

ISSN 2414-9195

ФАРМАКОМ

науково-практичний журнал

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

• наука

• технологія

• якість

• стандартизація

2
2016

од of analysis has sufficient convergence (found value relative confidence value of the interval Z (Δ_z (%) = 0.54 % is less than the critical value for the convergence of the results (1.6 %) and accuracy (the criterion insignificance systematic method error — systematic method error (0.44 %) and almost statistically insignificant) in the whole concentration range. Calculation of the linear dependence of the parameters carried out by least squares. The high value of the correlation coefficient ($r = 0.99983$) meets the acceptability criteria ($r = 0.99810$) and confirmed the linearity relationship between the taken («true»), and found azapentatsene amount in the range from 80 % to 120 %. The relative confidence interval of five parallel measurements ($\Delta_x = 0.82$ %) when checking intermediate precision quantification azapentatsene satisfies the eligibility criteria (≤ 1.6 %) (at $B = 5$ %). When checking the stability of the solutions of the relative value of the confidence interval of successive measurements of the optical density of the solution and the WS azapentatsene ($\Delta_t = 0.0015$) test solution ($\Delta_t = 0.0017$) meets the criterion of acceptability ($\Delta_t \leq \max \delta = 0.51$ %) (at $B = 5$ %), that is, solutions are stable for at least 5 hours. Predicted complete uncertainty analysis results (Δ_{tot} (%)) is 1.15 %, which does not exceed the maximum permissible uncertainty

analysis (≤ 1.6 %), i.e. the methodology will give correct results in other laboratories in terms of «quantitative determination». The studies found matching techniques eligibility criteria for the content of tolerance of ± 5 % on to validated characteristics: specificity, linearity, precision (convergence) is correct, the application range and intermediate precision. It is experimentally proved that this method can be reproduced correctly, and is suitable for the quality control of the eye drops at various stages of its life cycle.

Keywords: azapentacene, absorption spectrophotometric method, validation, standardization, eye drops.

Сиденко Лариса Николаевна. Ст. научний сотрудник лаборатории технологии готовых лекарственных средств ГП «ГНЦЛС» (2008), к.фарм.н. (2008), Ст. научний сотрудник (2016).

Назарова Елена Сергеевна. Зав. лабораторией анализа, качества и стандартизации лекарственных препаратов ГП «ГНЦЛС» (2009), к.фарм.н. (2005), Ст. научний сотрудник (2016).

УДК 547.792:543.544.5.068.7:[615.31:615.213]

Кучеренко Л.І., Німенко Г.Р., Ващенко О.В., Ващенко В.В.
НВТ «Фарматрон»
Запорізький державний медичний університет

Щодо сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ. Повідомлення 2: вибір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ (градієнтне елюювання)

На підставі попередніх досліджень встановлено, що одночасне визначення вмісту карбамазепіну й тіотриазоліну ускладнюється такими факторами, як відмінність у розчинності та значна різниця хроматографічної рухливості речовин (малополярного карбамазепіну та сильнополярного тіотриазоліну). При ізократичному елююванні не вдалося вибрати умови одночасного визначення цих речовин, за яких об'єм утримування тіотриазоліну міг би істотно відрізнитися від «мертвого» об'єму колонки. Для вирішення цього питання нами було використане градієнтне елюювання.

В умовах градієнтного елюювання можливо вирішити поставлену перед нами задачу одночасного визначення діючих компонентів. Однак є недолік таких умов, що пов'язаний з низьким оптичним поглинанням тіотриазоліну та необхідністю проведення аналізу за довжини хвилі 220 нм. При спробі проведення аналізу при 230 нм зменшилась чутливість виявлення компонентів.

Ключові слова: карбамазепін, тіотриазолін, модельна суміш, високоефективна рідинна хроматографія, градієнтне елюювання.

Епілепсія — це хронічна патологія, що викликає порушення всіх показників діяльності центральної нервової системи (ЦНС), від яких страждає пам'ять, мислення, емоційна сфера. І серед різноманітних форм патології ЦНС вона посідає одне з провідних місць. Незалежно від етнічних та географічних ознак епілепсія зустрічається у 1-2 % людей. Приблизно у 5 % людей протягом життя має місце хоча б один епілептичний напад [1, 2].

До недавнього часу лікування епілепсії було спрямоване, в основному, на ліквідацію нападів. Однак відомо, що тяжкість епілепсії визначається не тільки кількістю і характером

її пароксизмів, але і ступенем психічних змін у хворого. Епілепсія, що проявляється малими нападами, скронева епілепсія психомоторної, психосенсорної семіології та епілептичні напади автоматизму часто супроводжуються емоційними розладами — тривогою, страхом, напругою, невротичними явищами, порушенням пам'яті, що в свою чергу може призводити до епілептичного слабоумства і деградації особистості [1, 2].

Первинним завданням протисудомних засобів є пригнічення постійних епілептичних розрядів, що дезорганізують роботу інтеграційних систем мозку. Серед різних протиепілептичних

засобів карбамазепін (carbamazepine) є одним з найбільш активних, що добре зарекомендував себе на практиці [3].

Карбамазепін позитивно впливає при різних формах нападів — як найпростіших (без зміни свідомості), так і складних (поєднаних з порушенням свідомості), що свідчить про його ефективність як при симптоматичній, так і при криптогенній епілепсії. Перевагою карбамазепіну є його безпосередня дія при локалізації осередку збудження в скроневій ділянці, яке часто призводить до дефектів психічної сфери. Карбамазепін запобігає або редує частоту епілептичних нападів, нормалізує електроенцефалограму хворих. Є дані про ефективність препарату при гіперкінезах різного походження. Зазначалося виборче гальмування пентилентетразолових клонічних судом карбамазепіном. Поряд з антиконвульсивною активністю він має антидепресивну, тимолептичну і нормотимічну дію. Тому його призначають при афективних розладах. Позитивна дія відзначається при терапії карбамазепіном маніакально-депресивного стану. Слід відзначити особливу ефективність препарату при маніакальній фазі захворювання, проте він також проявляє протекторну дію відносно депресивного стану [3].

Продуктивним підходом до підвищення ефективності та зниження побічної дії антиконвульсантів є їх комбіноване використання з антиоксидантами, обґрунтоване даними, що з'явилися в останні роки, про важливу роль вільнорадикальних процесів у патогенезі епілепсії [2, 4].

Тому доцільно поєднувати протиепілептичні препарати з препаратами, що мають вплив на окислювально-відновні процеси, що нормалізують метаболізм ЦНС, підвищують енергозабезпечення тканин. Такими препаратами є нейрометаболічні засоби, що здатні захищати мозок і підвищувати резистентність організму до екстремальних впливів (гіпоксія → ішемія, травма мозку, епілепсія та ін.) [1, 3, 4].

Позитивним моментом застосування антиоксидантів при епілепсії є їх здатність підвищувати стійкість мозку до гіпоксії (судоми), активувати пластичні процеси в ЦНС (конвульсії викликають апоптоз), посилювати інтегративні механізми мозку [1].

Використання препаратів зі значною антиоксидантною здатністю може вважатися цілком логічним і доцільним для боротьби з больовими станами, а отже, може бути перспективним при спільному застосуванні з карбамазепіном при лікуванні невропатичного болю. Таким адекватним антиоксидантним препаратом є тіотри-

азолін — високоефективний лікарський засіб з широким спектром дії, що має антиоксидантну, протиішемічну, протизапальну, холатостимулюючу, антиаритмічну, мембраностабілізуючу, імуномодулюючу, протівірусну активність та стимулює регенерацію клітин. Він має виражену нормалізуючу дію на патобіохімічні процеси в головному мозку (інтенсифікація окисного продукування енергії в нейронах, зниження утворення синглетних форм кисню, реактивація антиоксидантної системи і посилення процесів адаптації нейронів в умовах гіпоксії), має церебропротекторну дію в умовах патології ЦНС, проявляє ноотропну, антиоксидантну, протиішемічну дію [4, 5].

Додавання карбамазепіну до тіотриазоліну дає можливість зменшити його побічні ефекти за рахунок зниження дози антиконвульсанту і забезпечити високу лікувальну дію [3].

При розробці оптимальних методів стандартизації для нових комбінованих лікарських засобів у вигляді таблеток важливу роль відіграють фізико-хімічні методи, одним з таких найсучасніших методів є високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) [6, 7, 8, 9].

Метою нашого дослідження є вибір рухомої фази при розробці ВЕРХ-методики ідентифікації та кількісного визначення тіотриазоліну та карбамазепіну в суміші.

Матеріали та методи

Для розробки оптимальних методик стандартизації модельної суміші на основі карбамазепіну з тіотриазоліном було використане градієнтне елюювання. Для цього в лабораторних умовах на кафедрі фармацевтичної хімії ЗДМУ була виготовлена модельна суміш карбамазепіну та тіотриазоліну в оптимальному співвідношенні 1.5:1 (використано тіотриазолін серії 410609, виробник — ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України, та карбамазепін серії 130223342, виробник — ZHEJIANG JUNOU PHARMACEUTICAL CO, LTD, Китай). Потім було обрано елюенти: метиловий спирт (MeOH), трифтороцтову кислоту (TFA), 0.01 М водний розчин тетрабутиламонію гідросульфату (TBAHS) у різних співвідношеннях та комбінаціях.

Дослідження проводили з використанням модульної системи для ВЕРХ BISCHOFF (BISCHOFF Analysentechnik GmbH, Німеччина) зі спектрофотометричним детектором Lambda 1010 на оберненій фазі.

Колонки:

— Prontosil Eurobond C18 (250 × 4.6 мм, діаметр частинок — 5 мкм);

Таблиця 1

Результати хроматографування модельної суміші карбамазепіну з тіотриазоліном при використанні градієнтного елюювання

Ч.ч.	Хроматографічні умови	Хроматограма
1	<p>Колонка Prontosil Eurobond C18, елюент А: 10 % MeOH – 90 % 0.05 % TFA – H₂O; елюент В: 80 % MeOH – 20 % 0.05 % TFA – H₂O. Градієнт: 1) 0 хв — 10 % В; 2) 4 хв — 10 % В; 3) 5 хв — 100 % В; 4) 15 хв — 100 % В. Об'єм утримування: тіотриазоліну — 4.78 мл, карбамазепіну — 9.72 мл.</p>	
2	<p>Колонка Prontosil Eurobond C18, елюент А: 20 % MeOH – 80 % 0.05 % TFA – H₂O; елюент В: 80 % MeOH – 20 % 0.05 % TFA – H₂O. Градієнт: 1) 0 хв — 20 % В; 2) 5 хв — 20 % В; 3) 7 хв — 100 % В; 4) 15 хв — 100 % В. Об'єм утримування: тіотриазоліну — 2.73 мл, карбамазепіну — 10.09 мл.</p>	
3	<p>Колонка Hypersil ODS (C18) u5, елюент А: 0.01 М ТВАНС; елюент В: 60 % MeOH – 40 % 0.01 М ТВАНС. Градієнт: 1) 0 хв — 10 % В; 2) 4 хв — 10 % В; 3) 5 хв — 100 % В; 4) 15 хв — 100 % В; 5) 20 хв — 0 % В. Об'єм утримування: тіотриазоліну — 5.18 мл, карбамазепіну — 9.24 мл.</p>	

— Hypersil ODS (C18) u5 (250 × 4.6 мм, діаметр частинок — 5 мкм).

Рухомі фази:

1 — елюент А: 10 % метанолу – 90 % 0.05 М розчину TFA – вода; елюент В: 80 % метанолу – 20 % 0.05 М розчину TFA – вода;

2 — елюент А: 20 % метанолу – 80 % 0.05 М розчину TFA – вода; елюент В: 80 % метанолу – 20 % 0.05 М розчину TFA – вода;

3 — елюент А: 0.01 М водний розчин ТВАНС; елюент В: 60 % метанолу – 40 % 0.01 М водного розчину ТВАНС;

Таблиця 1 (продовження)

Ч.ч.	Хроматографічні умови	Хроматограма
4	<p>Колонка Hypersil ODS (C18) u5, елюент А: 0.01 М ТВАНС; елюент В: 60 % MeOH – 40 % 0.01 М ТВАНС. Гرادієнт: 1) 0 хв — 20 % В; 2) 5 хв — 100 % В; 3) 12 хв — 100 % В; 4) 15 хв — 0 % В. Об'єм утримування: тіотриазоліну — 4.35 мл, карбамазепіну — 9.83 мл.</p>	
5	<p>Колонка Hypersil ODS (C18) u5, елюент А: 0.01 М ТВАНС; елюент В: 60 % MeOH – 40 % 0.01 М ТВАНС. Градієнт: 1) 0 хв — 25 % В; 2) 4 хв — 100 % В; 3) 11 хв — 100 % В; 4) 12 хв — 0 % В. Об'єм утримування: тіотриазоліну — 4.03 мл, карбамазепіну — 9.42 мл.</p>	

4 — елюент А: 0.01 М водний розчин ТВАНС;
елюент В: 60 % метанолу – 40 % 0.01 М вод-
ного розчину ТВАНС;

5 — елюент А: 0.01 М водний розчин ТВАНС;
елюент В: 60 % метанолу – 40 % 0.01 М вод-
ного розчину ТВАНС.

Швидкість рухомої фази — 1 мл/хв.

Аналітична довжина хвилі детектора —
220 нм, 230 нм.

Температура колонки — 25 °С.

Об'єм введеної проби — 20 мкл.

Приготування розчинів

Робочий розчин А: близько 0.025 г (точна на-
важка) модельної суміші діючих речовин (0.015 г
тіотриазоліну та 0.01 г карбамазепіну) поміща-
ють у мірну колбу місткістю 25 мл, розчиняють
у невеликій кількості метанолу, перемішують
та доводять метанолом до позначки.

Досліджуваний розчин В: 1 мл робочого роз-
чину А переносять у мірну колбу місткістю 10 мл
та доводять елюентом А до позначки.

У ході аналізу модельної суміші карабамазе-
піну та тіотриазоліну як елюенти використовуву-

вали: елюент А — 10 % метанолу – 90 % 0.05 М
розчину ТФА – вода; елюент В — 80 % метано-
лу – 20 % 0.05 М розчину ТФА – вода.

Колонка Prontosil Eurobond C18, градієнт —
кислий буфер.

Об'єм утримування тіотриазоліну в цих
умовах склав близько 4.8 мл, карбамазепіну —
близько 9.7 мл. Зразок хроматограми модельної
суміші наведений у Табл. 1, п. 1. Спостерігаєть-
ся дрейф нульової лінії, коефіцієнт розділення
пиків дорівнює 3, пік тіотриазоліну уширений,
ефективність хроматографічної колонки, що
розрахована за піком карбамазепіну, близько
3500 теоретичних тарілок.

У наступному дослідженні ми збільшили
концентрацію метанолу на першому етапі, при
цьому спостерігали зменшення дрейфу нульової
лінії. Крім цього, об'єм утримування тіотриазо-
ліну зменшився до 2.7 мл (див. Табл. 1, п. 2), що
близько до «мертвого» об'єму колонки, хоча ко-
ефіцієнт розділення пиків і збільшився до 10.

В подальшому ми застосували іон-парне елю-
ювання, градієнт — нейтральне середовище,
використовувались елюенти, що містять: А —

0.01 М водний розчин ТВАНС; В — 60 % метанолу – 40 % 0.01 М водного розчину ТВАНС (колонка Hypersyl ODS (C18) u5). При цьому спостерігається зменшення дрейфу нульової лінії, об'єм утримування тіотриазоліну збільшився від 4.35 мл до 5.18 мл (див. Табл. 1, пп. 3, 4). Коefіцієнт розділення піків дорівнює 3.5, симетрія піків задовільна.

Проведення останнього аналізу було здійснено за довжини хвилі детектора 230 нм, елюенти: А — 0.01 М водний розчин ТВАНС; В — 60 % метанолу – 40 % 0.01 М водного розчину ТВАНС (колонка Hypersyl ODS (C18) u5). Це призвело до зменшення різниці між складом елюента на початку і наприкінці хроматографування та, відповідно, до збільшення швидкості зміни концентрації елюента. При цьому зменшилась приблизно в 1.5 рази чутливість визначення обох компонентів і одночасно вирівнялась фонові лінія (див. Табл. 1, п. 5).

Результати та їх обговорення

На підставі попередніх досліджень [10] встановлено, що одночасне визначення вмісту карбамазепіну й тіотриазоліну ускладнюється такими факторами, як відмінність у розчинності та значна різниця їх хроматографічної рухливості (малополярного карбамазепіну та сильнополярного тіотриазоліну). При ізократичному елююванні не вдалося вдало підібрати умови одночасного визначення цих речовин, в яких об'єм утримування тіотриазоліну істотно відрізнявся би від «мертвого» об'єму колонки. Для вирішення цього питання нами було використане градієнтне елюювання за необхідних для нього умов.

Наведені вище дані дозволяють зробити висновок, що в умовах іон-парного градієнтного елюювання можливо вирішити поставлену перед нами задачу одночасного визначення діючих компонентів. Однак недолік таких умов аналізу пов'язаний з низьким оптичним поглинанням тіотриазоліну та необхідністю проведення аналізу за довжини хвилі 220 нм. При спробі проведення аналізу при 230 нм зменшилась чутливість визначення кожного з компонентів, але в той самий час зменшився і дрейф базової лінії. Подальше вдосконалення методики можливе при використанні елюентів, які є сумішшю ацетонітрилу та води.

Висновок

Градієнтне елюювання дозволяє одночасно визначити діючі речовини модельної суміші тіотриазоліну та карбамазепіну (1.5:1), що уможливорює одночасно як ідентифікацію, так і кіль-

кісне визначення методом ВЕРХ. Методика буде наведена у наступному повідомленні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зенков А.Р. Лечение эпилепсии у детей / А.Р. Зенков // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15, № 10. — С. 7-15.
2. Дзяк Л.А., Зенков А.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия. — К.: Книга плюс, 2001. — 168 с.
3. Підвищення ефективності лікування епілепсії / Кучеренко Л.І., Беленічев І.Ф., Мамчур В.Й. та ін. — Київ, 2015. — 4 с. — (Інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я / Укрмедпатентінформ; № 225-2015, Вип. 19 з проблеми «Фармація»).
4. Применение антиоксиданта группы 3-оксипиридина в комбинированной патогенетической терапии больных парциальными эпилепсиями / Авакян Г.Н., Рыжова М.В., Бадалян О.А. и др. // Журн. неврол. и психиат. — 2005. — № 6. — С. 21-25.
5. Тиотриазолин / Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. — Запорожье-Львов: Наутилус, 2005. — С. 26-40.
6. Георгиевский Г.В. Стабильность и установление сроков годности лекарственных средств // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств / под ред. чл.-кор. НАН Украины Георгиевского В.П. — Харьков: НТМТ, 2012. — Т. 3. — С. 1220-1262.
7. Георгиевский Г.В. Разработка комплекса физико-химических методик, обеспечивающих создание и контроль качества оригинальных отечественных препаратов, производных 1,2,4-триазола // Запорожский медицинский журнал. — 2011, Т. 13. — № 1. — С. 58-69.
8. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств / под ред. чл.-кор. НАН Украины Георгиевского В.П. — Харьков: НТМТ, 2012. — Т. 2. Хроматографические методы. — 474 с.
9. Підбір оптимальних умов аналізу штучної суміші ізоніазиду та тіотриазоліну методом високоефективної рідинної хроматографії / Кучеренко Л.І., Хромильова О.В., Моряк З.Б., Ткаченко Г.І. // Запорож. мед. журн. — 2014. — № 2. — С. 118-120.
10. Щодо сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ. Повідомлення 1: підбір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ / Кучеренко Л.І., Німенко Г.Р., Ващенко О.В., Ващенко В.В. // Фармацевтичний часопис: Наук.-практ. журн. — 2016. — № 1. — С. 54-58.

УДК 547.792:543.544.5.068.7:[615.31:615.213]

Резюме

Кучеренко Л.І., Німенко А.Р., Ващенко Е.В., Ващенко В.В.

НПО «Фарматрон»

Запорожский государственный медицинский университет

Относительно совместного определения карбамазепина и тиотриазолина в модельной смеси методом ВЭЖХ.

Сообщение 2: выбор фазы для совместного определения карбамазепина и тиотриазолина в модельной смеси методом ВЭЖХ (градиентное элюирование)

На основании предварительных исследований установлено, что одновременное определение содержания карбамазепина с тиотриазолином осложняется такими факторами, как различие в растворимости и значительная разница хроматографической подвижности веществ (малополярный карбамазепин и сильнополярный тиотриазолин). При изократическом элюировании не удалось удачно подобрать условия одновременного определения этих веществ, при которых объем удерживания тиотриазолина существенно отличался бы от «мертвого» объема колонки.

Для решения этого вопроса нами было использовано градиентное элюирование.

В условиях градиентного элюирования возможно решить поставленную перед нами задачу одновременного определения действующих компонентов. Однако недостаток таких условий анализа связан с низким оптическим поглощением тиотриазолина и необходимостью проведения анализа при длине волны 220 нм. При попытке проведения анализа при 230 нм уменьшилась чувствительность обнаружения компонентов, но при этом выровнялась базовая линия.

Ключевые слова: карбамазепин, тиотриазолин, модельная смесь, высокоэффективная жидкостная хроматография, градиентное элюирование.

UDC 547.792:543.544.5.068.7:[615.31:615.213]

Summary

Kucherenko L.I., Nimenko A.R.,
Vashchenko E.V., Vashchenko V.V.
NVT «Farmatron», Ukraine
Zaporozhye State Medical University, Ukraine

For joint definitions of carbamazepine and thiotriazolol in model mixture by HPLC. Message 2: selection phase for the joint determination of carbamazepine and thiotriazolol in the model mix HPLC (gradient elution)

Epilepsy — a chronic pathology that is a violation of all the indicators of CNS. Memory, thinking, emotional sphere suffer from it. Among the various forms and CNS pathologies, it is one of the leading.

The primary objective of anticonvulsants is permanent suppression of epileptic discharges that disrupt the work of integration of the brain. Among the various antiepileptic drugs one of the most active and well proven in practice are carbamazepine.

Carbamazepine has positive effects in various forms of seizures, as the easiest (no change of consciousness) and complex (combined with violation of consciousness), indicating its effectiveness both in symptomatic and cryptogenic epilepsy. Carbamazepine advantage is its direct effect in the localization of foci of excitation in the temporal region, which often leads to defects in the mental sphere. Carbamazepine prevents or reduces the frequency of seizures, EEG normalizes patients. There is evidence of efficacy at hyperkinesia of different origin. Noted the selective inhibition of carbamazepine pentilentetrazol clonic seizures. Along with anticonvulsant activity it has psychotropic properties such as antidepressant.

A positive aspect of the use of antioxidants in epilepsy is their ability to increase resistance to hypoxia of the brain (seizures), activate plastic processes in the central nervous system (convulsions cause apoptosis) strengthen the integrative mechanisms of the brain.

Therefore, the use of medicines with significant antioxidant capacity can be considered logical and reasonable to deal with painful conditions, and therefore may be promising in the joint application with carbamazepine in the treatment of neuropathic pain. This drug is adequate antioxidant thiotriazolol — highly effective drug with a broad spectrum of activity that has anti-

oxidant, antiischemic, membrane, immunomodulatory, antiarrhythmic, anti-inflammatory, antiviral and stimulating cell regeneration activity. He gives expressed normalizing effect on pathobiochemical processes in the brain (intensification of oxidative production of energy in neurons, reducing the formation of singlet oxygen, reactivation of the antioxidant system and enhance adaptation processes of neurons in hypoxia) has cerebroprotective action in terms of CNS pathology, shows neuroprotective, antioxidant, antiischemic action.

Adding carbamazepine to thiotriazolol enables to reduce its side effects by reducing the dose of anticonvulsants and provide high therapeutic effect.

The aim of our research is to develop methods and selection of items for the joint determination of carbamazepine and thiotriazolol in a model mixture by high performance liquid chromatography (HPLC) using gradient-elution pair.

To develop best practices for standardizing artificial mixtures based on carbamazepine and thiotriazolol gradient was used — even elution. To do this in the laboratory at the Department of Pharmaceutical Chemistry ZSMU model was made mixture of active ingredients in the optimal ratio of 1.5:1. Further research was carried out selection eluent containing methanol (MeOH), trifluoroacetic acid (TFA), 0.01 M solution tetrabutylammonium hydrosulfat (TBAHS) in various proportions and combinations.

Based on previous studies it was found that the simultaneous determination of carbamazepine with thiotriazolol complicated by the following factors: the difference in solubility and chromatographic big difference in their mobility (low-carbamazepine and strongly polar thiotriazolol). In isocratic elution was unable to successfully pick up the condition of simultaneous determination of these substances, which thiotriazolol amount of maintenance would significantly different from a dead volume of the column. To address this issue we used gradient elution with the necessary conditions for it.

Thus it can be argued that an even gradient elution ion can simultaneously identify the active ingredients of the model mix, carbamazepine and thiotriazolol, making it possible to simultaneously identify both identify and quantify by HPLC.

Keywords: carbamazepine, thiotriazolol, model mix, high performance liquid chromatography, gradient elution.

Кучеренко Людмила Іванівна. Професор (2015), д.фарм.н. (2010), завідувач кафедри фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Німенко Ганна Романівна. Викладач-стажист кафедри фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Ващенко Олена Володимирівна. К.х.н., мол. науковий співробітник НТК «Інститут монокристалів» НАН України, спеціаліст з якості НВТ «Фарматрон».

Ващенко Валерій Володимирович. К.х.н., ст. науковий співробітник НТК «Інститут монокристалів» НАН України, хімік-аналітик НВТ «Фарматрон».