



О. Л. Івахненко, Т. О. Карпова, Л. Є. Нікішина, С. П. Кустова, М. О. Бойко

Визначення гліцерину та диметилсульфоксиду у складі м'якого засобу з катіазином

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського
НАМН України», м. Харків

Ключові слова: катіазин, допоміжні речовини, м'який засіб, визначення вмісту.

Визначили складові компоненти емульсійної основи типу олія/вода м'якої лікарської форми з катіазином. Запропонували умови ідентифікації і кількісного визначення гліцерину та диметилсульфоксиду методом газової хроматографії.

Определение глицерина и диметилсульфоксида в составе мягкого средства с катиазином

Е. Л. Ивахненко, Т. А. Карпова, Л. Е. Никишина, С. П. Кустова, М. А. Бойко

Проведено определение компонентов эмульсионной основы типа масло/вода мягкой лекарственной формы катиазина. Предложены условия идентификации и количественного определения глицерина и диметилсульфоксида методом газовой хроматографии.

Ключевые слова: катиазин, вспомогательные вещества, мазь, определение содержания.

Determination of glycerol and dimethylsulfoxide in the soft drug with katiiazyn

A.L. Ivakhnenko, T.A. Karpov, L.E. Nikishin, S.P. Kustova, M.O. Boyko

The qualitative and quantitative methods of determination of the semi-solid pharmaceutical dosage form of katiiazyn (1st type emulsion base) have been conducted. The conditions of the qualitative and quantitative methods of determination of the glycerol and dimethylsulfoxide by gas chromatography have been proposed.

Key words: katiiazyn, auxiliary substances, semi-solid pharmaceutical dosage form, qualitative and quantitative methods of substances determination.

В Україні існує стійка тенденція до поширення чоловічого безпліддя, ефективність лікування якого становить лише 16–32% [1]. Це визначає необхідність створення препаратів, здатних позитивно впливати на чоловічу репродуктивну функцію та підвищувати якість чоловічих статевих клітин [2].

У ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» здійснюють розробки різноманітних лікарських форм, що можуть забезпечувати належну ефективність нової негормональної спермомодулюючої сполуки – катіазином. Один із напрямків цих досліджень – отримання засобу з катіазином для зовнішнього використання, у ході розробки якого вважали необхідним вирішити питання про якісний і кількісний аналіз його основної діючої речовини, а також допоміжних інгредієнтів. М'яку лікарську форму катіазином виготовляли на емульсійній основі типу олія/вода, до складу якої вводили гліцерин і диметилсульфоксид (ДМСО) [3,4].

Зі спеціалізованої літератури відомо, що при випробуванні на чистоту ДМСО та кількісному визначенні його у складі багатокомпонентних лікарських форм застосовують метод газової хроматографії. Тому запропонували використання цього методу для контролю вмісту компонентів емульсійної основи м'якої лікарської форми катіазином [5,6].

Мета роботи

Розробка методів визначення допоміжних компонентів м'якого засобу з катіазином.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – складові компоненти емульсій-

ної основи типу олія/вода 0,5% м'якої лікарської форми катіазином – гліцерин і ДМСО.

Хроматографічні умови. Кількісне визначення ДМСО та гліцерину проводили методом газової хроматографії на хроматографі «Хром-5» з використанням насадкової колонки, заповненої полімерним сорбентом «Porapak Q», розмір часток – 0,18–0,20 мм (сополімер дивінілбензолу й етилвінілбензолу) (ДФ України, 1 вид., п. 2.2.28) [5].

Обрані умови хроматографування забезпечували повний розподіл піків розчинника, речовин, що визначали, і внутрішнього стандарту, яким запропоновано 1,3-пропандіол. Катіазин та інші компоненти мазі (ніпагін, ніпазол, вазелинова олія) не заважали визначенню.

Приготування розчину внутрішнього стандарту. 0,1 мл фармакопейного стандартного зразка (ФСЗ) 1,3-пропандіолу розчиняли в 50 мл 96% спирту. Термін придатності розчину – 3 міс.

Приготування випробовуваного розчину. Близько 1,00 г (точна наважка) препарату поміщали в посудину, що герметично закривається, місткістю 50 мл, додавали 20,0 мл розчину внутрішнього стандарту й інтенсивно струшували протягом 20 хв. Отриманий розчин фільтрували через паперовий фільтр «синя стрічка» (ТУ 6-09-1678-77), відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

Приготування розчину порівняння. Близько 0,05 г (точна наважка) ФСЗ ДМСО і 0,05 г (точна наважка) ФСЗ гліцерину поміщали в посудину, що герметично закривається, місткістю 50 мл, додавали 20,0 мл розчину внутрішнього стандарту і перемішували. Термін придатності розчину – 3 доби.

По 2 мкл випробовуваного розчину і розчину по-

рівняння поперемінно хроматографували на газовому хроматографі з полум'яно-іонізаційним детектором, отримуючи по 5 хроматограм. Умови хроматографування: колонка скляна розміром 150×0,3 см, заповнена сорбентом «Рогарак Q»; температура колонки – 205°C; випарника – 250°C; температура детектора – 250°C; швидкість газу-носія (аргон) – 30 мл/хв.

Розрахунок вмісту ДМСО і гліцерину здійснювали методом внутрішнього стандарту.

Вміст ДМСО або гліцерину (X) в одному грамі препарату (в мг) розраховували за формулою:

$$X = \frac{V_1 \cdot m_0 \cdot P}{V_0 \cdot m \cdot 100},$$

де V_1 – середнє значення відношення площ піків ДМСО або гліцерину до площ піків внутрішнього стандарту, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

V_0 – середнє значення відношення площ піків ДМСО або гліцерину до площ піків внутрішнього стандарту, обчислене з хроматограм розчину порівняння;

m_0 – маса наважки ФСЗ ДМСО або гліцерину, в мг;

m – маса наважки препарату, в мг;

P – кількісний вміст ДМСО або гліцерину у ФСЗ ДМСО або гліцерину, що використані при приготуванні розчину порівняння.

Придатність хроматографічної системи перевіряли за таких умов:

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком 1,3-пропандіолу на хроматограмах розчину порівняння, має бути не менше ніж 400 теоретичних тарілок (ДФ України, 1 вид., п. 2.2.28);
- коефіцієнт розділення піків ДМСО і гліцерину, розрахований з хроматограм розчину порівняння, має бути не менше ніж 2,0 (ДФ України, 1 вид., п. 2.2.28);
- відносне стандартне відхилення, розраховане для відношення площ піків ДМСО або гліцерину і піків внутрішнього стандарту на хроматограмах розчину порівняння і випробовуваного розчину, має бути не більше ніж 2,0% ДФ України, 1 вид., п. 2.2.28).

Результати та їх обговорення

У ході дослідження запропонували такі умови застосування методу газової хроматографії, які забезпечували

достатню селективність і ефективність розподілу допоміжних компонентів емульсійної основи типу олія/вода 0,5% м'якої лікарської форми катіазиону, зокрема гліцерину та ДМСО, а також дозволили здійснювати їх ідентифікацію і кількісне визначення. На *рис. 1* наведено зразок хроматограми розчину м'якого засобу катіазиону.

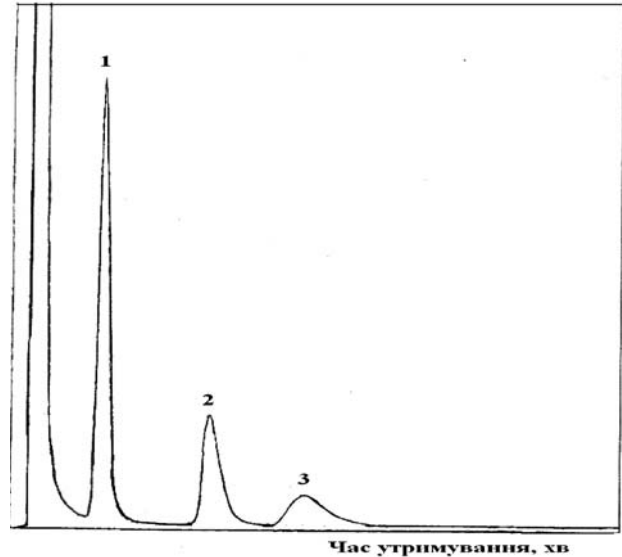


Рис. 1. Хроматограма розчину м'якого засобу катіазиону: 1 – пік 1,3-пропандіолу; 2 – пік ДМСО; 3 – пік гліцерину.

Ідентифікацію виконували паралельно з вимірюванням концентрації зазначених речовин, для цього порівнювали часи утримування на хроматограмі випробовуваного розчину і розчину порівняння. Часи утримування гліцерину або ДМСО на обох хроматограмах збігались.

У *таблиці 1* наведено результати визначення вмісту ДМСО і гліцерину лабораторного зразка м'якого засобу катіазиону в трьох паралельних дослідах. Відносне стандартне відхилення окремого результату не перевищує 3,6%.

Стандартизацію умов хроматографічного кількісного визначення забезпечували введенням у методику розділу «Придатність хроматографічної системи», що містить такі вимоги, як кількість теоретичних тарілок

Таблиця

Результати визначення кількісного вмісту інгредієнтів м'якого засобу катіазиону

Інгредієнт	Відносний час утримування, хв	Номинальний вміст, мг в 1 г препарату	Визначено, мг в 1 г препарату	Середнє з трьох досліджень, мг в 1 г препарату	Відносне стандартне відхилення, %
ДМСО	1,69	50,0	49,4	51,2	3,4
	1,70		51,2		
	1,70		52,9		
Гліцерин	2,80	50,0	52,3	54,5	3,6
	2,91		55,2		
	3,02		56,1		

хроматографічної колонки, коефіцієнт симетрії, ступінь розділення піків. Вміст і ДМСО, і гліцерину встановили в межах від 4,5 до 5,5% або від 45 до 55 мг в 1 г препарату, тобто $\pm 10\%$ від номінального вмісту за прописом. Такі допуски є загальноприйнятими щодо до кількісного визначення діючих речовин у м'яких лікарських засобах для місцевого застосування, вміст яких менше ніж 10 % (ДФ України 1 вид., с.507).

Висновки

Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення компонентів емульсійної основи першого роду м'якого засобу з катіазином, зокрема гліцерину та диметилсульфоксиду, на основі методу газової хроматографії.

Запропоновані методики контролю визначення гліцерину та диметилсульфоксиду обрано для розробки проекту документу «Методики контролю якості на лікарський засіб».

Список літератури

1. Нікітін О.Д. Андрологічні аспекти безплідного шлюбу: стан проблеми, епідеміологія (огляд літератури) / О.Д. Нікітін // Здоров'я мужчини. – 2010. – №3. – С. 108–116.
2. Горпинченко І.І. Гормонотерапія половых расстройств у мужчин и другие методы медикаментозного лечения / І.І. Горпинченко, Л.П. Имшинецкая. – К.: Комполіс, 2001. – 48 с.
3. Пат. 38130 UA, МПК А61К 31/16, С07С 61/06, С07D 277/00. 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)амід цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти, що стимулює сперматогенез / Ф.Г. Яременко, І.М. Свидло, В.М. Вакула [та ін.] (UA); заявник і патентовласник Український науково-дослідний інститут фармакотерапії ендокринних захворювань (UA). – № 2000063139; заявл. 01.06.00; опубл. 15.05.01, Бюл. № 4. – 6 с.
4. Пат. 65485 UA, МПК (2006.01) А61К 9/06. Спосіб одержання м'якої лікарської форми 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)аміду цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти / С.П. Кустова, О.Л. Івахненко, М.О. Бойко [та ін.] (UA); заявник і патентовласник ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України» (UA). – № u 2011 05566; заявл. 04.05.2011; опубл. 12.12.2011, Бюл. № 23. – 4 с.
5. Державна Фармакопея України [Текст] / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
6. Гладух Є.В. Кількісне визначення димексиду в мазі альтановій / Є.В. Гладух, В.С. Боднар, В.В. Болотов // Фармацевтич. журн. – 2003. – №4. – С. 72–75.

Відомості про авторів:

Івахненко О.Л., ст. лаборант лабораторії біотехнології НФаУ.

Карпова Т.О., науковий співробітник лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМНУ України».

Нікішина Л.Є., к. хім. н., ст. науковий співробітник, зав. лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України».

Кустова С.П., к. фарм. н., ст. науковий співробітник, зав. сектором технології лікарських форм лаб. аналітичних та фізико-хімічних досліджень ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України».

Бойко М.О., к. фарм. н., ст. науковий співробітник сектора технології лікарських форм лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України».

Надійшла в редакцію 16.04.2013 р.