

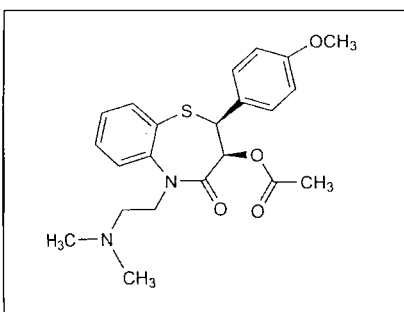


Diltiazem HCl crème 2% 30 g

Hai Holthuysen
Laboratorium Apotheek Viecuri
Medisch Centrum voor Noord-Limburg
Tegelseweg 210, 5912 BL Venlo
hholthuysen@viecuri.nl

Inleiding

Diltiazem is een geneesmiddel met veel indicaties. Het wordt in de cardiologie gebruikt bij hypertensie, angina pectoris en als anti-arrhythmicum bij atriumfibrilleren. De farmacologische werking van diltiazem wordt verklaard uit het feit dat het op cellulair niveau de calcium kanalen blokkeert. Hierdoor wordt de instroom van calciumionen verhinderd waardoor het samentrekken van met name spiercellen niet zal plaatsvinden. Van deze eigenschap wordt eveneens gebruik gemaakt bij de behandeling van anale fissuren (kloven/zweren) met diltiazem crème 2%. Door relaxatie van de anale kringspier kan de fissuur genezen. Ongeveer tweederde van de fissuren geneest met behulp van deze therapie. Daarnaast geeft lokale therapie met diltiazem minder vaak hoofdpijn als bijwerking dan de isosorbidedinitraat crème die veelal voor deze aandoening gebruikt wordt.



Diltiazem

Materialen en methode

HPLC-systeem

Het HPLC systeem bestaat uit een Alliance 2695 Separation Module met een 996 Photo Diode Array detector. De analytische kolom is een SymmetryShield RP8 (150 x 3,9 mm i.d.), 5 µm (Waters, Etten-Leur,

part no. WAT 200655) in combinatie met een voor kolom Symmetry C8 Sentry Guard (20 x 3,9 mm i.d.), 5 µm (Waters, Etten-Leur, part. No. WAT054250). De loopvloeistof bestaat uit een mengsel van een 0,1 M KH₂PO₄ buffer op pH 4 gebracht met fosforzuur 17% en acetonitril in een verhouding 70-30. De flow bedraagt 1,3 ml/min. De detectie vindt plaats bij 240 nm. Het injectievolume is 10 µl.

Grondstoffen en reagentia

Kaliumdiwaterstoffosfaat (Bufa B.V.)
Lichrosolv® Acetonitril
(VWR International)
Methanol p.a. (VWR International)
Fosforzuur 85% p.a.
(VWR International)
Diltiazem HCl (Fagron)
Amitryptiline HCl (Aldrich)

Interne standaard

Amitryptiline HCl (1,0 mg/ml in water)

Standaarden

Weeg af 50,0 mg diltiazem HCl en los dit op in 50,0 ml water (= oplossing A).

Standaard 50%:

0,50 ml oplossing A + 1,0 ml interne standaard ad 10,0 ml eluens

Standaard 100%:

1,00 ml oplossing A + 1,0 ml interne standaard ad 10,0 ml eluens

Standaard 150%:

1,50 ml oplossing A + 1,0 ml interne standaard ad 10,0 ml eluens

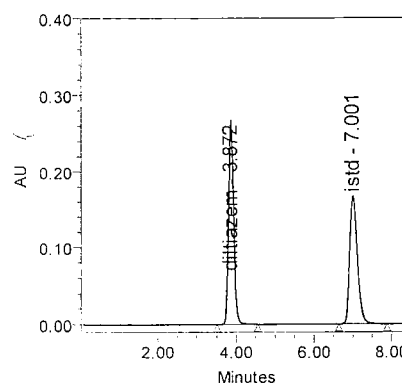
Monster

Weeg 1,0 g crème af in een beerglas. Voeg 10 ml water toe. Laat het mengsel kort koken en daarna afkoelen tot kamertemperatuur. Breng hierna alles kwantitatief over in een maatkolf van 20 ml en vul aan met water tot de streep. Hiervan:

1,00 ml + 1,0 ml interne standaard ad 10,0 ml eluens.

Chromatogram

Chromatogram van 100% standaard diltiazem HCl



De validatie

De methode is gevalideerd zoals omschreven in de op dit moment geldende instructie in ons laboratorium. Deze is afgeleid van het standaard werkvoorschrift "validatie analysemethoden" SOP 005 van de KNMP.

1. De calibratiecurve

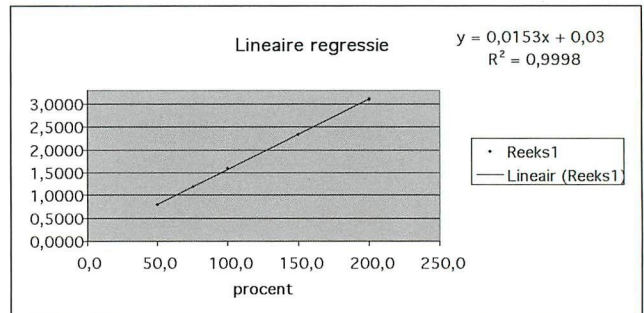
Er werd een kalibratielijne gemaakt met concentraties 50,75,100,150 en 200% ten opzichte van het gedeclareerde gehalte. De punten werden in triplo geanalyseerd.

2. Herhaalbaarheid

De herhaalbaarheid werd bepaald door de concentratie niveaus 50, 100, 200% zes maal volgens de bestaande methode uit te voeren. Als eis geldt dat de relatieve standaarddeviatie kleiner moet zijn dan 2%. Zie voor de waarden van de R.S.D. de tabel op de volgende pagina.

3. Recovery

In zes afzonderlijke maatkolven werd een hoeveelheid matrix afgewogen overeenkomend met de theoretische hoeveelheid matrix in het monster dat voor de analyse in gebruik wordt



R.S.D.-waarden.

genomen. Hieraan werden hoeveelheden toegevoegd van het werkzaam bestanddeel overeenkomend met 50,75,100,150 en 200% van de concentratie van het gedeclareerde gehalte. De afzonderlijke concentraties werden aansluitend geanalyseerd volgens het te valideren voorschrift. Als eis geldt dat de gemiddelde recovery gelijk moet zijn aan $100 \pm 3\%$. Zie voor de recovery de onderstaande tabel.

Concentratie	50%	75%	100%	150%	200%
R.S.D. herhaalbaarheid	0,18		0,19		0,05
Recovery	100,8	100,4	100,7	100,3	98,8

De conclusie

De methode voldoet aan de door ons gestelde validatie eisen. De methode kan in gebruik worden genomen voor de kwantitatieve bepaling van diltiazem HCl in de crème.

Literatuur

1. Informatarium Medicamentorum 2005.
2. Br J Surg 2002Apr;89(4):413-7: Kocher HM, et al. Randomized clinical trial assessing the side-effects of glyceryltrinitrate and diltiazem hydrochloride in treatment of chronic anal fissure.