

ВАЛИДАЦИЯ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИНПОЦЕТИНА В СУППОЗИТОРИЯХ

С. А. Боева, В. Ф. Дзюба, А. И. Сливкин, Ю. А. Полковникова

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 25.10.2009 г.

Аннотация. Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения винпоцетина в созданных на кафедре фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ ректальных суппозиториях для использования в педиатрической практике и проведена ее валидация.

Ключевые слова: винпоцетин, суппозитории, УФ-спектрофотометрия, валидация.

Abstract. UV-spectrophotometry quantity determination method of vinpocetine in rectal suppositories was developed and validation of this method was made. Suppositories were made at the chair of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology, VSU for pediatric practice.

Keywords: vinpocetine, suppositories, UV-spectrophotometry, validation.

ВВЕДЕНИЕ

За последнее время наблюдается резкое увеличение назначения ноотропов у детей в постнатальном периоде [1]. Анализ экстенпоральной рецептуры г. Воронежа показал, что в общем объеме изготавливаемых в аптеке лекарств детские лекарственные формы занимают 15 %, из этого количества 58 % составляют порошки, содержащие ноотропы (кавинтон, винпоцетин, ноотропил, пирацетам) в дозах от 0,2 мг до 0,5 мг, в количестве от 60 до 100 порошков на один рецепт. За месяц одна аптека изготавливает от 120 до 180 таких рецептов. Субстанции вышеуказанных веществ в аптеке отсутствуют. Аптеки в условиях современной экономики вынуждены использовать для изготовления таких порошков таблетки, в которых присутствуют и формообразующие вещества, и консерванты, и красители, воздействие которых на детский организм не изучено [2].

В настоящее время винпоцетин выпускается в двух лекарственных формах: таблетки по 5 и 10 мг и 0,5 % раствор для инъекций.

На кафедре фармацевтической химии и фармацевтической технологии была разработана новая лекарственная форма винпоцетина — ректальные суппозитории для детей по 0,5 мг.

Учитывая возраст потенциальных пациентов, малую дозировку, а также возможность изготовления этой лекарственной формы в производственных отделах аптек, целью работы явилась разра-

ботка методики для количественного определения содержания лекарственного вещества, чувствительной и доступной в аппаратном оформлении — методом УФ-спектрофотометрии.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рабочий раствор для снятия спектра: навеску винпоцетина массой 0,0020 г растворяли в 100 мл хлороводородной кислоты. Снимали спектр поглощения полученного раствора относительно соответствующего растворителя от 210 до 360 нм через 5 нм. Вблизи предполагаемых максимумов спектр снимали через 2 нм.

Для построения градуировочной кривой готовили две серии из 7 растворов винпоцетина с содержанием в пределах 5×10^{-6} — 5×10^{-5} г/мл. Производили измерения оптической плотности растворов при длинах волн, в которых спектр имел максимумы поглощения.

Для количественного определения один суппозиторий взвешивали и помещали в колбу, прибавляли 25 мл 0,05 N хлороводородной кислоты и нагревали до полного растворения основы, затем охлаждали при температуре 0° С. Раствор фильтровали, первые 3—5 мл фильтрата отбрасывали. Измеряли оптическую плотность полученного раствора и рассчитывали содержание винпоцетина по формуле (1):

$$X = \frac{A \times c_{cm} \times V \times P}{A_{cm} \times a}, \quad (1)$$

где A — оптическая плотность анализируемого раствора; c_{cm} — концентрация стандартного рас-

© Боева С. А., Дзюба В. Ф., Сливкин А. И., Полковникова Ю. А., 2009

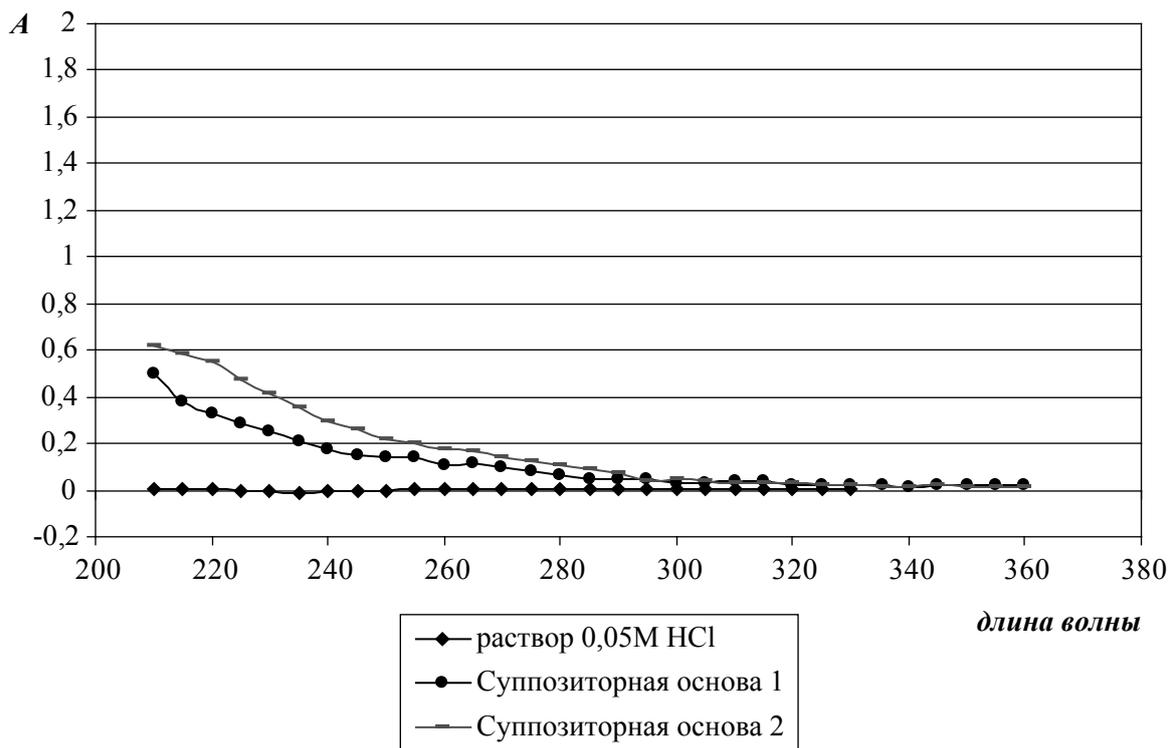


Рис. 1. Спектры растворителя и плацебо

твора (2×10^{-5} г/мл); V — объем 0,05 М хлороводородной кислоты (25 мл); P — масса суппозитория (1 г); A_{cm} — оптическая плотность стандартного раствора; a — масса навески суппозитория, г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученный на первом этапе работы спектр поглощения винпоцетина имел максимумы поглощения при длинах волн ≈ 225 — 230 , 270 — 275 , 310 — 315 нм, что соответствует литературным данным [3].

Для снижения величины ошибки при определении оптической плотности концентрация раствора и толщина слоя его подбираются такими, чтобы значение оптической плотности в исследуемой спектральной области находилось в пределах от 0,2 до 0,7. Поэтому для получения градуировочной зависимости оптической плотности раствора винпоцетина в 0,05 М растворе хлороводородной кислоты от его концентрации использовали длину волны 314 нм.

Градуировочную функцию устанавливали с использованием линейного регрессионного анализа. Коэффициент корреляции 0,999 считается приемлемым для установления *линейности* метода. Пересечение с осью Y — 1,7% отклика номинальной концентрации (по литературным данным должен быть не более 2%).

Снимали спектры растворителя и плацебо в растворителе (рис. 1). На рисунке видно, что растворитель и плацебо в выбранной области свет не поглощают.

Правильность методики определяли анализом модельных смесей (плацебо) с точно известным содержанием винпоцетина. Испытания проводились на 6 модельных смесях (табл. 1). Относительная погрешность не превышала 1%.

Таблица 1
Результаты анализа модельных смесей суппозиториев с винпоцетином

№ п/п	Добавлено, мг m_e	A	Найдено, мг m_n	Открываемость, $R = \frac{m_n \times 100}{m_e}$
1	0,50	0,399	0,501	100,2
2	0,50	0,399	0,501	100,2
3	0,50	0,396	0,498	99,6
4	0,50	0,397	0,499	99,8
5	0,50	0,396	0,498	99,6
6	0,50	0,396	0,498	99,6
Среднее значение			0,499	

Прецизионность метода устанавливали по показателям сходимости и воспроизводимости. Сходимость получали, выполнением анализа в одной лаборатории одним провизором-аналитиком на одном оборудовании в течение одного дня. Проводили пять определений. Относительное стандартное отклонение 0,4%. Внутривлабораторную воспроизводимость устанавливали по результатам десяти определений, проводимых разными провизорами-аналитиками за относительно длительный промежуток времени (два месяца). Относительное стандартное отклонение 1,9%.

Поскольку стандартных образцов примесных соединений мы не имели, для определения специфичности методики создавали стрессовые условия: проводили гидролиз в растворах хлороводородной кислоты при нагревании и без нагревания в течение 5 часов, нагревали до температуры 70° С и 105° С в течение 10 дней и подвергали УФ-облучению в течение 10 дней. На рис. 2 видно, что, несмотря на стрессовые воздействия, характер спектров растворов винпоцетина не меняется. В результате жесткого гидролиза (кипячение в хлороводородной кислоте) концентрация винпоцети-

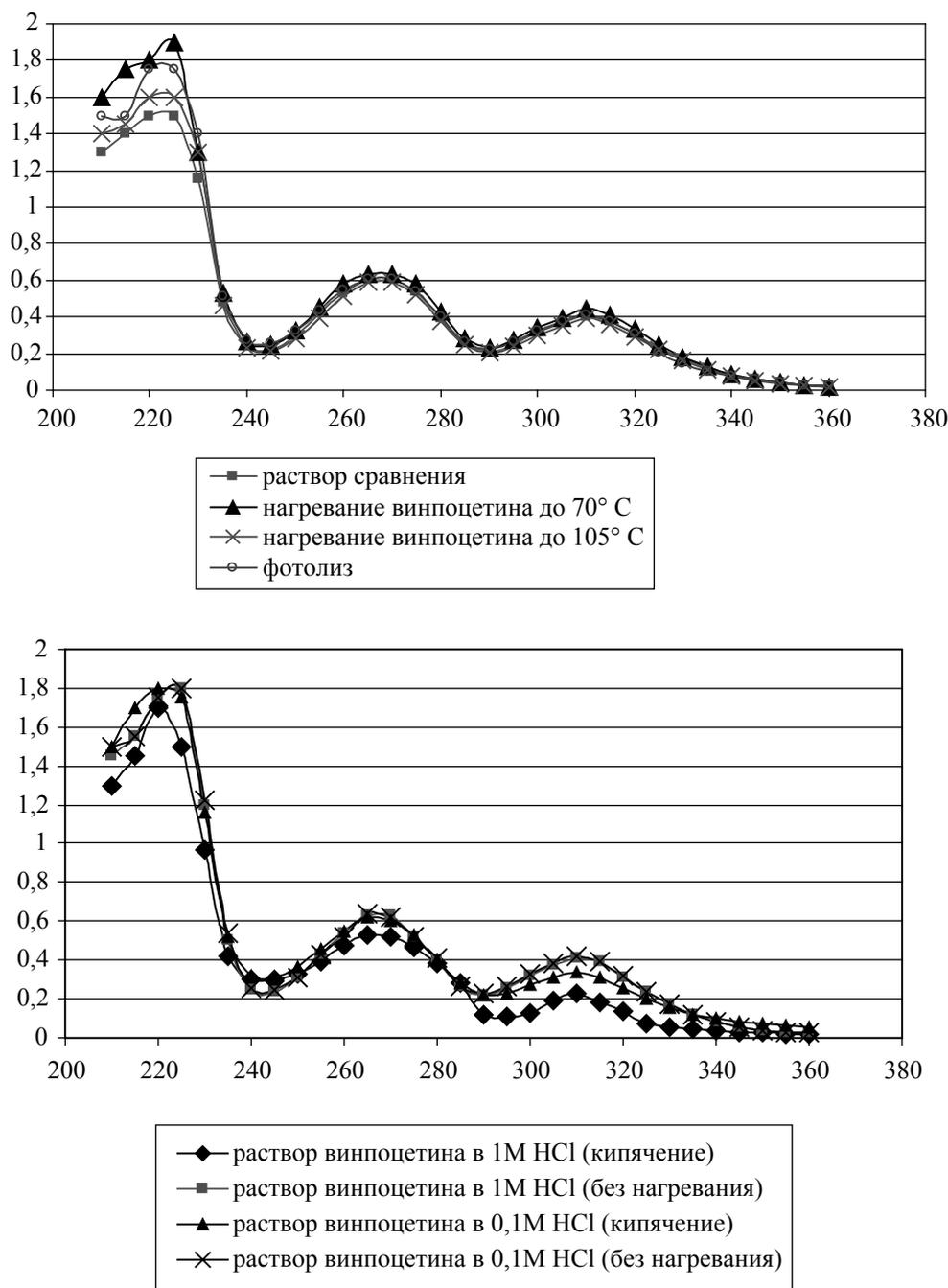


Рис. 2. Спектры растворов винпоцетина после создания стрессовых условий

Результаты количественного определения винпоцетина в суппозиториях

№ п/п	Состав 1			Состав 2		
	<i>m</i> суппоз., г	<i>A</i>	винпоц., мг	<i>m</i> суппоз., г	<i>A</i>	винпоц., мг
1	1,04	0,385	0,48	1,00	0,421	0,53
2	1,02	0,381	0,47	1,01	0,394	0,49
3	1,02	0,414	0,51	1,00	0,390	0,49
4	1,00	0,421	0,53	1,03	0,410	0,50
5	1,02	0,414	0,51	1,01	0,410	0,51
6	1,01	0,401	0,50	0,98	0,374	0,48
7	1,00	0,390	0,49	1,02	0,430	0,53
8	1,03	0,385	0,47	1,02	0,422	0,52
9	1,03	0,385	0,47	1,02	0,414	0,51
10	1,01	0,410	0,51	1,00	0,414	0,52

на снижается, однако характер спектров при этом также не изменился.

Таким образом, разработанная методика количественного определения винпоцетина в суппозиториях методом УФ-спектрофотометрии дает результаты, достаточно надежные и воспроизводимые для предполагаемой области применения.

Далее проводили количественное определение винпоцетина в суппозиториях. Рабочий стандартный образец готовили из субстанции винпоцетин. Данные количественного определения представлены в табл. 2.

Полученные результаты статистически обработаны с доверительной вероятностью 95 %.

ВЫВОДЫ

Разработана и валидирована методика количественного определения винпоцетина в суппозиториях методом УФ-спектрофотометрии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреев Б.В. Ноотропные средства // Мир медицины. — № 8. — С. 25—28.
2. Дзюба В.Ф., Боева С.А., Сержанина Е.А. К вопросу создания новых лекарственных форм ноотропов в детской практике // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ: Матер. 3-й Всеросс. науч.-метод. конф. 22—24 марта 2007. — Воронеж, 2007. — Ч. 1. — С. 119—120.
3. НД 42-9175-03

Боева Светлана Анатольевна — ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии; тел.: +7 (910) 344-6260, e-mail: boeva@pharm.vsu.ru

Дзюба Валентина Филипповна — доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии; тел.: +7 (903) 655-9540, e-mail: dzuba@pharm.vsu.ru

Сливкин Алексей Иванович — заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии, профессор; тел.: +7 (910) 243-6788, e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Полковникова Юлия Александровна — студентка 5 курса фармацевтического факультета; тел.: +7 (908) 139-7582

Boeva Svetlana A. — chair of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology assistant; tel.: +7 (910) 344-6260, e-mail: boeva@pharm.vsu.ru

Dzuba Valentina Ph. — docent of the chair of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology; tel.: +7 (903) 655-9540, e-mail: dzuba@pharm.vsu.ru

Slivkin Aleksei I. — head of the chair of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology, Professor, Doctor of pharmaceutical sciences; tel.: +7 (910) 243-6788, e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Polkovnikova Julia A. — senior student of pharmaceutical department; tel.: +7 (908) 139-7582