دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران

پردیس بین الملل- دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتری عمومی داروسازی

عنوان

معتبرسازی یک روشHPLC برای اندازه‌گیری نیتیسینون در فرآورده دارویی

استاد راهنما

سرکار خانم دکتر عفت سوری

نگارش

فرناز راهروان لاهیجی

ماه/سال

بهمن/ ۹۲

چکیده:

بیماری تیروزینمیا، یک اختلال مرتبط با اسیدآمینه تیروزین، با الگوی وراثتی اتوزومال مغلوب، می‌باشد. رعایت رژیم غذایی با سطح پایین تیروزین و فنیل آلانین به درمان تیروزینمیا کمک می‌کند اما در حال حاضر، تنها داروی مطرح در درمان این بیماری نیتیسینون می‌باشد.

هدف از این مطالعه طراحی یک روش stability-indicating HPLC برای اندازه‌گیری نیتیسینون در حضور مشتقات حاصل از تجزیه بوده است. بدین منظور تجزیه دارو در محیط اسیدی، قلیایی، اکسیدان، حرارت خشک، نور مرئی، نور UV و محیط خنثی مورد بررسی قرارگرفته است. طبق نتایج بدست آمده نیتیسینون، در محیط‌های نام برده نسبتا ناپایدار است. همچنین مطالعات نشان داد که محلول‌های تهیه شده ازپودر ماده اولیه پایداری کمتری در مقایسه با محلول‌های حاصل از پودر ماده اولیه نشان دارند.

جداسازی نیتیسینون و مشتقات حاصل ازتجزیه در محیط‌های مختلف با استفاده از ستون Nova-Pak C_{18} و مخلوطی از استونیتریل و بافرسدیم دی هیدروژن فسفات (NaH_2PO_4) با غلظت ۵۰ میلی مولار و pH ۲/۵ به نسبت ۵۵ به ۴۵ به عنوان فاز متحرک در طول موج ۲۸۰ نانومتر انجام شد. پیک مربوط به نیتیسینون بدون تداخل با مواد حاصل از تجزیه و مواد جانبی موجود در کپسول به دست آمد. روش اندازه‌گیری در محدوده ۵۰ - ۰/۵ میکروگرم در میلی-لیتر خطی بوده (r^2>۰/۹۹۹) و از دقت و صحت قابل قبولی (CV< ۱/۵٪ و Error<۱٪) برخوردار می‌باشد.با توجه به اینکه زمان بازداری مربوط به نیتیسینون کوتاه بوده و پیک مربوط به این دارو نیز هیچگونه تداخلی با مواد جانبی موجود در محصول دارویی و یا مواد حاصل از تجزیه ندارد، این روش به عنوان روشی مناسب بر پایه پایداری برای اندازه‌گیری نیتیسینون در فرآورده دارویی می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: نیتیسینون، تعیین پایداری، تجزیه، HPLC، آشکارساز UV

Abstract

Tyrosinemia is an error of metabolism, usually inborn, in which the body cannot effectively break down the amino acid tyrosine. Type 1 tyrosinemia is inherited in an autosomal recessive pattern. Nitisinone now used to slow the effects of hereditary tyrosinemia type 1.

In this study a simple and efficient stability-indicating HPLC method with short run time was developed for the determination of nitisinone. The stress degradation of nitisinone was studied in different acidic, basic, oxidative, thermal and photolytic conditions. The chromatographic separation was achieved on a Nova-Pak C18 column using a mixture of 50 mM NaH_2PO_4 (pH 2.5) and acetonitrile (45:55, v/v) as mobile phase. UV detection was performed at 280 nm. Good linearity was observed over the concentration range of 0.5-50 μg mL^{-1} with r^2 >0.999. The within-day and between-day precision values were less than 2%. The proposed method could be used for the determination of nitisinone in the presence of its degradation products and also dosage form excipients for the quality control purposes.

Keywords: Nitisinone, HPLC, Stress Degradation, Stability-indicating, UV detection