

№2 (64)
2014

ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

И.Л. Комарицкий, О.М. Хишова, Н.Ю. Бевз, В.А. Георгиянц РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АМЛОДИПИНА БЕСИЛАТА МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ	59
--	-----------

Ю.Н. Жук, С.А. Васюк СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА В ТАБЛЕТКАХ	64
---	-----------

С.Л. Федорук, Т.В. Трухачева, К.А. Фроленков, В.П. Хейдоров ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРМО- И ФОТОДЕСТРУКЦИИ ХЛОРИНА E6 И ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ФОТОЛОН	70
--	-----------

С.Л. Федорук, Т.В. Трухачева, К.А. Фроленков, В.П. Хейдоров ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ЭКСКЛЮЗИОННОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-МАССОВЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА В ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ ФОТОЛОН	77
---	-----------

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

И.В. Шилова, Н.И. Суслов НООТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ЭКСТРАКТА НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ЛАБАЗНИКА ОБЫКНОВЕННОГО	84
---	-----------

С.Ю. Штрыголь, С.М. Дроговоз, М.В. Зупанец, А.В. Кононенко ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ	89
--	-----------

ОБЗОРЫ

Е.А. Дикусар, В.И. Поткин, Н.Г. Козлов, Д.А. Рудаков, С.Г. Стёпин ФАРМАКОФОРНЫЕ СОЛИ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ И АМИНОВ: СИНТЕЗ, СТРУКТУРА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СООБЩЕНИЕ 2. СОЛИ ЭЛЕМЕНТОРГАНИЧЕСКИХ И ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ, ФОСФИНОВ, АЗОТИСТЫХ ОСНОВАНИЙ, МЕТАЛЛОВ И КОМПЛЕКСОВ МЕТАЛЛОВ	94
--	-----------

Ю.А. Шерякова, О.М. Хишова ПОДСЛАСТИТЕЛИ В СИРОПАХ И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА.....	106
--	------------

spectrofluorometric methods for determination of amlodipine besylate in tablets / M. Abdel-Wadood Hanaa, A. Mohamed Niveen, Ashraf M. Mahmoud // Spectrochimica Acta. Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2008. – Vol. 70, N. 3. – P. 564–570.

9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – Доповнення 2. – Харків: РІРЕГ. – 2008. – 608 с.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кафедра промышленной технологии
с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 37-00-13,
Хишова О.М.

Поступила 13.11.2013 г.

Ю.Н. Жук, С.А. Васюк

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА В ТАБЛЕТКАХ

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Разработана методика спектрофотометрического определения метопролола тартрата в видимой области спектра, основанная на измерении оптической плотности окрашенного продукта реакции метопролола тартрата и бромкрезолового пурпурного при 399 нм в среде ацетона. Установлены оптимальные условия количественного определения метопролола тартрата в составе лекарственных форм. Определены коэффициенты стехиометрических соотношений между метопрололом тартратом и бромкрезоловым пурпурным. Проведена валидация разработанной методики по таким валидационным характеристикам, как линейность, прецизионность, правильность и робастность.

Ключевые слова: количественное определение, спектрофотометрический анализ, метопролола тартрат, бромкрезоловый пурпурный.

ВВЕДЕНИЕ

Метопролола тартрат ($C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_4O_6$ действует преимущественно на β_1 -адренорецепторы сердца. Обладает антиангинальным, антигипертензивным и антиаритмическим действием. Применяют при стенокардии напряжения, в ранней стадии инфаркта миокарда, для профилактики повторных инфарктов миокарда, при артериальных гипертензиях, тахиаритмиях, гипертиреозидизме, при сердечной недостаточности с тахикардией. Используется также для профилактики мигрени [1].

Количественное определение метопролола тартрата в субстанции Британская фармакопея рекомендует проводить методом неводного титрования [2]. Для этого навеску испытуемой субстанции растворяют в безводной уксусной кислоте и титруют раствором хлорной кислоты.

Точку конца титрования устанавливают потенциометрически. Для определения метопролола тартрата в составе лекарственных форм чаще применяют инструментальные методы анализа, как более чувствительные. Среди них доминируют хроматографические [3, 4] и спектрофотометрические методы анализа в ультрафиолетовой [5–8] и видимой областях спектра [9–11]. Описана методика спектрофотометрического определения в УФ-области спектра метопролола сукцината в таблетках и глазных каплях, заключающаяся в растворении навески лекарственного средства в растворе, содержащем дистиллированную воду, 0,1 М раствор хлороводородной кислоты и фосфатный буфер (6,8), и измерении оптической плотности полученного раствора при 224 нм [12]. Также предложен спектрофотометрический способ количествен-

ного определения метопролола тартрата в лекарственных формах, основанный на образовании окрашенного продукта реакции метопролола тартрата с солями меди (II) и измерении оптической плотности полученного соединения при 675 нм [13]. Несмотря на определенные достоинства описанных методик, некоторые из них являются недостаточно селективными, чувствительными или требуют дорогостоящего оборудования.

Поэтому целью работы стала разработка высокочувствительной, простой в выполнении и валидной спектрофотометрической методики определения метопролола тартрата в лекарственных формах на основе реакции с бромкрезоловым пурпурным (БКП). Для реализации этой цели были поставлены следующие задачи:

- определить оптимальные условия фотометрической реакции метопролола тартрата с БКП и рассчитать аналитические показатели чувствительности реакции;
- установить коэффициенты стехиометрических соотношений «метопролол – БКП»;
- разработать методики количественного определения метопролола тартрата в составе лекарственных форм;
- провести валидацию разработанных методик.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования стали таблетки «Метопролола тартрат» 0,1 г (Фармак (Украина), серия 71111), таблетки «Метопролола тартрат» 0,05 г (Фармак (Украина), серия 50711), таблетки «Корвитол 100» (Berlin-Chemie (Германия), серия 22013), таблетки «Корвитол 50» (Berlin-Chemie (Германия), серия 22026).

В работе использовались следующие реагенты и растворители: стандартный образец метопролола тартрата (Sun Pharmaceutical, серия АН-9-46930), БКП (Шосткинский завод химреактивов, партия 47), ацетон (Lab-Scan, Poch Ирландия, партия 4164/11).

Аналитическое оборудование: спектрофотометр Specord 200, весы электронные ABT-120-5DM, ультразвуковая баня ELMASONICE60 H.

Общая методика определения метопролола тартрата. Аликвотную часть

– (0,1–0,2 мг) помещают в мерную колбу вместимостью 10,00 мл, добавляют 1,00 мл 0,04% раствора БКП в ацетоне и доводят ацетоном до метки. Оптическую плотность измеряют на фоне компенсационного раствора, не содержащего исследуемого вещества, при длине волны 399 нм. Как раствор сравнения используют 0,015% раствор стандартного образца метопролола тартрата в ацетоне, содержащем 2% воды.

Определение метопролола тартрата в таблетках. Точную навеску – (0,0300–0,0596 г) «Метопролола тартрата» 0,1 г, (0,0300–0,0600 г) «Метопролола тартрата» 0,05 г, (0,0176–0,0352 г) «Корвитола 100», (0,0180–0,0356 г) «Корвитола 50» переносят в мерную колбу вместимостью 200,00 мл, добавляют 4,00 мл воды очищенной, доводят ацетоном до метки и озвучивают в ультразвуковой бане при комнатной температуре в течение 5 мин. После этого раствор фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Из следующих порций фильтрата берут 4,00 мл раствора, переносят в мерную колбу на 10,00 мл, добавляют 1,00 мл раствора БКП, доводят ацетоном до метки и анализируют по общей методике. Параллельно проводят реакцию с 1,00 мл 0,015% раствора стандартного образца метопролола тартрата. Расчет содержания действующего вещества проводят по общепринятой формуле.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При выборе растворителя были учтены растворимость метопролола тартрата и БКП, а также максимальное значение оптической плотности полученного раствора. Экспериментально было установлено, что метопролола тартрат взаимодействует с БКП в среде ацетона, содержащего 2% воды, с образованием окрашенного продукта с максимумом поглощения при 399 нм (рис. 1). Величина молярного коэффициента поглощения составляет $4,1 \cdot 10^4$, что свидетельствует о высокой чувствительности реакции.

Для определения соотношения стехиометрических коэффициентов между метопролола тартратом и БКП использовали метод молярных отношений (метод «насыщения») и метод непрерывных изменений (метод изомолярных серий) [14].

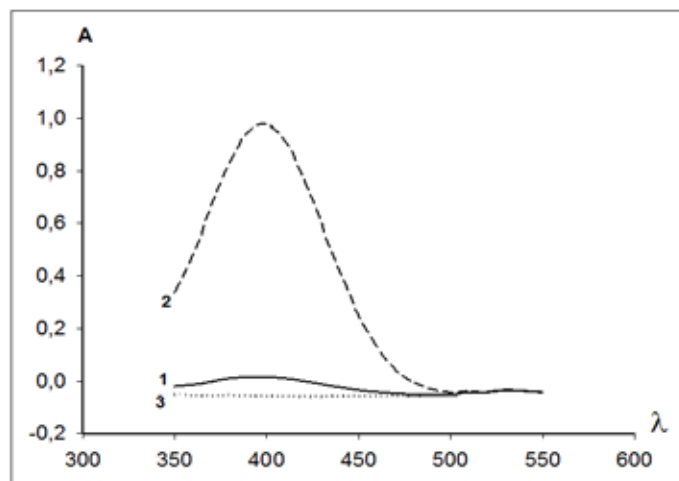


Рисунок 1 – Спектр поглощения БКП (1), продукта реакции метопролола тартрата с БКП (2), метопролола тартрата (3)

Как видно на рисунках 2 и 3, метопролола тартрат взаимодействует с БКП в соотношении 1:2, но в связи с тем, что в составе метопролола тартрата содержится 2

катиона метопролола, продукт реакции содержит монокатион метопролола и моноанион БКП. Таким образом, метопролол взаимодействует с БКП в соотношении 1:1.

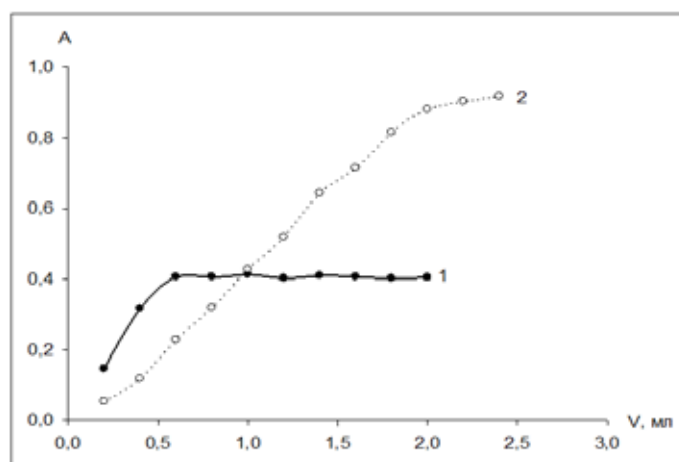


Рисунок 2 – Кривые насыщения метопролола тартрата при постоянной концентрации БКП (1) и БКП при постоянной концентрации метопролола тартрата (2)

Согласно с требованиями Государственной Фармакопеи Украины, методики количественного определения лекарственных средств, которые будут включены в аналитическо-нормативную документацию, должны быть валидированы [15]. Валидация методик количественного анализа лекарственных средств является основным условием обеспечения надежности результатов анализа. Поэтому, для проверки корректности предложенной

методики были определены основные валидационные характеристики, а именно: линейность, прецизионность, правильность и робастность.

Линейность. Линейная зависимость оптической плотности от концентрации исследуемого вещества находится в пределах 1–2 мг/100 мл. По полученным данным был построен график зависимости оптической плотности от концентрации метопролола тартрата (рисунок 4).

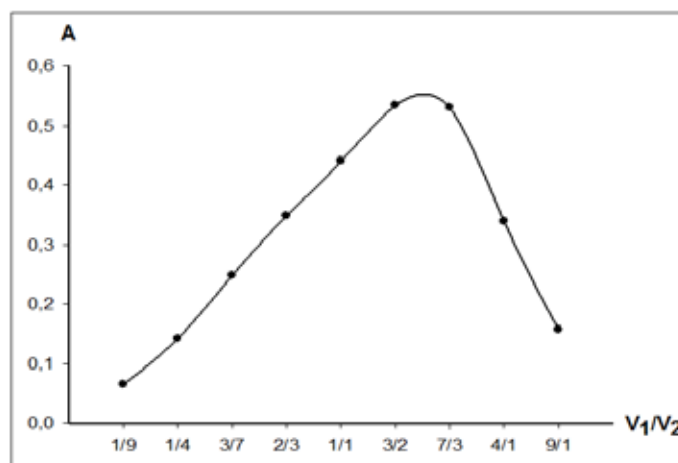


Рисунок 3 – График зависимости величины оптической плотности от состава изомольного раствора (V_1 – 0,0002 М раствор БКП, V_2 – 0,0002 М раствор метопролола тартрата)

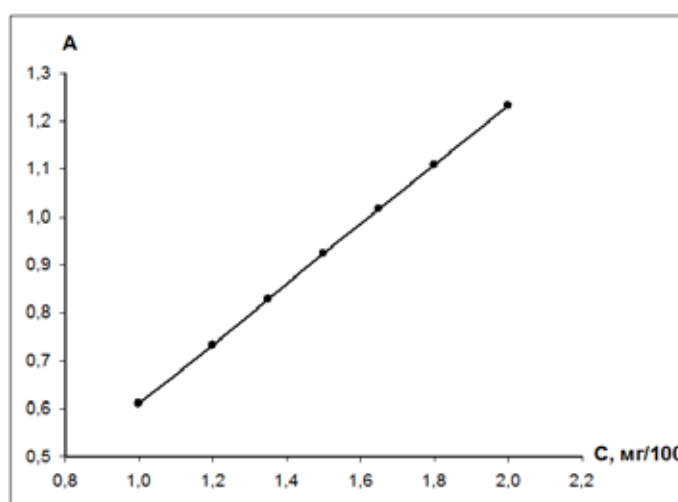


Рисунок 4 – График зависимости оптической плотности от концентрации метопролола тартрата

Полученные результаты, обработанные методом наименьших квадратов, свидетельствуют о линейности методики во всем диапазоне ее применения (таблица 1).

Прецизионность. Прецизионность была определена на уровне сходимости. Для этого для каждой из лекарственных форм было проведено по девять определений, охватывающих диапазон применения методики (три концентрации / три определения для каждой). Как видно из таблицы 2, разработанные методики позволяют получать результаты со сходимостью, достаточной для надежного определения исследуемого вещества в составе лекарственных средств.

Правильность. Правильность была установлена методом добавок. Как видно из таблицы 3, полученные критерии практической незначимости для каждой из лекарственных форм не превышают максимально допустимую неопределенность анализа.

Робастность. Робастность аналитической методики должна доказывать надежность результатов анализа при небольших изменениях параметров методики. Оценка робастности была проведена на стадии разработки методики путем определения факторов, влияющих на величину оптической плотности, а именно: количество добавленных реагентов и стабильность анализируемых растворов во времени.

Было установлено, что анализируемые растворы стабильны в течение не менее 30 минут (рисунок 5).

Было установлено, что при добавлении к анализируемому раствору $\pm 10\%$ БКП

от оптимального оптическая плотность практически не изменяется. Это видно на рисунке 6, где все три спектра (при добавлении 90, 100 и 110% реагента) накладываются друг на друга.

Таблица 1 – Показатели линейной зависимости

Уравнение линейной регрессии	$Y_i = bX_i + a$
Коэффициент корреляции, r	0,9999
Свободный член регрессионной прямой, $a \pm (S_a)$	$-2,018 \pm (0,5435)$
Тангенс угла наклона регрессионной прямой, $b \pm (S_b)$	$1,018 \pm (0,005400)$
Остаточное стандартное отклонение, S_0	0,1702

Таблица 2 – Сходимость результатов количественного определения метопролола тартрата в таблетках

Лекарственная форма	$\bar{X}$, (n=9)	S	RSD%	Δ_x
«Метопрололатартрат 0,1 г» Фармак	0,100	$7,47 \cdot 10^{-4}$	0,747	$1,39 \cdot 10^{-3}$
«Метопрололатартрат 0,05 г» Фармак	0,0500	$1,54 \cdot 10^{-4}$	0,308	$2,86 \cdot 10^{-4}$
«Корвитол 100» BerlinChemie	0,0965	$1,33 \cdot 10^{-4}$	0,138	$2,47 \cdot 10^{-4}$
«Корвитол 50» BerlinChemie	0,0477	$1,09 \cdot 10^{-5}$	0,0228	$2,03 \cdot 10^{-5}$

Таблица 3 – Правильность результатов количественного определения метопролола тартрата в таблетках

Лекарственная форма	$\bar{Z}$ (n=9)	RSD%	Δ_z	$\bar{Z} - 100$
«Метопрололатартрат 0,1 г» Фармак	100,6	0,0714	0,132	0,62
«Метопрололатартрат 0,05 г» Фармак	100,5	0,185	0,346	0,53
«Корвитол 100» BerlinChemie	99,61	0,191	0,353	0,39
«Корвитол 50» BerlinChemie	100,4	0,0708	0,132	0,44

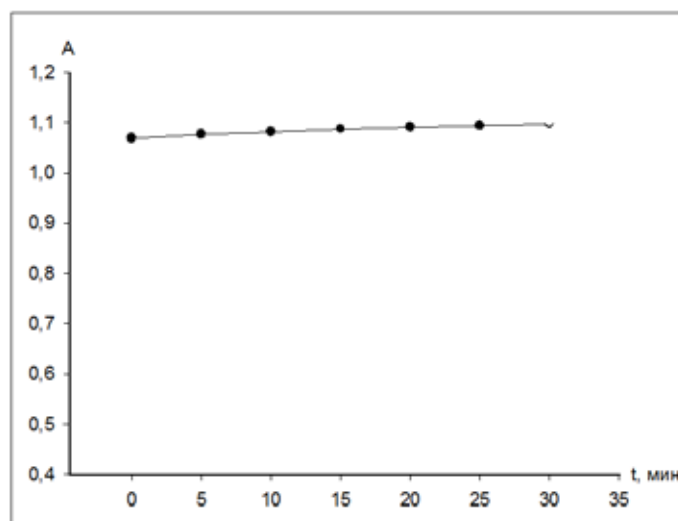


Рисунок 5 – Зависимость оптической плотности продукта реакции метопролола тартрата с БКП от времени

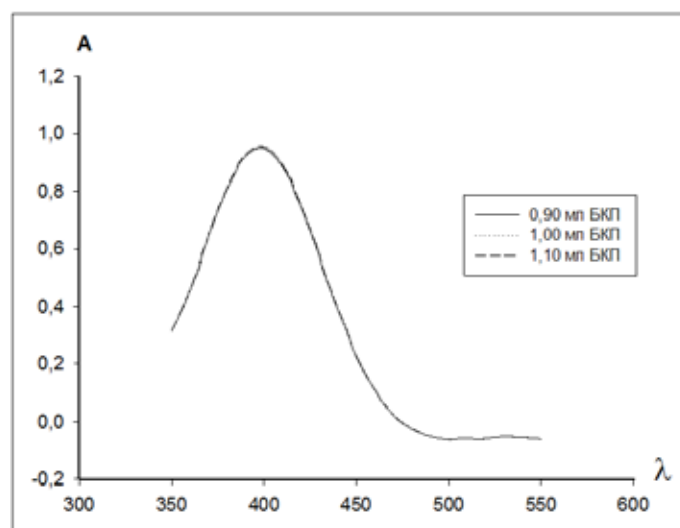


Рисунок 6 – Зависимость оптической плотности от длины волны при разных количествах реагента

ВЫВОДЫ

В результате работы установлено, что метопролола тартрат взаимодействует с БКП при комнатной температуре в среде ацетона, содержащего 2% воды. Изучаемая реакция является высокочувствительной: молярный коэффициент поглощения составляет $4,1 \cdot 10^4$.

Методом молярных отношений и методом непрерывных изменений установлено, что метопролол и БКП реагируют в соотношениях 1:1.

Разработана методика спектрофотометрического количественного определения метопролола тартрата в таблетках различных производителей.

Доказано, что разработанная методика по таким валидационным характеристикам, как линейность, прецизионность, правильность и робастность, валидна.

SUMMARY

Y.N. Zhuk, S.A. Vasjuk SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF METOPROLOL TARTRATE IN TABLETS

In this investigation a visible spectrophotometric method for the determination of metoprolol tartrate based on the absorbance of colored product of the reaction between metoprolol tartrate and bromocresol purple in acetone medium at 399 nm measurement was developed. The optimal conditions for the quantitative determination of metoprolol tar-

trate in the content of pharmaceutical drugs were established. The stoichiometric relationship coefficients between metoprolol tartrate and bromocresol purple were determined. The validation of the worked out procedure on such validated characteristics as linearity, precision, accuracy and robustness was carried out.

Keywords: quantitation, spectrophotometric analysis, metoprolol tartrate, bromocresol purple.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М.Д. Машковский. – М., 2000. – Т. 1. – 540 с.; Т.2. – 606 с.
2. British Pharmacopoeia. – Her Majesty's Stationery Office. – London, 2000.
3. Development and Validation of HPTLC Method for Simultaneous Determination of Amlodipine Besylate and Metoprolol Succinate in Bulk and Tablets / P.S. Jain [et al.] // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2012. – Vol. 74, № 2. – P. 152–156.
4. Stability Indicating Reverse phase Liquid chromatographic Method for the Determination of Metoprolol succinate in Pharmaceutical Dosage Forms / Sainath Kalisetty [et al.] // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2012. – Vol. 4, № 9. – P. 4420–4425.
5. Kalyan, L. Kunturkar. Development and validation of UV spectrophotometric method for determination of S (-) metoprolol succinate and clopidogrel bisulphate in bulk and tablet dosage form / Kalyan L. Kunturkar,

Hemant Kumar Jain // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 593–598.

6. Yilmaz, B. Determination of metoprolol in pharmaceutical preparations by zero-, first-, second- and third-order derivative spectrophotometric method / B. Yilmaz // International Journal of Pharma and Bio Sciences. – 2010. – Vol. 1, № 1. – P. 1–15.

7. Development and validation of the simultaneous UV spectrophotometric method for estimation of metoprolol succinate and olmesartan medoxomil in the tablet dosage form / Bindi N. Vora [et al.] // Original Research Article Pharmaceutical Methods. – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 44–47.

8. UV-VIS Spectrophotometric assay of metoprolol. Method validation / Magdalena Badulescu [et al.] // Farmacia. – 2008. – Vol. LVI, № 4. – P. 363–370.

9. El-Ries, M.A. AAS and spectrophotometric determination of propranolol HCl and metoprolol tartrate / M.A. El-Ries, F.M. Abou Attia, S.A. Ibrahim // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2000. – Vol. 24, № 2. – P. 179–187.

10. Hesham Salem. Spectrophotometric determination of β -adrenergic blocking agents in pharmaceutical formulations / Hesham Salem // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2002. – Vol. 29, № 3. – P. 527–538.

11. Amina, A.S. Colorimetric determination of β -blockers in pharmaceutical formulations / A.S Amina, G.H Ragabb, H Salehb // Journal

of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2002. – Vol. 30, № 4. – P. 1347–1353.

12. Moreshwar N.Kulkarni. Development and validation of spectrophotometric method for determination of metoprolol succinate / Moreshwar N.Kulkarni, Rajeshwar V.Kshirsagar, Dinesh M.Sakarkar // International Journal of ChemTech Research. – 2009. – Vol. 1, № 4. – P. 1273–1277.

13. Cesme, M. Spectrophotometric Determination of Metoprolol Tartrate in Pharmaceutical Dosage Forms on Complex Formation with Cu(II) / M. Cesme, D. Tarinc, A. Golcu // American Journal of Chemistry. – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 9–15.

14. Булатов, М.И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа – 5-е изд. / М.И. Булатов, И.П. Калинин. – Л.: Химия, 1986. – 432 с.

15. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доповнення 2. – 2008. – 620 с.

Адрес для корреспонденции:

69035, Украина,
г. Запорожье, пр. Маяковского, 26,
Запорожский государственный
медицинский университет,
кафедра аналитической химии,
+38(099)9120885,
lebed_yuliya@i.ua,
Жук Ю.Н.

Поступила 06.12.2013 г.

С.Л. Федорук¹, Т.В. Трухачева¹, К.А. Фроленков¹, В.П. Хейдоров²

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРМО- И ФОТОДЕСТРУКЦИИ ХЛОРИНА Е6 И ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ФОТОЛОН

¹РУП «Белмедпрепараты» (Минск, Республика Беларусь)

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Проведена работа по изучению процессов фотодеструкции лекарственной фармацевтической субстанции хлорина еб как в лекарственной форме, так и в свободном виде. Показано, что предложенная хроматографическая методика позволяет не только разделить основные продукты деструкции, но также и идентифицировать их. Установлено, что под воздействием излучения УФ-диапазона процессы деструкции протекают активнее в лекарственном средстве Фотолон, чем в фармацевтической субстанции хлорина еб. Изучено поведение хлорина еб и лекарственного средства Фотолон под воздействием лазерного излучения красного оптического диапа-