
ропівакаїну гідрохлориду при 263 нм

№ з/п	Оптична густина	№ з/п	Оптична густина	№ з/п	Оптична густина
1	0,529	11	0,535	21	0,535
2	0,530	12	0,524	22	0,532
3	0,531	13	0,526	23	0,530
4	0,535	14	0,530	24	0,528
5	0,532	15	0,528	25	0,530
6	0,530	16	0,529	26	0,528
7	0,528	17	0,527	27	0,529
8	0,527	18	0,528	28	0,527
9	0,528	19	0,524	29	0,528
10	0,530	20	0,532	30	0,530
Відносне стандартне відхилення, %					0,276

Результати визначення оптичної густини 0,375 мг/мл водного розчину ропівакаїну гідрохлориду при 263 нм (таблиця 3.1) свідчать про відтворюваність оптичної густини.

3.3.3 Валідація аналітичної методики

Вивчення валідаційних характеристик рекомендується проводити не менше як з 9 визначень, при цьому досліджувані концентрації мають охоплювати діапазон методики. Оскільки вивчення збіжності і правильності оцінюється з відношення «знайдено/введено» (у відсотках) і проводиться з даних, одержаних при вивченні лінійності, найбільш оптимальною є схема, коли аналізують 9 модельних розчинів, концентрації яких рівномірно розподілені в досліджуваному діапазоні методики.

Для можливості рекомендації методики для проведення кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнту, вивчення валідаційних характеристик проводять в діапазоні запропонованої концентрації згідно методики від 80 до 120 %, досліджувані концентрації становлять 80% (0,300 мг/мл), 85% (0,319 мг/мл), 90% (0,338 мг/мл), 95% (0,356 мг/мл), 100% (0,375 мг/мл), 105 % (0,394 мг/мл), 110 % (0,413 мг/мл), 115 % (0,431 мг/мл) і 120 % (0,450 мг/мл) (крок 5 % від номінальної концентрації (0,375 мг/мл).

3.3.3.1 Лінійність

Лінійність запропонованої спектрофотометричної методики визначення ропівакаїну гідрохлориду визначалась у межах концентрацій від 0,300 мг/мл до 0,450 мг / мл. Шляхом розведення стандартного 7,5 мг/мл розчину ропівакаїну гідрохлориду в воді Р отримували розчини з відомою концентрацією: 0,80 мл; 0,85 мл; 0,90 мл; 0,95 мл; 1,00 мл; 1,05 мл, 1,10 мл; 1,15 мл; 1,20 мл стандартного розчину вміщували в колби ємністю 20,00 мл, доводили до позначки тим же розчинником і проводили визначення за наведеною загальною методикою.

Отримані спектри поглинання випробовуваних розчинів ропівакаїну гідрохлориду наведено на рисунку 3.3.

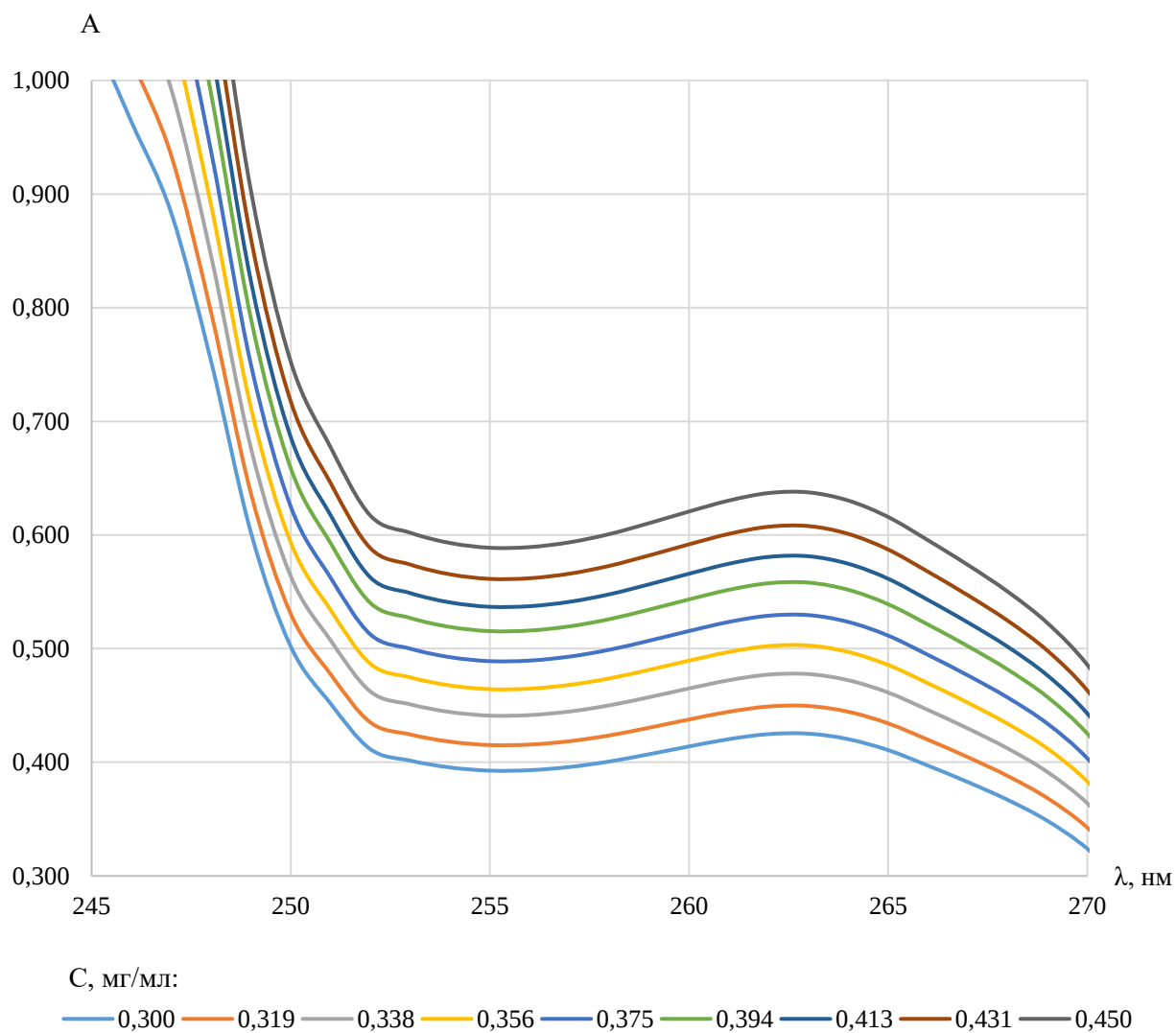


Рисунок 3.3 Спектри стандартного водного розчину ропівакаїну гідрохлориду в межах концентрації 0,300 мг/мл – 0,450 мг/мл

На основі отриманих даних будували графік залежності абсорбції від концентрації досліджуваної речовини (рисунок 3.4).

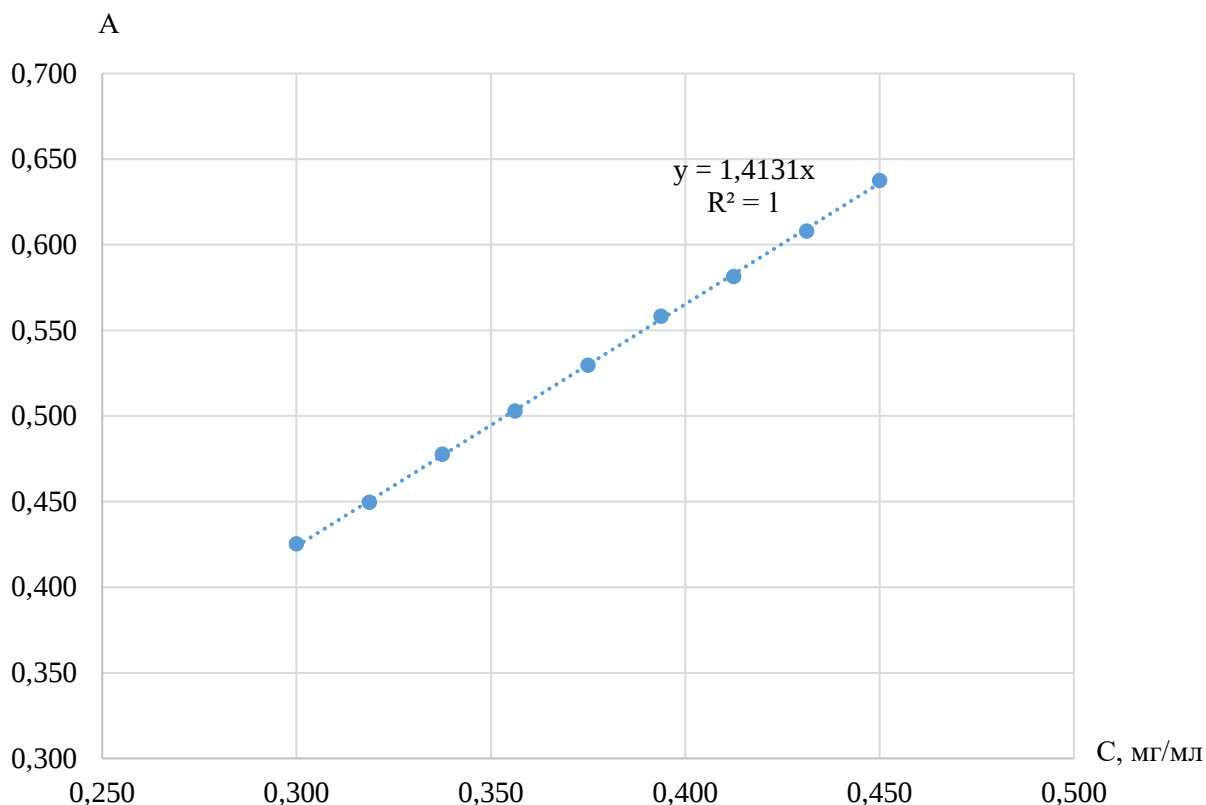


Рисунок 3.4 Графік залежності абсорбції від концентрації розчинів ропівакаїну гідрохлориду (0,300 мг/мл – 0,450 мг/мл) в водному середовищі

Отримані результати вивчення лінійності, свідчать, що виконуються усі вимоги ДФУ щодо параметрів лінійної залежності, і лінійність методики підтверджується в обраному діапазоні концентрацій (80% – 120%).

3.3.3.2 Робасність

Для перевірки робасності методики кількісного визначення вивчали стабільність розчинів у часі.

Була вивчена стабільність розчину 0,0375 мг/мл ропівакаїну гідрохлориду в середовищі води Р в режимі Kinetics з вимірюванням оптичної густини при довжині хвилі 263 нм кожні 5 хв впродовж 60 хв (рис. 3.5).

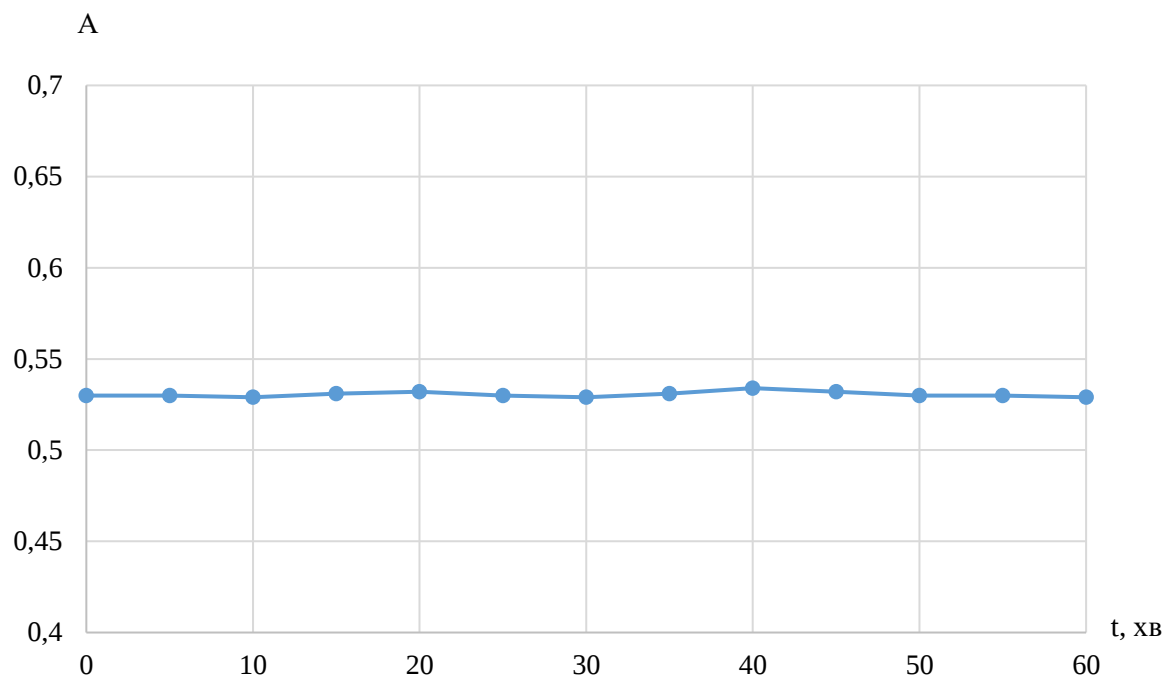


Рисунок 3.5. Зміна оптичної густини 0,0375 мг/мл водного розчину ропівакаїну гідрохлориду за довжини хвилі 263 нм

Отримані результати доводять, що розчин ропівакаїну гідрохлориду в водному середовищі стабільний впродовж однієї години.

3.3.3.3 Прецизійність та правильність

Прецизійність методики визначали на рівні збіжності. Проводили дев'ять паралельних визначень (три аліквоти досліджуваного фармацевтичного препарату, три паралельні визначення).

Абсорбцію розчину порівняння вимірювали паралельно.

Таблиця 3.2

Результати кількісного визначення ропівакаїну гідрохлориду в лікарському засобі «Ропілонг» (серія HG74/1-1)

Об'єм проби, мл	Оптична густина розчину досліджуваного зразка	Маса наважки СЗ ропівакаїну гідрохлориду, мг	Оптична густина розчину порівняння	Вміст ропівакаїну гідрохлориду в лікарському засобі, мг
1,00	0,530	75,24	0,532	7,488
	0,528			7,460
	0,530			7,488
	0,531			7,502
	0,532			7,516
	0,528			7,460
	0,531			7,502
	0,532			7,516
	0,530			7,488

Таблиця 3.3

Метрологічні характеристики середнього результату спектрофотометричного методу кількісного визначення ропівакаїну гідрохлориду в лікарському засобі «Ропілонг»

X	$\bar{X}$	ν	$X - \bar{X}$	S^2	S	S_x	ΔX	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\varepsilon}$	ε
7,49	7,49	8	-0,0031	0,0004	0,0209	0,0070	0,0130	0,0043	0,06	0,17
7,46			-0,0314							
7,49			-0,0031							
7,50			0,0110							
7,52			0,0251							
7,46			-0,0314							
7,50			0,0110							
7,52			0,0251							
7,49			-0,0031							

Запропонована методика є точною на рівні збіжності, оскільки однобічний довірчий інтервал ΔX не перевищував максимально допустиму невизначеність аналізу (ΔA_s %).

Згідно з вимогами ДФУ, результати визначень є правильними, якщо вони не обтяжені значущою систематичною похибкою, тобто справжнє значення величини, що визначається, потрапляє у встановлений довірчий інтервал. Отримані результати свідчать, що запропонована методика кількісного визначення ропівакаїну гідрохлориду в лікарському засобі «Ропілонг» є правильною [36].

3.4 Розрахунок екологічності запропонованої методики

Одним із пріоритетних завдань сучасної фармацевтичної галузі під час розробки методики аналізу є визначення впливу на навколишнє середовище. Для цього було за мету врахування основних вимог «зеленої хімії». Ключовими проблемами, які постали під час аналізу, були: нетоксичність реактивів, які застосовувались під час дослідження, а також безпека. Екологічність розробленої спектрофотометричної методики було оцінено згідно з піктограмою «зеленості» методу AGREE, результати якої зображені на рисунку 3.6.



Рисунок 3.6. Шкала AGREE для розробленої спектрофотометричної методики визначення ропівакаїну гідрохлориду

Як видно з рисунка 3.6, за екологічністю метод відноситься до екологічної категорії.

Таким чином, обраний метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовому діапазоні для визначення ропівакаїну гідрохлориду в фармацевтичному препараті «Ропілонг» в формі для ін'єкцій є екологічно чистим і відповідає екологічним стандартам ISO.

Висновки до розділу III

1. Розроблена методика спектрофотометричного визначення ропівакаїну гідрохлориду може бути застосована для аналізу активного фармацевтичного інгредієнту як в монопрепаратах в формі розчину для ін'єкцій, так і в субстанціях.

2. Для представленої аналітичної методики обрано аналітичну довжину хвилі (263 нм), шляхом перевірки відтворюваності методики. Також підібрано оптимальну концентрацію випробовуваного розчину

3. Наведена спектрофотометрична методика кількісного визначення ропівакаїну гідрохлориду в субстанції та лікарському засобі у формі розчину для ін'єкцій валідована відповідно до основних параметрів, а саме: специфічність, лінійність, робастність, правильність і прецизійність.

4. Розроблена аналітична методика визначення ропівакаїну гідрохлориду в лікарському засобі у формі розчину для ін'єкцій продемонструвала відмінний результат згідно з принципами «зеленої хімії», що було підтверджено застосувавши метод AGREE.

5. Результати дослідження демонструють, що запропонована спектрофотометрична методика визначення ропівакаїну гідрохлориду є експресною, простою у виконанні, доступною в економічному аспекті, екологічною та придатною для аналізу активного компонента в лікарських засобах і субстанції.

ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз сучасних наукових літературних джерел та монографій провідних Фармакопей Світу, що дозволило визначити основну мету, завдання та необхідність розробки доступної, експресної спектрофотометричної методики визначення ропівакаїну гідрохлориду в лікарських засобах в формі розчину для ін'єкцій.

2. Підібрано в якості середовища розчинення – воду, в середовищі якої максимум абсорбції ропівакаїну гідрохлориду спостерігається при 263 нм. В цих умовах спостерігається лінійна залежність абсорбції від концентрації в діапазоні від 0,075 мг/мл до 0,75 мг/мл ропівакаїну гідрохлориду, підібрано оптимальну концентрацію визначуваної речовини на рівні 0,375 мг/мл, що було підтверджено перевіркою відтворюваності методики.

3. Розроблена та валідована відповідно до вимог ДФУ спектрофотометрична методика кількісного визначення ропівакаїну гідрохлориду в субстанції та лікарському засобі у формі розчину для ін'єкцій з використанням води Р як розчинника при довжині хвилі 263 нм. Лінійність спостерігалась в діапазоні концентрацій від 0,300 мг/мл до 0,450 мг/мл, коефіцієнт кореляції становив 1,0 при вигляді рівняння лінійної регресії $y = 1,4131x$. Також перевірено специфічність, робасність, правильність і прецизійність запропонованої методики.

4. Дана методика оцінена згідно з принципами «зеленої хімії» за допомогою шкали AGREE - показник зеленості становить 0,91, що методика є надзвичайно зеленою, тобто екологічно безпечною для навколишнього середовища та персоналу лабораторій контролю якості

5. Запропонована спектрофотометрична методика визначення ропівакаїну гідрохлориду в субстанції та лікарському засобі у формі розчину для ін'єкцій є експресною, простою у виконанні, недороговартісною та «зеленою», що дозволяє її запропонувати для використання в рутинному аналізі об'єкту дослідження.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Naropin®. NDA 20-533/S-012. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/20533s012lbl.pdf
(Date of access: 12.10.2024)
2. New Drug Approvals. Yearly Archives: 2021. URL: <https://newdrugapprovals.org/2021/page/10/> (Date of access: 12.10.2024)
3. An efficient and practical synthesis of ropivacaine hydrochloride under ultrasound irradiation / L. I. Sai et al. *Lat. Am. J. Pharm.* 2013. Vol. 32 (8). 1258-1262.
4. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&query=%F0%EE%EF%B3%E2%E0%EA%E0%BF%ED> (дата звернення: 20.10.2024).
5. CN 113105386 B. <https://patentimages.storage.googleapis.com/3f/9a/4e/2f7de1637379cf/CN113105386B.pdf> (Date of access: 22.10.2024)
6. Ropivacaine hydrochloride. The United States Pharmacopeial Convention. 2021. URL: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/ropivacaine-hcl-pending-nitr-20200131.pdf (Date of access: 22.10.2024)
7. Product monograph «Ropivacaine hydrochloride injection». Teva Canada Limited. P. 30. URL: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00021151.PDF (Date of access: 22.10.2024)
8. Shankar S., Chakole V. Ropivacaine: A Review on the Pharmacological Features, Therapeutic Efficacy and Side-effects When used for Caudal Epidural Analgesia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2022. Vol. 16. № 8. P. UE01-UE04.
9. Kuthiala G., Chaudhary G. Ropivacaine: A review of its pharmacology and clinical use. *Indian J Anaesth*. 2011. Vol. 55(2). P. 104-110.

10. Pharmacodynamics, toxicology and toxicokinetics of ropivacaine oil delivery depot / Wd. Lu et al. *BMC Anesthesiol.* 2022. № 22. P. 113.
11. Лісний І. І., Закальська Х. А. Місце ропівакаїну у сучасній регіонарній анестезії. *Клінічна онкологія*. 2021. Т. 11, № 1 (41). С. 1-5.
12. Ropivacaine versus ropivacaine plus dexmedetomidine in serratus anterior plane block patients undergoing post-thoracotomy surgery: a randomized, double-blinded clinical trial / M. Rashidi et al. *BMC Anesthesiol.* 2024. Vol. 24(1). P. 391.
13. Interscalene brachial plexus anaesthesia and analgesia for open shoulder surgery: A randomised, double-blinded comparison between levobupivacaine and ropivacaine / A. Casati et al. *Anaesthesia Analgesia*. 2003. Vol. 96(1). P. 253-259.
14. Casati A., Putzu M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: Are they clinically different? *Best Pract Res ClinAnaesthesiol.* 2005. Vol. 19(2). P 247-268.
15. Metabolism of a New Local Anesthetic, Ropivacaine, by Human Hepatic Cytochrome P450 / O. Yutaka et al. *Anesthesiology*. 1995. Vol. 82. P. 214-220.
16. Ropivacaine pharmacokinetics in the arterial and venous pools after ultrasound-guided continuous thoracic paravertebral nerve block / P. Matsota et al. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2024. Vol. 40(2). P. 283-292.
17. Park W. Y., Thompson J. S., Lee K. K. Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: A randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Annals of Surgery*. 2001. Vol. 234(4). P. 560.
18. Дмитрієв Д. В., Лисак Є. В. Ропівакаїн як препарат вибору для проведення регіонарної анестезії: чому саме він? *Pain Medicine Journal*. 2021. Том 6, № 2. С. 4-8.
19. Kuthiala G., Chaudhary G. Ropivacaine. A review of its pharmacology and clinical use. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2011. Vol. 55(2). P. 104-110.

20. Simpson D., Curran M. P., Oldfield V., Keating G. M. Ropivacaine. *Drugs*. 2005. Vol. 65(18). P. 2675-2717.
21. The European Pharmacopoeia / 10th ed., European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe. Strasbourg, 2022. 1037 p.
22. Ropivacaine Hydrochloride Monohydrate. *The British Pharmacopoeia*. 2020. Vol. 2. P. 833-834.
23. The United States Pharmacopoeia. Rockville : The United States Pharmacopeial Convention, 2021. 2505 p.
24. Pharmacokinetics of ropivacaine in elderly patients receiving fascia iliaca compartment block / F. F. Zhang et al. *Exp. Ther. Med.* 2019. Vol. 4. P. 2648–2652.
25. Combined lumbar-plexus and sciatic-nerve blocks: an analysis of plasma ropivacaine concentrations / S. Vanterpool et al. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2006. Vol. 31. P. 417–421.
26. Local anesthetic plasma concentrations as a valuable tool to confirm the diagnosis of local anesthetic systemic toxicity? A report of 10 Years of experience / C. Riff et al. *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14. P. 708.
27. Validation according to European and American regulatory agencies guidelines of an LC-MS/MS method for the quantification of free and total ropivacaine in human plasma / E. Lamy et al. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020. Vol. 5. P. 701–708.
28. LC-MS/MS assisted biomonitoring of ropivacaine and 3-OH-ropivacaine after plane block anesthesia for cardiac device implantation / M. Butiulca et al. *Front. Mol. Biosci.* 2023. Vol. 10. P. 1243103.
29. FDA. Fish and Fishery Products Hazards and Controls Guidance Fourth Edition. 2021. URL: <https://www.fda.gov/media/80637/download> (Date of access: 02.11.2024).

30. NIFDC. Safety and Technical Standards for Cosmetics 2022 (Draft), National Institutes for Food and Drug Control. URL: <https://cosmetic.chemlinked.com/database/view/1374> (Date of access: 02.11.2024).
31. GB/T 40895-2021, 2022-06-01. CNS. Determination of prohibited tetracaine and its salts in cosmetics—Ion chromatography / Chinese National Standards:. URL: <https://std.samr.gov.cn/gb/gbQuery> (Date of access: 07.11.2024).
32. Sensitive liquid chromatography / tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of nine local anesthetic drugs / K. Tonooka et al. *Forensic Sci. Int.* 2016. Vol. 265. P. 182-185.
33. Determination of 10 kinds of caine-type prohibited ingredients in cosmetics by ultra-performance liquid chromatography-differential mobility spectrometry-mass spectrometry / X. Lian et al. *Chinese J. Anal. Chem.* 2019. № 47. P. 756-764.
34. Serum metal ion-induced cross-linking of photoelectrochemical peptides and circulating proteins for evaluating cardiac ischemia / P. Hao et al. *Reperfusion ACS Sens.* 2022. № 7. P. 775-783.
35. In situ enrichment and determination of 6 kinds of caine-type anesthetics in cosmetics and rat serum by thin layer chromatography-Raman spectroscopy / Z. Chao-Yang et al. *Arabian Journal of Chemistry*. 2023. Vol. 16, № 10. P. 105121.
36. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

ДОДАТКИ



Міжнародна internet-конференція
«MODERN CHEMISTRY OF MEDICINES»,
до 85-річчя з дня народження професора Петра Овксентійовича Безуглого

Спектрофотометрична методика визначення ропівакаїну в лікарському засобі в формі розчину для ін'єкцій

Саміра Захарія^{1*}, Олена Бевз², Наталія Кобзар¹

¹Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

²ТОВ «БЕРКАНА+», Харків, Україна

*samira.perfectlash@gmail.com

Вступ. Ропівакаїн (2S)-N-(2,6-диметилфеніл)-1-пропілпіперидин-2-карбоксамід є сучасним місцевим анестетиком тривалої дії, структурно спорідненим до бупівакаїну. На відміну від бупівакаїну, який застосовується в медичній практиці у вигляді рацемату, ропівакаїн є S(-)енантіомером і розроблений з метою зниження потенційної токсичності та покращення відносних профілів сенсорних і моторних блоків. Ропівакаїн належить до групи піпексолоксилідів, і має пропілову групу на атомі нітрогену піперидину чим відрізняється від бупівакаїну, який містить бутильний радикал. Хімічні та фармакологічні властивості препарату роблять його високо біодоступним та менш токсичним, порівняно з іншими анестетиками. Попри всі переваги та доволі широкий асортимент засобів, на сьогоднішній день монографії на готовий лікарський засіб ропівакаїну в розчині для ін'єкцій в провідних фармакопеех світу відсутні, що робить добір оптимального методу кількісного визначення актуальним завданням.

Матеріали та методи. Запропоновано методику абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці, яку було перевірено з використанням субстанції ропівакаїну гідрохлориду (99,8%), з якої було приготовано водні розчини в діапазоні концентрацій 0,1 мг/мл – 2,0 мг/мл. Апробацію методики було проведено на лікарському засобі «Ропілонг» у формі розчину для ін'єкцій в концентрації 7.5 мг/мл, виробництва ТОВ «Юрія-фарм». Отримані результати піддавалися статистичній обробці. Екологічність методики розраховували з використанням метричної системи Analytical GREENness.

Результати та обговорення. Для ідентифікації та кількісного визначення ропівакаїну гідрохлориду розглянуто можливість застосування методики абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці. Для цього вивчали характер спектру водного розчину ропівакаїну гідрохлориду в діапазоні довжин хвиль від 220 нм до 400 нм. Спектр характеризувався наявністю максимуму світлопоглинання при довжині хвилі 263 нм. Лінійність методики була встановлена шляхом введення дев'яти концентрацій ропівакаїну гідрохлориду в діапазоні концентрацій 0,1 мг/мл – 2,0 мг/мл. Коефіцієнт кореляції лінійності становить 0,9826. Аналіз ропівакаїну гідрохлориду запропонованим методом продемонстрував, що відповідно до керівних принципів Міжнародної ради з гармонізації технічних вимог до лікарських засобів для людини (ICH), методика є чутливою, так як розраховане відносне стандартне відхилення становить менше 2%. Також на сьогодні до аналітичних методик висувається вимога до екологічності. Розрахунок екологічності свідчать, що методика є надзвичайно зеленою зі значенням 0,91. Апробація методики на трьох серіях лікарського засобу «Ропілонг» підтвердила чутливість та специфічність, на спектрі випробовуваного розчину зразку спостерігається максимум при 263 нм, а отримані результати кількісного визначення збігаються з зазначеними виробником.

Висновки. Запропонована методика абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці визначення ропівакаїну гідрохлориду є досить швидкою, специфічною, ефективною та екологічною, відповідає вимогам міжнародних стандартів та може бути використана в рутинному аналізі для проведення ідентифікації та кількісного визначення визначуваної речовини в розчині для ін'єкцій.

**РОЗРОБКА МЕТОДИКИ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОГО
ВИЗНАЧЕННЯ РОПІВАКАЙНУ ГІДРОХЛОРИДУ В ЛІКАРСЬКОМУ
ЗАСОБІ В ФОРМІ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН'ЕКЦІЙ**

Захарія С. М.¹, Бевз О. В.², Кобзар Н. П.¹

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

²ТОВ «БЕРКАНА+», м. Харків, Україна
samira.perfectlash@gmail.com

Вступ. Біль є суб'єктивним відчуттям та психоемоційним переживанням, що виникає як реакція організму на дію шкідливих, руйнівних подразнень. На сьогодні на фармацевтичному ринку представлений місцевий анестетик амідного типу – ропівакаїн, який випускається в дозуванні 2 мг/мл в формі розчину для інфузій та 7,5 мг/мл та 10,0 мг/мл – для ін'єкцій, що забезпечує ефективне знеболення із зниженою токсичністю для центральної нервової та серцево-судинної систем у порівнянні з іншими анестетиками. Попри широке використання ропівакаїну в медичній практиці, в провідних фармакопеях Світу відсутня монографія на лікарський засіб ропівакаїну гідрохлориду в розчинах для ін'єкцій / інфузій. Тому, актуальним завданням є розробка методики контролю якості активного фармацевтичного інгредієнту в складі лікарських засобів.

Мета. Запропонувати умови визначення ропівакаїну гідрохлориду в лікарському засобі в формі для ін'єкцій, апробувати методику та вивчити валідаційні характеристики.

Методи. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій ділянці, валідація методики відповідно до вимог ДФУ, вивчення екологічності методики за шкалою AGREE.

Результати дослідження. Для проведення визначення ропівакаїну гідрохлориду методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці було вивчено характер спектру водного розчину ропівакаїну гідрохлориду в діапазоні концентрацій від 0,075 мг/мл до 0,75 мг/мл, який характеризувався наявністю максимуму світлопоглинання за довжини хвилі 263 нм, що було обрано за аналітичну довжину хвилі. Оптимальною концентрацією випробовуваної речовини для спектрофотометричного визначення визначено 0,375 мг/мл, що забезпечує максимальну відтворюваність показників. Вивчені валідаційні характеристики свідчать про лінійність методики в діапазоні концентрацій від 0,300 мг/мл до 0,450 мг/мл, коефіцієнт кореляції становить 1,0 при вигляді рівняння лінійної регресії $y=1,4131x$. Також перевірено специфічність, робастність, правильність і прецизійність запропонованої методики. Дана методика оцінена згідно з принципами «зеленої хімії» за допомогою шкали AGREE – показник зеленості становить 0,91, що свідчить, що методика є надзвичайно зеленою, тобто екологічно безпечною для навколишнього середовища та персоналу лабораторій контролю якості.

Висновки. Результати дослідження демонструють, що запропонована спектрофотометрична методика визначення ропівакаїну гідрохлориду в лікарському засобі в формі розчину для ін'єкцій є експресною, простою у виконанні, доступною в економічному аспекті, екологічною та придатною для рутинного аналізу активного компоненту в лікарських засобах і субстанції.



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ГРАМОТА ЗА УЧАСТЬ

нагороджується

**Саміра
Захарія**

секційне засідання
Кафедра фармацевтичної хімії

V Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE



10-11 грудня 2024 р.,
м.Харків, Україна



В.о. ректора НФаУ,
д. фарм. н., проф.

Алла КОТВИЦЬКА