Өндөр идэвхт шингэний хроматографийн аргаар Ропивакайны гидрохлоридын тарилгын уусмалын чанарыг үнэлсэн үр дүнгээс

Б.Сувдгэрэл[1], Б.Баясгалан[1], Э.Сарнайзул[1]

[1]Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль, Эм зүйн сургууль
Цахим хаяг: suvdgerel_gerlee@yahoo.com, Утас: 88045467

Түлхүүр үг:

Мэдээгүйжүүлэх эм
Баригдах хугацаа
Хамгаалагч багана
Хроматографийн нөхцөл

Товч утга: Монгол улсад үйлдвэрлэгдсэн Ропивакайн 7.5 мг/мл, Ропивакайн 10 мг/мл тарилгын уусмал эмийн үндсэн үйлчлэгч бодис болох ропивакайн гидрохлоридын таних урвал болон тооны тодорхойлолтыг өндөр идэвхт шингэний хроматограф (ӨИШХ)-ийн 2 аргачлалаар хамгаалагч колонк ашигласан болон ашиглаагүй гэсэн байдлаар хийж гүйцэтгэсэн. Ингэхэд хамгийн тохиромжтой нь хөдөлгөөнт фаз: ацетонитрил:А уусмал/75:25 (А уусмал калийн дигидрофосфатын pH 2.5 буфер уусмал), баганын дулаан: +25 хэм, багана: C-18, 3CR, 83*4.6 мм, урсгалын хурд: 1.0 мл/мин, хэмжилтийн долгионы урт: 220нм, хамгаалагч колонк ашиглаагүй нөхцөл байв. Энэ аргачлалын дагуу стандарт бодисын уусмалтай харьцуулан хроматограф явуулан хроматограммыг бүртгэж баригдах хугацааг тодорхойлоход стандарт уусмалын баригдах хугацаа дунджаар 1.73 минут, судалж буй уусмалуудын баригдах хугацаа дунджаар 1.69 минут байв. Хроматограммын пикийн хэлбэр зөв, төгсгөлийн фактор 2-оос бага, ропивакайны гидрохлоридын агууламжийг тооцоход 7.33 мг/мл, 9.83 мг/мл байв.

Үндэслэл: Ропивакайны гидрохлоридын тарилгын уусмал эм нь манай улсын зайлшгүй шаардлагатай эмийн VIII дугаар жагсаалтад орсон бөгөөд амино амидын бүлэгт хамаарах удаан үйлчилгээтэй хэсгийг мэдээгүйжүүлэх эм юм.[3] Энэхүү тарилгын эм нь үйлчлэгч бодисыг уусгах замаар тарилгын нэрмэл ус ба тохирох туслах бодисыг нэмж бэлтгэсэн холимог юм. Тарилгын эм нь найрлага, тоон үзүүлэлтээр фармакопейн шаардлага хангасан байх ёстой бөгөөд тооны тодорхойлолтыг хийх ӨИШХ-ийн тохиромжтой аргыг боловсруулан уусмалын концентрацыг зөв тодорхойлох зайлшгүй шаардлагатай юм. ӨИШХ-ийн арга нь сүүлийн үеийн мэдрэг шинжилгээний аргуудын нэг бөгөөд шинжилгээг явуулах хроматографийн нөхцөл буюу хөдөлгөөнт фаз, баганын хэмжээ, дулаан, хэмжилтийн долгионы урт зэрэг үзүүлэлтийг хэрхэн сонгохоос үр дүн ихээхэн хамаардаг.

Зорилго: Ропивакайн гидрохлоридын тарилгын уусмал эмийн үндсэн үйлчлэгч бодисыг ӨИШХ-ийн аргаар таних болон агууламжийг тодорхойлох тохиромжтой аргыг боловсруулах

Зорилт:

1. Ропивакайн гидрохлоридыг тодорхойлох ӨИШХ-ийн аргын тохиромжтой нөхцөлийг сонгох
2. Тарилгын уусмалд агуулагдах үндсэн үйлчлэгч бодисыг таних
3. Ропивакайны 7.5 мг/мл, 10 мг/мл тарилгын уусмал эмийн үндсэн үйлчлэгч бодисын агууламжийг тодорхойлох

Арга, аргачлал: Ропивакайны гидрохлоридын хэмжээг ӨИШХ-ийн дараах 2 аргачлалаар таньж тодорхойлно.
Аргачлал 1: Ропивакайны гидрохлорид тарилгын

уусмал эмийг ӨИШХ-ийн аргаар хөдөлгөөнт фаз: ацетонитрил:буфер уусмал/60:40, баганын дулаан: +25 хэм, багана: C-18, 3CR, 83*4.6мм, урсгалын хурд: 1.2 мл/мин, хэмжилтийн долгионы урт: 240нм нөхцөлд шинжилж буй уусмал болон стандарт бодисын уусмалаас 20 мкл багажинд тарьж хроматограф явуулна.

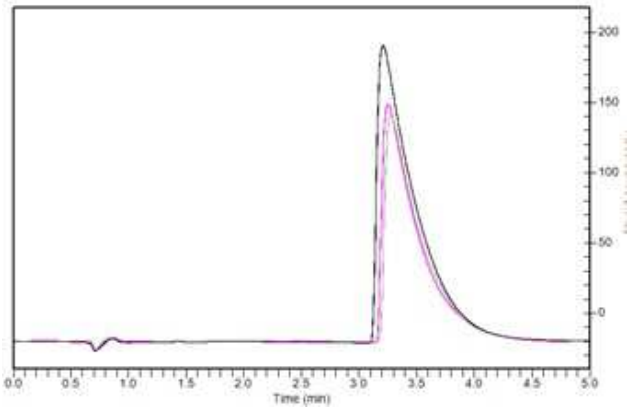
Буфер уусмал бэлтгэх pH=8: 1.3 мл 1М Натрийн фосфатын уусмал (NaH_2PO_4) авч 1000 мл хэмжээст колбонд хийж дээр нь 32.5 мл 0.5М 2-халагдсан натрийн фосфат дигидратийн ($Na_2HPO_4•2H_2O$) уусмал нэмээд хэмжээс хүртэл нэрмэл усаар дүүргээд шүүнэ.

Аргачлал 2: Ропивакайны гидрохлорид тарилгын уусмал эмийг ӨИШХ-ийн аргаар хөдөлгөөнт фаз: ацетонитрил:А уусмал/75:25, баганын дулаан: +25 хэм, багана: C-18, 3CR, 83*4.6 мм, урсгалын хурд: 1.0 мл/мин, хэмжилтийн долгионы урт: 220нм нөхцөлд шинжилж буй уусмал болон стандарт бодисын уусмалаас 10 мкл багажинд тарьж хроматограф явуулна.

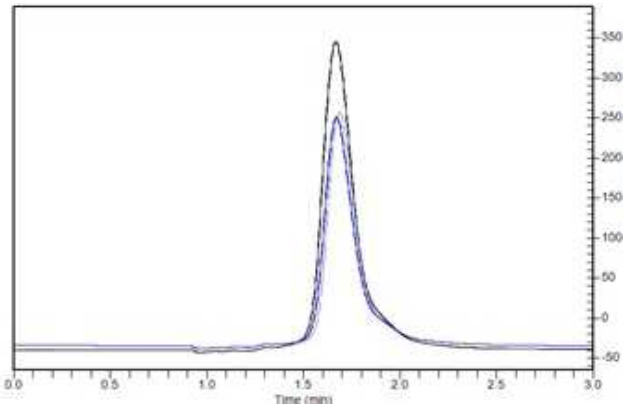
Буфер уусмал бэлтгэх: 25 мМ Калийн дигидрофосфатын (KH_2PO_4) уусмал бэлтгэн уусмалын орчинг фосфорын хүчлээр 2.5 болгон тохируулаад, шүүнэ.

Туршилтыг аргачлал тус бүрд хамгаалагч багана ашиглах болон хамгаалагч багана ашиглахгүй гэсэн 2 төрлөөр хроматограф явуулан харьцуулан судална.

Үр дүн: Дээрх аргачлалуудын дагуу шинжилгээ хийж гүйцэтгэн аргын тохиромжтой байдлыг пикийн талбайн харьцангуй стандарт хазайлт 2%-иас ихгүй байх, баригдах хугацааны харьцангуй стандарт хазайлт 1%-иас ихгүй байх, пикийн төгсгөлийн фактор 2-с ихгүй байх зэрэг үзүүлэлтээр үнэлэв.



Зураг 1. Аргачлал 1, хамгаалагч багана ашиглаагүй хроматографийн үр дүн



Зураг 2. Аргачлал 2, хамгаалагч багана ашиглаагүй хроматографийн үр дүн

1, 2-р зургаас харахад хамгаалагч багана ашиглаагүй үед аргачлал тус бүрт стандарт уусмал, шинжилж буй уусмалуудын баригдах хугацаа ижил байв.

Ропивакайны гидрохлоридын хэмжээг тооцоолох: Аргачлал тус бүрд судалж буй уусмал болон стандарт бодисын пикийн талбайн шингээлтүүдийг харьцуулан тодорхойлсон. Хроматограммыг бүртгэж 1 мл тарилгын уусмал эмэнд агуулагдах ропивакайн гидрохлоридын хэмжээг тооцож гарсан үр дүнг хүснэгтээр үзүүлэв.

Хүснэгт 1. ӨИШХ-ийн аргачлал 1-ийн дагуу хийсэн судалгааны үр дүн

Үзүүлэлт	Хамгаалагч багана ашиглахад		Хамгаалагч багана ашиглаагүй	
	7.5 мг/мл	10 мг/мл	7.5 мг/мл	10 мг/мл
Баригдах хугацаа (мин) Стандарт уусмал	4.10	4.06	3.29	3.27
Баригдах хугацаа (мин) Дээж уусмал	4.18	4.12	3.26	3.19
Пикийн төгсгөлийн фактор: Стандарт уусмал	3.55	3.51	3.52	3.41
Пикийн төгсгөлийн фактор: Дээж уусмал	3.22	2.98	2.82	3.06
Ропивакайны гидрохлоридын агууламж, мг/мл	7.42	9.81	7.51	9.96

Хүснэгт 2. ӨИШХ-ийн аргачлал 2-ийн дагуу хийсэн судалгааны үр дүн

Үзүүлэлт	Хамгаалагч багана ашиглахад		Хамгаалагч багана ашиглаагүй	
	7.5 мг/мл	10 мг/мл	7.5 мг/мл	10 мг/мл
Баригдах хугацаа (мин) Стандарт уусмал	2.55	2.64	1.73	1.73
Баригдах хугацаа (мин) Дээж уусмал	2.14	2.25	1.69	1.68
Пикийн төгсгөлийн фактор: Стандарт уусмал	2.96	3.01	1.61	1.61
Пикийн төгсгөлийн фактор: Дээж уусмал	3.47	3.14	1.71	1.56
Ропивакайны гидрохлоридын агууламж, мг/мл	7.47	9.91	7.33	9.83

Хэлцэмж: Таних урвал болон тооны тодорхойлолтыг 2 аргаар хамгаалагч багана ашиглах болон ашиглаагүй гэсэн нөхцөлд судлан хамгийн тохиромжтой арга бол бидний тогтоосон ӨИШХ-ийн аргачлал 2 болох нь үйлчлэгч бодисын баригдах хугацаа, пикийн төгсгөлийн фактор, ропивакайны гидрохлоридын агууламжийг тодорхойлсон үр зэргээс харагдаж байлаа. Бидний судалгааны үр дүн нь найрлагадаа натрийн хлорид агуулсан ропивакайны гидрохлоридын тарилгын уусмал эмийн ӨИШХ-ийн шинжилгээнд хүчиллэг чанар бүхий буфер уусмал ашигласан нь илүү үр дүнтэй байдаг гэсэн өмнөх судлаачдын үр дүнтэй нийцэж байна[5].

Дүгнэлт:

1. Ропивакайны гидрохлоридын тарилгын уусмал эмийн үндсэн үйлчлэгч бодис ропивакайны гидрохлоридын агууламжийг тодорхойлох тохиромжтой арга нь хамгаалагч багана ашиглаагүй ӨИШХ-ийн аргачлал 2 байсан ба хроматограммын пикийн хэлбэр зөв, төгсгөлийн фактор 2-оос бага байв.
2. Хамгаалагч багана ашиглаагүй үед аргачлал тус бүрт стандарт уусмал, шинжилж буй уусмалуудын баригдах хугацаа ижил байсан ба ропивакайны гидрохлоридыг танихад тохиромжтой байв.
3. Хамгаалагч багана ашиглаагүй ӨИШХ-ийн аргачлал 2-оор ропивакайны гидрохлоридын агууламжийг тодорхойлоход 7.33 мг/мл, 9.83 мг/мл байв.

Ном зүй:

1. *Монгол Улсын Үндэсний Фармакопей, УБ хот, 2011; х459-462*
2. *The United States Pharmacopeia 38, 2015, х5225-5228*
3. *Gaurav Kuthiala, Geeta Chaudhary.Ropivacaine: A review of its pharmacology and clinical use*
4. *J.H.McClure. Ropivacaine. British Journal of Anaesthesia 1996; 76: 300-307*
5. *SrideviChigutupati., Raju NemelaAppala, Kesavanarayanan Krishnan Selvarajan, Chu How Khaw, Chun Foo Teoh, Livyashry-Batumanathan, jahidul Islam Mohammad. LC method development and validation for the determination of ropivacaine hydrochloride in bulk drug and pharmaceutical formulation. Pharmaceutical Chemistry Journal 2017*

High-performance liquid chromatography method for quantification of ropivacain hydrochloride in injection

Suvdgerel B[1], Bayasgalan B[1], Sarnaizul E[1]

[1]Mongolian National University of Medical Science, School of Pharmacy
*Email: S*uvdgerel_gerlee@yahoo.com, Tel:88045467

Ropivacaine is a long-acting local anesthetic, synthesized in the S enantiomeric form which is less toxic to the Central Nervous systems. High-performance liquid chromatography (HPLC) was performed using a normal-phase C-18, 3CR, 83*4.6 column, a mixture of acetonitrile and phosphate buffer pH 2.5 (75:25, v:v) as the mobile phase, 1.0 ml/min flow rate and oven temperature of 25°C. Ropivacaine was detected by UV absorption, at 220 nm for identification and assay. Retention times were 1.73 min for standard solution and 1.69 min for an analytical solution, respectively. The peak shape of the chromatogram was correct, the tailing factor was less than 2, and the content of ropivacaine hydrochloride was 7.33 mg/ml and 9.83 mg/ml in analytical solution.

Keywords: Anaesthetic drug, retention time, guard column, chromatographic conditions