

ჩიკვილაძე თ., ბარამიძე ქ., ტეფნაძე ლ., კობერიძე ნ., ნამგალაძე შ.

ტიტრაციის მეთოდის ვალიდაცია სუპოზიტორიებში კლოტრიმაზოლის რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის

თსუ, ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური ქიმიის დეპარტამენტი; "გლობალტესტი"-ს საგამოცდო ლაბორატორია

ფარმაცევტული პროდუქტის ვარგისობის მთელი ვადის განმავლობაში მედიკამენტის უსაფრთხოების და ეფექტურობის გარანტია არის ანალიზური კონტროლი.

ფარმაცევტული პროდუქტის ბიოსამედიცინო ექსპერტიზის დასრულების შემდეგ, პროდუქტის ყველა მომდევნო სერიის ხარისხი ფასდება მხოლოდ ანალიზური კონტროლით, პრეპარატის შემუშავების პროცესში ვალიდირებული სპეციფიკაციის მიხედვით. ვალიდაცია კი იმის გარანტიაა, რომ შერჩეული მეთოდი მოგვცემს აღწარმოებად და სარწმუნო შედეგებს.

წინამდებარე ნაშრომის მიზანი: ტიტრაციის მეთოდის ვალიდაცია სუპოზიტორიებში კლოტრიმაზოლის რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის.

კვლევის მასალა და მეთოდები: კვლევის მასალას წარმოადგენდა კლოტრიმაზოლის 100 მგ-იანი ვაგინალური სუპოზიტორიები. კვლევა განხორციელდა ტიტრაციის მეთოდით, ხარისხის საერთაშორისო სტანდარტების (ISO 17025, ICH Q 2 A) მოთხოვნების შესაბამისად, ვალიდაციის შემდეგი მახასიათებლების მიხედვით: სპეციფიკურობა, სიზუსტე, სისწორე და სწორხაზოვნება.

ექსპერიმენტული ნაწილი: რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდიკა:

ნატრიუმის ლაურილსულფატის 0.01 მოლ ხსნარის მომზადება: ნატრიუმის ლაურილსულფატის 3.1 გ (ზუსტი წონა) ათავსებენ 1000 მლ-იან გამზომ კოლბში, ხსნიან 400 მლ წყალში, მოცულობას იმავე გამხსნელით შეავსებენ ჭედმდე და შეურევენ. სინათლისაგან მოფრთხილებით, ოთახის ტემპერატურაზე შენახვისას ხსნარი ვარგისია 9 თვე.

დიმეთილყვითელის 0.01%-იანი ხსნარის მომზადება: დიმეთილყვითელის 0.01 გ-ს ათავსებენ 100 მლ-იან გამზომ კოლბში, ხსნიან 50 მლ 96%-იან სპირტში, მოცულობას იმავე გამხსნელით შეავსებენ ჭედმდე და შეურევენ. ხსნარი ვარგისია 10 დღე.

ნატრიუმის ლაურილსულფატის 0.01 მოლ ხსნარის შესწორების კოეფიციენტის დადგენა: 96%-იანი სპირტიდან გადაკრისტალეზულ და მუდმივ მასამდე გამომშრალი (100 - 105 C) დიმედროლის 0.3 გ-ს (ზუსტი წონა) ათავსებენ 100 მლ-იან გამზომ კოლბში, ხსნიან 50 მლ 0.1 მოლ ქლორწყალბადმჟავას ხსნარში, მოცულობას იმავე გამხსნელით შეავსებენ ჭამამდე და შეურევენ.

მიღებული ხსნარის 10 მლ-ს ათავსებენ 100 მლიან გამზომ კოლბში, უმატებენ 20 მლ წყალს, 30 მლ ქლოროფორმს, 1 მლ 0.01%-იან დიმეთილყვითელის ხსნარს, შეურევენ და ტიტრაცენ ნატრიუმის ლაურილსულფატის 0.01 მოლ ხსნარით, ენერგიული შენჯღრევით, ქლოროფორმის შრის ყვითელი შეფერილობის წითელში გადასვლამდე.

პარალელურად ატარებენ საკონტროლო ცდას. შესწორების კოეფიციენტს გამოითვლიან ფორმულით:

$$K = \frac{m \times 10}{(V - V_0) \times 0,0029182 \times 100}$$

სადაც:

V – საკვლევი ნიმუშის ხსნარის გატიტრებაზე დახარჯული ნატრიუმის ლაურილსულფატის 0.01 მოლ ხსნარის მოცულობა, მლ;

V – საკონტროლო ცდაზე დახარჯული ნატრიუმის ლაურილსულფატის 0.01 მოლ ხსნარის მოცულობა, მლ;

m-დიმედროლის წონაკის მასა,

0.0029182 – დიმედროლის რაოდენობა, რომელიც შეესაბამება ნატრიუმის ლაურილსულფატის 0.01 მოლ ხსნარის 1 მლ-ს, გ;

საკვლევი ნიმუშის ხსნარის მომზადება: საკვლევი ნიმუშის 1.0 გ (ზუსტი წონა) ათავსებენ 100 მლიან მილესილსაცობიან კოლბში, უმატებენ 30 მლ ქლოროფორმს და აცხელებენ წყლის აბაზანაზე (50 - 60) C-ზე მუდმივი მორევით, ფუძის გაღობამდე. შემდეგ კოლბს ხსნიან წყლის აბაზანიდან, ახურავენ საცობს და ენერგიულად ანჯღრევენ 3 წუთის განმავლობაში, პერიოდული შეთბობით; მიღებულ ხსნარს აცივებენ ყინულის აბაზანაზე ფუძის გამყარებამდე, უმატებენ 20 მლ წყალს, 5 მლ 1 მოლ გოგირდმჟავას ხსნარს, 1 მლ 0.01%-იან დიმეთილყვითელის ხსნარს, შეურევენ და ტიტრაცენ ნატრიუმის ლაურილსულფატის 0.01 მოლ ხსნარით, ენერგიული შენჯღრევით ქლოროფორმის შრის

ყვითელი შეფერილობის წითელში გადასვლამდე პარალელურად ატარებენ საკონტროლო ცდას. სუპოზიტორიაში კლოტრიმაზოლის შემცველობას გრამებში (X) გამოითვლიან ფორმულით:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \times K \times 0,0034484 \times b}{m}$$

სადაც:

V₁ 21 – საკვლევი ნიმუშის ხსნარის გატიტვრაზე დახარჯული ნატრიუმის ლაურილსულფატის 0.01 მოლ ხსნარის მოცულობა, მლ;

V – საკონტროლო ცდაზე დახარჯული ნატრიუმის ლაურილსულფატის 0.01 მოლ ხსნარის მოცულობა, მლ; 2

K – ნატრიუმის ლაურილსულფატის 0.01 მოლ ხსნარის შესწორების კოეფიციენტი; 0. 0034484 – კლოტრიმაზოლის რაოდენობა, რომელიც შეესაბამება ნატრიუმის ლაურილსულფატის 0.01 მოლ ხსნარის 1 მლ-ს, გ;

m – საკვლევი ნიმუშის მასა, გ;

b – სუპოზიტორიის საშუალო მასა, გ;

კრიტერიუმი: კლოტრიმაზოლის შემცველობა უნდა იყოს 0.09 გ – 0.11გ სუპოზიტორიის საშუალო მასაზე გადაანგარიშებით.

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

ა სინჯის გატიტვრაზე დახარჯული ნატრიუმის ლაურილსულფატის 0.01 მოლ ხსნარის მოცულობა წვეთის ცდომილებაზე ნაკლებია (0.04 მლ). ამდენად, დამხმარე ნივთიერებები ხელს არ უშლის პრეპარატში მოქმედი ნივთიერების (კლოტრიმაზოლის) განსაზღვრას.

ერთი სამუშაო დღის განმავლობაში მიღებული შედეგების სპეციფიკურობის ვარიაციის კოეფიციენტი შეადგენდა 0.28, რაც მიუთითებს ანალიზური მეთოდებისადმი წაყენებული კრიტერიუმების მიმართ მეთოდის სპეციფიკურობის შესაბამისობაზე (CV<2%).

სიზუსტის განსაზღვრისას მიღებული შედეგების მნიშვნელობები ახლოს არის ერთმანეთთან; ფარდობითი სტანდარტული გადახრა არის 1.47% (N < 2.0%).

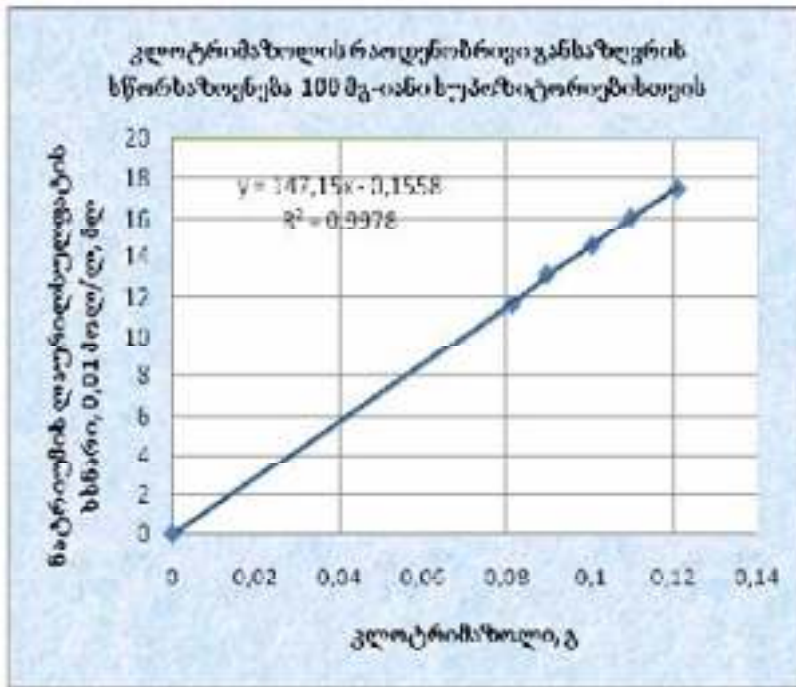
ცხრილი 1. სიზუსტის განსაზღვრის შედეგები

№	წონაკის მასა (გ)	ნატრიუმის ლაურილსულფატის 0.01 მოლ ხსნარის მოცულობა, მლ	კლოტრიმაზოლის შემცველობა სუპოზიტორიაში, გ.
1	1.0025	14.64 0	1003
2	0.9782	14.28	0.0978
3	1.0114	14.77	0.1011
4	1.0208	14.90	0.1021
5	0.9953	14.53	0.0995
6	1.0054	14.68 0	1005
X _{საშ}			0.1002
RSD			1.47%

სისწორის განსაზღვრისათვის გამოვიყენეთ, ჭეშმარიტ რაოდენობასთან მიმართებაში, აქტიური ნივთიერების 80%, 100% და 120%-იანი და დამხმარე ნივთიერებების ცნობილი რაოდენობის ნარევი თითო სუპოზიტორიისათვის.

სისწორე (მეთოდის სისტემატიური ცდომილება) არის 1.24% (კრიტერიუმი < 2%).

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



სურ. №4. კლოტრიმაზოლის რაოდენობრივი განსაზღვრის გრაფიკი 100 მგ-იანი სუპოზიტორიებისთვის კორელაციის კოეფიციენტი არის 0.9978. მეთოდიკა სწორხაზოვნება 80.0 – 120.0 მგ/მლ დიაპაზონში.

ამდენად, მიღებული შედეგები და გრაფიკები მიუთითებს კლოტრიმაზოლის რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის შერჩეული მეთოდის სწორხაზოვნებაზე.

კვლევის შედეგები:

- ◆ შემუშავებულია ზუსტი, ეფექტური, მგრძობიარე და აღწარმოებადი, ტიტრაციის მეთოდი სუპოზიტორიებში კლოტრიმაზოლის რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის;

- ◆ სპეციფიკურობის საშუალო მნიშვნელობა განისაზღვრა სამუშაო დღის განმავლობაში საკვლევი ხსნარების 6 - 6 სინჯის ანალიზით. დადგინდა, რომ ა სინჯის გატიტრებაზე დახარჯული ნატრიუმის ლაურილსულფატის 0.01 მოლ ხსნარის მოცულობა წვეთის ცდომილებაზე ნაკლებია (0.04 მლ). ამდენად, დამხმარე ნივთიერებები ხელს არ უშლის პრეპარატში მოქმედი ნივთიერების (კლოტრიმაზოლის) განსაზღვრას;

- ◆ ერთი სამუშაო დღის განმავლობაში მიღებული შედეგების სპეციფიკურობის ვარიაციის კოეფიციენტი შეადგენს 0.28, რაც მიუთითებს ანალიზური მეთოდებისადმი წაყენებული კრიტერიუმების მიმართ მეთოდის სპეციფიკურობის შესაბამისობაზე (CV<2%);

- ◆ სიზუსტის განსაზღვრისას მიღებული შედეგების მნიშვნელობები ახლოს არის ერთმანეთთან; ფარდობითი სტანდარტული გადახრა არის 1.47% (N < 2.0%); □ სისწორე (მეთოდის სისტემატური ცდომილება) არის 1.24% (კრიტერიუმი <2%);

- ◆ კორელაციის კოეფიციენტი არის 0.9978. მეთოდიკა სწორხაზოვნება 80.0 – 120.0 მგ/მლ დიაპაზონში;

- ◆ მიღებული შედეგები და გრაფიკები მიუთითებს სუპოზიტორიებში კლოტრიმაზოლის რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის შერჩეული მეთოდის სწორხაზოვნებაზე.

ამდენად, სუპოზიტორიებში კლოტრიმაზოლის რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის შემუშავებული ტიტრაციის 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 2001-ის მოთხოვნებთან შემდეგი ვალიდაციური მახასიათებლების მიხედვით: სპეციფიკურობა, სიზუსტე, სისწორე და სწორხაზოვნება.

ლიტერატურა:

1. USP 39 NF 34, Clotrimazole (2016)
2. USP 39 NF 34, <541>, <451> (2016)
3. European Pharmacopoea 8 (2014)
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;

Chikviladze T., Baramidze K., Tefnadze L., Koberidze N., Namgaladze Sh.

VALIDATION OF TITRIMETRIC QUANTITATIVE DETERMINATION METHOD OF CLOTRIMAZOLE IN SUPPOSITORIES

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

Precise, sensitive and reproduced titrimetric method for determination of clotrimazole in suppositories is designed.

The coefficient of variation specificity is 0.28 (CV<2%). Thus, the specificity of the developed method meets the requirements made to the analytical methods.

The relative standard deviation for 100 mg clotrimazole suppositories is - 1.47% (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 100 mg clotrimazole suppositories is - 1.24% (acceptability criteria <2.0%). Thus, the accuracy of the developed method meets the requirements made to the analytical methods. _ The correlation coefficient for 100 mg clotrimazole suppositories is - 0.9978. The method linearity is from 80.0 120.0 mg/ml for 100 mg clotrimazole suppositories. 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 clotrimazole in suppositories, 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.