



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 117678

(13) U

(51) МПК

G01N 30/02 (2006.01)

B01D 15/08 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2016 11698	(72) Винахідник(и):	Логойда Лілія Святославівна (UA), Коробко Дмитро Борисович (UA)
(22) Дата подання заявки:	21.11.2016	(73) Власник(и):	ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ", вул. Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	10.07.2017		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.07.2017, Бюл.№ 13		

(54) СПОСІБ ХРОМАТОГРАФІЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ НІФЕДИПІНУ В ТАБЛЕТКАХ

(57) Реферат:

Спосіб хроматографічного визначення кількісного вмісту ніфедипіну у таблетках включає приготування аналітичного та стандартного розчинів з подальшим хроматографуванням і розрахунком кількісного вмісту ніфедипіну. Приготування аналітичного розчину проводять шляхом розчинення таблетної маси ніфедипіну в суміші метанол Р-вода Р (50:50), з використанням хроматографічної колонки Ascentis Express C18 розміром 4,6×150 мм, з розміром часток 5 мкм та детектування за довжини хвилі 235 нм; рухома фаза-метанол Р-0,1 % розчин кислоти трифтороцтової Р (55:45).

UA 117678 U

Корисна модель належить до фармації, зокрема до способів фармацевтичного аналізу, а саме до контролю якості лікарських форм промислового виробництва, які містять ніфедипін.

За даними літератури [1] кількісний вміст ніфедипіну можна визначати екстракційно-фотометричними методами і методами рідинної хроматографії, які характеризуються складністю підготовки та довготривалістю аналізу.

До аналогів заявленого способу хроматографічного визначення ніфедипіну можна віднести наступний спосіб кількісного визначення ніфедипіну [2]:

Аналітичний розчин препарату: точну наважку таблетної маси, що відповідає 25 мг ніфедипіну, розчиняють у 25 мл метанолу, струшують і доводять об'єм розчину до 250 мл рухомою фазою для отримання концентрації розчину 0.1 мг/мл. Фільтрують крізь мембранний фільтр, відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

Стандартний розчин: 0.1 мг/мл фармакопейного стандартного зразка (ФСЗ) ніфедипіну розчиняють у метанолі та рухомій фазі.

Згідно з даним аналогом заявленого засобу використовуються наступні хроматографічні умови: хроматографічна колонка категорії L1 (з нерухомою фазою C18) розміром 4.6 мм x 250 мм; рухома фаза - ацетонітрил:метанол:вода (25:25:50); довжина хвилі - 235 нм, швидкість потоку - 1.0 мл/хв. Основним недоліком даного методу можна вважати достатньо тривалий час від початку хроматографування до виходу активного фармацевтичного інгредієнта та довготривалість пробопідготовки.

Задача корисної моделі полягає у створенні простого способу кількісного визначення ніфедипіну в таблетках, використовуючи умови ізократичного елюювання з бінарною рухомою фазою (суміш метанолу Р - 0.1 % розчину кислоти трифтороцтової Р (55:45)) для досягнення оптимальної симетрії піка активного фармацевтичного інгредієнта, та колонку Ascentis Express C18, яка має ряд переваг перед колонками типу L1 і забезпечує високу швидкість й високу ефективність при меншому тиску системи. Це дозволяє зменшити кількість використовуваної рухомої фази, що відповідно знижує собівартість аналізу. Крім цього, скорочення часу аналізу досягається за рахунок збільшення швидкості потоку до 1.5 мл/хв та підвищенню температури колонки до 35 °С. Умови пробопідготовки були спрощені завдяки використанню як розчинника суміші метанолу та води у співвідношенні 50:50. Всі вищенаведені хроматографічні умови приводять до зменшення часу хроматографування та кількості використовуваної рухомої фази, що відповідно знижує витрати на аналіз, та, водночас, забезпечує необхідну специфічність, точність і відтворюваність результатів аналізу під час проведення контролю якості.

Поставлена задача вирішується таким чином, що спосіб хроматографічного визначення кількісного вмісту ніфедипіну у таблетках включає приготування аналітичного та стандартного розчинів з подальшим хроматографуванням і розрахунком кількісного вмісту ніфедипіну. Згідно з корисною моделлю, передбачено, що приготування аналітичного розчину проводять шляхом розчинення таблетної маси ніфедипіну у суміші метанол Р-вода Р(50:50), причому з використанням хроматографічної колонки Ascentis Express C18 розміром 4,6×150 мм, з розміром часток 5 мкм та детектування за довжини хвилі 235 нм; рухома фаза - метанол Р-0.1 % розчин кислоти трифтороцтової Р (55:45).

За даних умов пік ніфедипіну елюється близько 3.4 хв.

Всі параметри заявленого способу визначені дослідним методом. Придатність заявленої методики підтверджується валідаційними характеристиками, які визначаються згідно з ДФУ [3].

Заявлений спосіб здійснюється наступним чином:

Аналітичний розчин препарату: До 200.0 мг порошку розтертих таблеток, додають 10 мл суміш метанол Р-вода Р (50:50), витримують на УЗ-бані протягом 10 хв та доводять тим же розчинником до об'єму 20.0 мл. Фільтрують крізь мембранний фільтр з розміром пор 0.45 мкм, відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

2.0 мл отриманого фільтрату доводять тим же розчинником до 20.0 мл.

Стандартний розчин: 20.0 мг (точна наважка) ФСЗ ніфедипіну розчиняють у суміші метанол Р-вода Р (50:50) і доводять тим самим розчинником до об'єму 20.0 мл.

2.0 мл отриманого розчину доводять тим же розчинником до 20.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за таких умов:

колонка Ascentis Express C18 розміром 4,6×150 мм, з розміром часток 5 мкм;

рухома фаза: метанол Р-0.1 % розчин кислоти трифтороцтової Р (55:45);

швидкість рухомої фази: 1.5 мл/хв;

температура колонки: 35 °С;

детектування за довжини хвилі: 235 нм;

об'єм проби, що вводиться: 5 мкл.

Хроматографують розчин порівняння.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо:

ефективність хроматографічної колонки, обчислена за піком ніфедипіну, має бути не менше 4000 теоретичних тарілок;

5 відносне стандартне відхилення, розраховане для площі піка ніфедипіну, має бути не більше 1.0 %;

коефіцієнт симетрії, обчислений за піком ніфедипіну, має бути не більше 1.5.

Хроматографують випробовуваний розчин.

10 У порівнянні з аналогічними способами, запропонований спосіб характеризується рядом переваг: підібрана більш проста пробопідготовка та розчинники, що дозволяють спростити проведення дослідів, зменшити час і витрати на аналіз. Рухома фаза та хроматографічна колонка Ascentis Express C18 підібрані таким чином, що час утримування ніфедипіну становить близько 3.4 хв.

15 Для запропонованого способу кількісного визначення проведено вивчення наступних метрологічних характеристик: збіжність, прецизійність, правильність, лінійність. Отримані валідаційні характеристики узгоджені з критеріями відповідності, згідно з вимогами ДФУ.

Корисна модель пояснюється прикладами.

Приклад 1

20 Для дослідження заявленого способу було вивчено лінійність. Оцінка лінійності проводилася па всьому діапазону застосування методу з використанням стандартної процедури [4, 5]. Дослідження залежності площі піку від концентрації проводили з використанням модельних розчинів зразків. Отримані результати були статистично оброблені методом найменших квадратів відповідно до вимог ДФУ. Для кожного з випробовуваних розчинів розраховували середнє значення площі піку. Отримані результати були оброблені за допомогою методу 25 найменших квадратів для рівняння $y = mx + b$ та метрологічні характеристики представлені на кресленні.

Дані, отримані у результаті вивчення валідаційної характеристики лінійність, характеризуються їх відповідністю до критеріїв прийнятності заявленого способу.

Приклад 2

30 Для дослідження заявленого способу було вивчено збіжність і прецизійність. Оцінка збіжності і прецизійності проводилася методом "введено-знайдено" на стандартних розчинах ніфедипіну [4-6]. Модельні розчини готували відповідно до методики, повністю повторюючи процедуру, описану для приготування випробовуваного розчину. По двох розчинах порівняння для кожного аналізу будували калібрувальний графік (level 1-2, враховуючи всі паралельні інжекції і 35 вказуючи відповідну концентрацію розчинів порівняння), що проходить через нуль. За калібрувальним графіком для кожного аналізу розраховували відповідну концентрацію модельного розчину. Дані розрахунків представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Результати кількісного визначення ніфедипіну методом ВЕРХ

Розчини	Введено (концентрація розчину), мг/мл	Знайдено (концентрація розчин), мг/мл	Співвідношення знайденого для введеного, Z, %
RS1	0.1080	-	-
KS2	0.0995	-	-
MS 70 %	0.0700	0.0690	98.6
MS 100 %	0.0995	0.0993	99.8
MS 130 %	0.1305	0.1300	99.6
Середнє значення			99.3
Критичне значення для результатів збіжності $\Delta z \% \leq 3.2$			виконується

Критерій статистичної значущості систематичної похибки $\delta\% = \frac{ Z - 100 }{\sqrt{n}} \leq \Delta_z / \sqrt{n}$	≤ 0.20	виконується
Загальний висновок про методику		Коректна

40

Дані, отримані у результаті вивчення валідаційних характеристик збіжності і прецизійності, характеризуються їх відповідністю до критеріїв прийнятності заявленого способу.

Таким чином, заявлений спосіб хроматографічного визначення ніфедипіну в таблетках відповідає вимогам ДФУ, є простим, швидким, економічним, доступним і може бути використаний для аналізу якості в лабораторіях з контролю якості лікарських засобів.

Джерела інформації:

1. Logoyda L. Development and validation of new methods of analysis for the determination of different natural and synthetic original active pharmaceutical ingredients in medicines. Duphat 2015; 48.

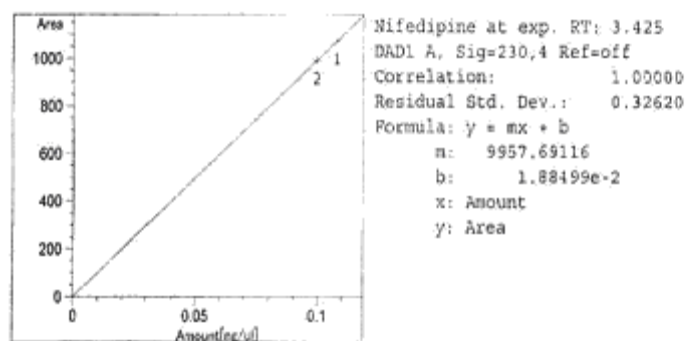
2. "United States Pharmacopoeia (USP). Medicare Prescription Drug Benefit Model Guidelines Source Information", www.nlm.nih.gov.

3. Державна Фармакопея України: в 3 т./ Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". - 2-е вид. - Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2014. - Т. 2. - 724 с.

4. Logoyda L. Validation of chromatographic methods of analysis for the determination of active pharmaceutical ingredients in different medicines. PharmaSchool association for pharmaceutical development and scientific research 2016; 34.

5. ICH, Q2A Text on validation of analytical procedures, international conference on harmonization, Oct, 1994.

6. ICH, Q3B validation of analytical procedures: Methodology, international conference on harmonization, Nov. 1996.



Графік залежності площі піку від концентрації в умовах ВЕРХ визначення ніфедипіну в таблетках і метрологічні характеристики лінійності

25

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб хроматографічного визначення кількісного вмісту ніфедипіну у таблетках, який включає приготування аналітичного та стандартного розчинів з подальшим хроматографуванням і розрахунком кількісного вмісту ніфедипіну, який **відрізняється** тим, що приготування аналітичного розчину проводять шляхом розчинення таблетної маси ніфедипіну в суміші метанол Р-вода Р (50:50), з використанням хроматографічної колонки Ascentis Express C18 розміром 4,6×150 мм, з розміром часток 5 мкм та детектування за довжини хвилі 235 нм; рухома фаза-метанол Р-0,1 % розчин кислоти трифтороцтової Р (55:45).

30

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601