

ბარამიძე ქ., კუნჭულია ლ., ტეფნაძე ლ., ჩიკვილაძე თ., გაბრიჭიძე ს.

დიზოლის ტაბლეტების რაოდენობრივი განსაზღვრის სპექტროფოტომეტრული მეთოდის ვალიდაცია

“გლობალტესტი-ს” საგამოცდო ლაბორატორია; თსსუ, ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური ქიმიის დეპარტამენტი

ორნიდაზოლი და მისი წამლის ფორმები აშშ-ს, ბრიტანეთის და ევროპის ფარმაცევტებში შეტანილი არ არის, არის მხოლოდ ინდოეთის ფარმაცევტებში, სადაც რაოდენობრივი ანალიზისთვის მოწოდებულია უწყლო არეში ტიტრის მეთოდი; ჩვენს ხელთ არსებულ ლიტერატურაში წამლის ფორმებში ორნიდაზოლის განსაზღვრა ხდება ძირითადად მაღალი წნევის სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით.

“დიზოლი” ტაბლეტების მწარმოებლის (შ.პ.ს. “ფარმიმპექსი”) მიერ კი, ტაბლეტებში ორნიდაზოლის რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის, შემოთავაზებულია სპექტროფოტომეტრული მეთოდი.

ამდენად, აქტუალურად ჩაითვალა იმის დადასტურება, რომ ორნიდაზოლის რაოდენობრივი განსაზღვრის შემოთავაზებული სპექტროფოტომეტრული მეთოდი ზუსტია, სწრაფი, სპეციფიკური, აღწარმოებადი და ხარჯეფექტური; შესაბამისად, მისი დანერგვის შემთხვევაში, მეთოდის გამოყენება შესაძლებელი იქნება ორნიდაზოლის შემცველი ანალოგების სხვადასხვა დოზიანი ტაბლეტების პრაქტიკული ან სამეცნიერო კვლევის მიზნით.

წინამდებარე ნაშრომის მიზანი: ორნიდაზოლის შემცველი სამკურნალო პრეპარატის, “დიზოლი-ს” 500 მგ-იანი ტაბლეტების რაოდენობრივი განსაზღვრის სპექტროფოტომეტრული მეთოდის ვალიდაცია.

კვლევის მასალა და მეთოდები:

კვლევის მასალას წარმოადგენდა “დიზოლი-ს” 500 მგ-იანი ტაბლეტები.

კვლევა განხორციელდა სპექტროფოტომეტრული მეთოდით, 277 ±2 ნმ-ზე, ხარისხის საერთაშორისო სტანდარტების (ISO 17025, ICHQ 2 A) მოთხოვნების შესაბამისად, ვალიდაციის შემდეგი მახასიათებლების მიხედვით: სპეციფიკურობა, სიზუსტე, სისწორე და სწორხაზოვნება.

კვლევას ვაწარმოებდით ხელსაწყოზე «Cary 60», «Agilent», რომლის ტექნიკური და საექსპლოატაციო მახასიათებლები მთლიანად შეესაბამება აშშ, ბრიტანეთის და ევროპის ფარმაცევტების მოთხოვნებს და დამოწმებულია სსიპ “სტანდარტების, ტექნიკური რეგლამენტებისა და მეტროლოგიის ეროვნული სააგენტოს” მიერ.

ექსპერიმენტული ნაწილი:

რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდიკა:

საკვლევი ნიმუშის ხსნარის მომზადება: დაფხვნილი ტაბლეტების 260 მგ (ზუსტი წონა) ათავსებენ

100 მლ-იან გამზომ კოლბში, ხსნიან 10 მლ 0,1 მოლ ქლორწყალბადმჟავას ხსნარში, კოლბის მოცულობას იმავე გამხსნელით შეავსებენ ჭედემდე, შეურევენ და ფილტრავენ.

ფილტრატის 1 მლ ათავსებენ 100 მლ-იან გამზომ კოლბში, მოცულობას ჭედემდე შეავსებენ 0,1 მოლ ქლორწყალბადმჟავას ხსნარით და შეურევენ.

ორნიდაზოლის სტანდარტული ნიმუშის ხსნარის მომზადება: ორნიდაზოლის სტანდარტული ნიმუშის 20 მგ (ზუსტი წონა) ათავსებენ 100 მლ-იან გამზომ კოლბში, უმატებენ 30 მლ 0,1 მოლ ქლორწყალბადმჟავას ხსნარს და ანჯღრევენ გახსნამდე. შემდეგ კოლბის მოცულობას შეავსებენ ჭდემდე იმავე გამხსნელით და შეურევენ. მიღებული ხსნარის 10 მლ ათავსებენ 100 მლ-იან გამზომ კოლბში, მოცულობას ჭდემდე შეავსებენ 0,1 მოლ ქლორწყალბადმჟავას ხსნარით და შეურევენ. ხსნარს იყენებენ ახლადმომზადებულს.

საკვლევი და სტანდარტული ნიმუშების ხსნარების ოპტიკურ სიმკვრივეებს საზღვრავენ 277 ნმ სიგრძის ტალღაზე, 10 მმ ფენის სისქის კიუვეტში.

შესადარებლად იყენებენ 0,1 მოლ ქლორწყალბადმჟავას ხსნარს. ერთ ტაბლეტში ორნიდაზოლის შემცველობას (X) მილიგრამებში გამოითვლიან ფორმულით:

$$X = \frac{D_1 \times m_0 \times B \times 100 \times 100 \times 10}{D_0 \times m_1 \times 100 \times 100} = \frac{D_1 \times m_0 \times B \times 10}{D_0 \times m_1}$$

სადაც:

D_1 – საკვლევი ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივეა;

D_0 - ორნიდაზოლის სტანდარტული ნიმუშის ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე;

m_0 - ორნიდაზოლის სტანდარტული ნიმუშის წონაკი, მგ;

m_1 - ტაბლეტის წონაკი, მგ;

B - ტაბლეტის საშუალო მასა, მგ.

კრიტერიუმი: ტაბლეტში ორნიდაზოლის ($C_7H_{10}ClN_3O_3$) შემცველობა უნდა იყოს 450 – 550 მგ ტაბლეტის საშუალო მასაზე გადაანგარიშებით.

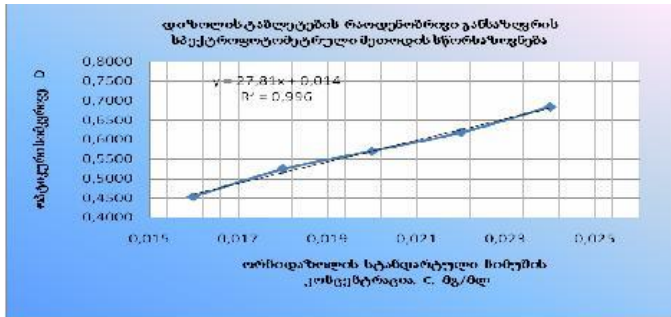
სპეციფიკურობის განსასაზღვრავად, პარალელურად ჩავატარეთ რამდენიმე განსაზღვრა შემდეგ ნიმუშებზე: - სინჯი ა - მხოლოდ დამხმარე ნივთიერება; სინჯი ბ- აქტიური და დამხმარე ნივთიერების ნარევი.

ერთი სამუშაო დღის განმავლობაში მიღებული შედეგების სპეციფიკურობის ვარიაციის კოეფიციენტი შეადგენს 0,15 და 0,19, ერთი სამუშაო კვირის განმავლობაში კი – 0,20 და 0,19, რაც მიუთითებს ანალიზური მეთოდებისადმი წაყენებული კრიტერიუმების მიმართ მეთოდის სპეციფიკურობის შესაბამისობაზე ($CV \leq 2\%$).

სიზუსტის განსაზღვრისას მიღებული შედეგების მნიშვნელობები ახლოს იყო ერთმანეთთან; 6 პარალელური განსაზღვრის ვარიაციის კოეფიციენტი იყო 0,16 და 0,03, <2%, რაც მიუთითებს ანალიზური მეთოდების მიმართ წაყენებული მოთხოვნებისადმი შერჩეული მეთოდის შესაბამისობაზე.

სისწორის განსაზღვრისათვის გამოვიყენეთ ჭეშმარიტ რაოდენობასთან მიმართებაში აქტიური ნივთიერების 80%, 100% და 120%-იანი და დამხმარე ნივთიერებების ცნობილი რაოდენობის ნარევი თითო ტაბლეტისათვის. სისწორე (მეთოდის სისტემატური ცდომილება) იყო 0,53% (კრიტერიუმი $\leq 2\%$).

სწორხაზოვნება განვსაზღვრეთ რეკომენდებულ ინტერვალში (80-120%), აქტიური ნივთიერების 5 კონცენტრაციისათვის.



სურ. №4. ორნიდაზოლის რაოდენობრივი განსაზღვრის სპექტროფოტომეტრული მეთოდის სწორხაზოვნების გრაფიკი

კორელაციის კოეფიციენტი იყო 0,996, დახრის კუთხის ტანგენსი - 17,81 და აბსცისათა ღერძის გადაკვეთის წერტილი - 0,014. მეთოდიკა ორნიდაზოლისათვის სწორხაზოვანი იყო 0,016 – 0,024 მგ/მლ დიაპაზონში.

ამდენად, მიღებული შედეგები და გრაფიკები მიუთითებს დიზოლის ტაბლეტებში ორნიდაზოლის რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის შერჩეული მეთოდის სწორხაზოვნებაზე.

კვლევის შედეგები:

◆ შემუშავებულ იქნა მგრძნობიარე, აღწარმოებადი, ზუსტი და ეფექტური ულტრაიისფერი სპექტროფოტომეტრული მეთოდი ტაბლეტებში ორნიდაზოლის რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის;

◆ დადგენილ იქნა, რომ ორნიდაზოლისათვის სპეციფიკურია 277±2 ნმ სიგრძის ტალღა;

◆ დადგინდა, რომ დამხმარე ნივთიერებების ნარევის ოპტიკური სიდიდის მნიშვნელობა 277±2 ნმ სიგრძის ტალღაზე არის ნულთან ახლოს;

◆ ერთი სამუშაო დღის განმავლობაში მიღებული შედეგების სპეციფიკურობის ვარიაციის კოეფიციენტი შეადგენდა 0,15 და 0,19, ერთი სამუშაო კვირის განმავლობაში კი - 0,20 და 0,19, რაც მიუთითებს ანალიზური მეთოდებისადმი წაყენებული კრიტერიუმების მიმართ მეთოდის სპეციფიკურობის შესაბამისობაზე (CV≤2%);

◆ სიზუსტის განსაზღვრისას მიღებული შედეგების მნიშვნელობები ახლოს იყო ერთმანეთთან; 6 პარალელური განსაზღვრის ვარიაციის კოეფიციენტი იყო 0,16 და 0,03, <2%, რაც მიუთითებს ანალიზური მეთოდების მიმართ წაყენებული მოთხოვნებისადმი შერჩეული მეთოდის შესაბამისობაზე;

◆ მეთოდიკის სისწორე არის 0,53%, სისტემატიური ცდომილება (მეთოდის სისწორე) ნაკლებია 2%-ზე, რაც მიუთითებს ანალიზური მეთოდების მიმართ წაყენებული მოთხოვნებისადმი შერჩეული მეთოდის სისწორის შესაბამისობაზე;

◆ განსაზღვრებში კორელაციის კოეფიციენტი იყო 0,995-ზე მეტი და შეადგენდა 0,996; დახრის კუთხის ტანგენსი იყო 17,81 და აბსცისათა ღერძის გადაკვეთის წერტილი - 0,014;

◆ მეთოდიკა ორნიდაზოლისათვის სწორხაზოვანია 0,016 – 0,024 მგ/მლ დიაპაზონში.

ამდენად, დიზოლის ტაბლეტებში ორნიდაზოლის რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის შემუშავებული ულტრაიისფერი სპექტროფოტომეტრული მეთოდის ვალიდაციის შედეგად დადგინდა მეთოდის სრული შესაბამისობა Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM) May-ის მოთხოვნებთან შემდეგი ვალიდაციური მახასიათებლების მიხედვით: სპეციფიკურობა, სიზუსტე, სისწორე და სწორხაზოვნება.

ლიტერატურა:

1. USP 39 NF 34, <197>, <851> (2016)
2. European Pharmacopoeia 8^{Ed} (2014)
3. РУКОВОДСТВО по валидации методик анализа лекарственных средств. Под редакцией: Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева, А.В. Бурдейна, М.А. Гетьмана, А.А.Малина; (2016)
4. Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM) May, 2001;
5. ICH Q2 A (CPMP/ICH/381/95), Validation of analytical procedure: Methodology, London UK, 1997.

Baramidze K., Kunchulia L., Tefnadze L., Chikviladze T., Gabrichidze S.

VALIDATION OF UV SPECTROPHOTOMETRIC QUANTITATIVE DETERMINATION METHOD OF DIZOL TABLETS

”GLOBALTEST”, LLC, TESTING LABORATORY; TSMU, DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL AND TOXICOLOGICAL CHEMISTRY

Precise, sensitive and reproduced UV spectrophotometric method for determination of Dizol tablets is designed.

The coefficient of variation specificity is 0,15 and 0,19 (CV<2%). Thus, the specificity of the developed method meets the requirements made to the analytical methods.

The relative standard deviation for 500 mg Dizol tablets is – 0,16 and 0,03 (criteria for acceptability of < 2.0%). Thus, the precision of the developed method meets the requirements made to the analytical methods.

Systematic error of an analytical method for the Dizol tablets is – 0,53% (acceptability criteria <2.0%). Thus, the accuracy of the developed method meets the requirements made to the analytical methods.

The correlation coefficient for Dizol tablets is - 0.996. The method is linearity from 0.016 – 0.024 mg/ml for Dizol tablets. Thus, linearity of the developed method meets the requirements made to the analytical methods.

The results received during validation of an analytical method determination of ornidazole in Dizol tablets, have shown full conformity of the developed method to requirements Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM) May 2001 on the following validation characteristics: Specificity, Precision, Linearity and Accuracy.

