

ВИЗНАЧЕННЯ СУПРОВІДНИХ ДОМІШОК МЕТОДОМ ОФ ВЕТШХ В СУБСТАНЦІЇ ПЛАТИФІЛІНУ ГІДРОТАРТРАТУ ТА ІН'ЄКЦІЙНОМУ ПРЕПАРАТІ «ПЛАТИФІЛІН-ЗДОРОВ'Я»

О.В. Колісник

Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», вул. Фрунзе, 21, Харків, Україна, 61002

ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», вул. Шевченка, 22, Харків, Україна, 61013; chemiker2010@yandex.ua

Платифілін – піролізидиновий алкалоїд, що чинить антихолінергічну дію та використовується у вигляді гідротартрату як спазмолітичний засіб (0,2% розчин для ін'єкцій). Отримання субстанції платифіліну гідротартрату засновано на виділенні з рослинної сировини (переважно жовтозілля широколистоного). Разом з цільовим продуктом в еквівалентній кількості екстрагується алкалоїд сенецифілін. Останній є схожим по структурі з платифіліном, але за рахунок наявності ненасиченого зв'язку в піролізидиновому ядрі чинить гепато-, нефротоксичну та канцерогенну дію. Тож, у виробництві якісних лікарських засобів на основі платифіліну гідротартрату необхідно проводити об'єктивний контроль супровідних домішок як вихідної субстанції, так і готового препарату.

Згідно нормативної документації вміст домішок в субстанції платифіліну гідротартрату та препараті «Платифілін-Здоров'я» контролюється методом ТШХ. Методики, що засновані на цьому методі, мають ряд суттєвих недоліків, для подолання яких нами запропоновано використання обернено-фазової вискоефективної тонкошарової хроматографії (ОФ ВЕТШХ) з наступною дериватизацією.

В роботі розроблено наскрізну методику граничного/кількісного визначення сенецифіліну та інших супровідних домішок для субстанції платифіліну гідротартрату та препарату «Платифілін-Здоров'я».

В якості рухомої фази використано суміш розчинників метанол – 25 % водний розчин аміаку в співвідношенні 95 : 5 (v/v), а в якості нерухомої фази – ВЕТШХ-пластинку «Nano-Silica gel RP-18W» з флуоресцентним індикатором, що дає білу флуоресценцію. Це дозволяє за 7 хвилин відділити домішку сенецифіліну та основного продукту гідролізу платифіліну (платинецинового спирту) від основної речовини (R_f 0,70 для сенецифіліну, 0,48 для платифіліну та 0 для платинецинового спирту) і суттєво зменшити об'єм проб, що наносяться на пластинку.

Границя детектування (використання методу внутрішньої нормалізації для визначення неідентифікованих домішок) складає 0,10 мкг/пляма, а для сенецифіліну – 0,05 мкг/пляма. Вказані дані відносяться до методики граничного визначення домішок у субстанції та препараті з використанням мінімального набору для проведення хроматографування з ручним нанесенням проб [1]. Для граничного випробування запропоновано спеціальний надпропорційний режим з використанням звичайних планшетних сканерів (мінімум яскравості та максимум контрасту), що дозволяє чітко фіксувати мінімальні кількості сенецифіліну на ВЕТШХ-пластинці з флуоресцентним

індикатором після її послідовного проявлення (пари йоду – розчин фосфорої кислоти – нагрів 105 °С).

При використанні спеціалізованого обладнання фірми CAMAG, що дає можливість отримувати 3D-хроматограми (рис.), розроблена методика дозволяє кількісно оцінити вміст домішок в субстанції та препараті.

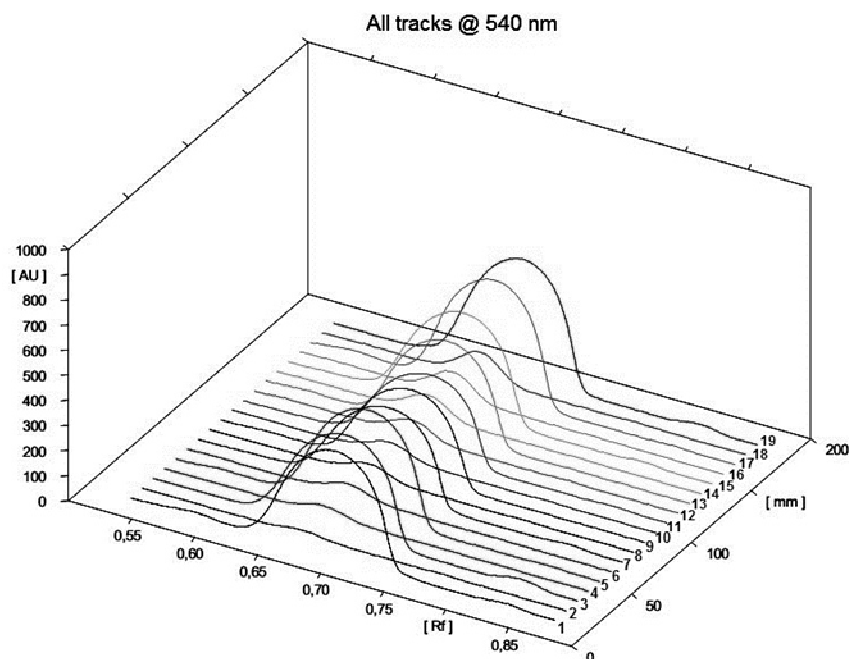


Рис. 3D-хроматограми кількісного визначення неідентифікованих домішок в субстанції платифіліну гідротартрату та препараті «Платифілін-Здоров'я» (треки 1, 5, 9, 13, 17 – випробувані розчини субстанції; треки 3, 7, 11, 15, 19 – випробувані розчини препарату; треки 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 – відповідні розведення стандартного зразка платифіліну гідротартрату в діапазоні 25 % - 225% від номінального вмісту домішки)

Валідацію методики проводили відповідно до вимог Державної фармакопеї України [2] за наступними характеристиками: специфічність (селективність), робастність, правильність, прецизійність (збіжність), лінійність, межа детектування, межа кількісного визначення та діапазон використання. Встановлено, що контроль сенецифіліну та інших домішок з невизначеністю результату аналізу в 25 % можна проводити в лінійному діапазоні 25 % – 225 % (від номінального) з достатньою правильністю та збіжністю як для сенецифіліну, так і для неідентифікованих домішок. Межа детектування для сенецифіліну та платифіліну склала 0,02 мкг/пляма, межа кількісного визначення 0,05 мкг/пляма.

Методика отримала позитивну оцінку під час апробації в відділі контролю якості ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

1. Колісник А.В. Розробка методики контролю сенецифіліну та інших супровідних домішок в субстанції платифіліну гідротартрату та ін'єкційному препараті «Платифілін-Здоров'я» методом ОФ ВЕТШХ / Колісник А.В. / Фармаком. – 2015. № 2. С. 68 – 75
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІПЕГ, 2001. – 556 с. Доповнення 1. – 520 с. – Доповнення 2. – 2008. – 620 с.