

Розробка методик кількісного визначення діючих інгредієнтів таблеток «Мігрепін»

Н.Ю.Бевз, Т.В.Звягінцева, Г.О.Сирова,
Л.Т.Киричок, І.В.Трутаєв, С.І.Миронченко

Національний фармацевтичний університет, Харківський національний медичний університет
Харків, Україна

Розроблено методики кількісного визначення діючих інгредієнтів експериментальної серії таблеток «Мігрепін», до складу яких входять анальбен, кофеїн, карбамазепін. Для кількісного визначення запропоновані спектрофотометрична та титриметричні методики. Достовірність наведених методик апробовано на модельних сумішах.

Ключові слова: фармацевтичний аналіз, кількісне визначення, анальбен, кофеїн, карбамазепін.

ВСТУП

Запалення та біль є найбільш поширеними симптомами різноманітних захворювань і становлять важливу клінічну проблему. За даними досліджень, гострі запальні процеси зустрічаються все частіше і зазвичай набувають затяжного перебігу; зростає кількість первинно хронічних запальних захворювань. Приблизно 30-40% випадків хронічного болю належать до невропатичного болю, який знижує якість життя хворих, їх соціальну адаптацію, працездатність і в багатьох випадках погано піддається лікуванню. У зв'язку із цим зростає соціальна і медико-економічна значимість проблеми діагностики та лікування болю.

Найпоширенішими причинами невропатичних больових синдромів є моно- і поліневропатії (діабетична, алкогольна), компресійна радикулопатія, невралгія трійничного нерва, інфекційні захворювання (постгерпетична невралгія, ураження периферичної нервової системи при СНІДі), дефіцит вітаміну В₁₂, розсіяний склероз. Крім того, визнано важливу роль невропатичного компонента в генезі больових

синдромів у пацієнтів зі злоякісними утвореннями і деякими соматичними захворюваннями.

У Харківському національному медичному університеті розроблено фармацевтичну композицію з політропним спектром фармакологічної дії під умовною назвою «Мігрепін», що містить діючі інгредієнти — калієву сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти, кофеїн та карбамазепін. В експериментах на лабораторних тваринах доведено політропний спектр фармакологічної активності наведеної композиції, який включає аналгетичну, протизапальну, антимігренозну, жарознижувальну та антиоксидантну дію та є перспективним для купірування цілого ряду больових синдромів запального генезу та мігрені [1-6].

Предметом дослідження є розробка методик кількісного визначення для діючих компонентів експериментальної партії таблеток «Мігрепін».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для проведення досліджень використовували експериментальну партію таблеток «Мігрепін», субстанції анальбену, кофеїну та карбамазепіну, які відповідають вимогам ДФУ. Для роботи застосовували мірний посуд класу А, реактиви, які відповідають вимогам ДФУ, аналітичні ваги «AXIS», спектрофотометр «SPECORD 200», тонкошарові пластинки з шаром силікагелю GF₂₅₄.

Ацидиметричне визначення анальбену. До точної наважки порошку таблеток, еквівалентної 0,1 мг анальбену, додають 40 мл суміші етилового спирту Р і хлороформу Р (1:1), перемішують протягом 1 хв. і титрують 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої від зеленувато-блакитного до рожево-червоного забарвлення водно-спиртового шару (індикатор —

суміш метилового оранжевого і метиленового синього (1:1). 1 мл 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої відповідає 22,91 мг $C_7H_3Cl_2O_2K$. Розраховують вміст $C_7H_3Cl_2O_2K$ в одній таблетці в міліграмах у перерахунку на середню масу таблетки.

Йодометричне визначення кофеїну. Точну наважку порошку таблеток, еквівалентну 50 мг кофеїну, обробляють хлороформом Р 4 рази по 5 мл і фільтрують крізь фільтр, змочений хлороформом Р, у мірну колбу ємністю 50 мл. Хлороформ Р відганяють нагріванням на водяній бані, залишки його видаляють продуванням повітря. Залишок розчиняють в 10 мл води Р і перемішують. До розчину, що утворився, додають 5 мл кислоти сірчаної, розведеної Р, перемішують і додають 20 мл 0,05 М розчину йоду. Суміш перемішують, доводять об'єм розчину до мітки водою Р і ретельно перемішують. Після відстоювання осаду впродовж 15 хв. розчин швидко фільтрують через невеликий жмучок вати в суху колбу, прикривши лійку годинниковим склом. Перші 10-15 мл фільтрату відкидають. У 25 мл фільтрату надлишок йоду відтитрують 0,1 М розчином натрію тіосульфату, додаючи в кінці титрування розчин крохмалю. Паралельно проводять контрольний дослід. Йод титрують після фільтрування в тих же умовах. 1 мл 0,05 М розчину йоду відповідає 5,305 мг $C_8H_{10}N_4O_2$. Розраховують вміст $C_8H_{10}N_4O_2$ в одній таблетці в міліграмах у перерахунку на середню масу таблетки.

Спектрофотометричне визначення карбамазепіну. Точну наважку порошку таблеток, еквівалентну 0,1 г карбамазепіну, поміщають в колбу ємністю 100,0 мл, додають 50 мл спирту етилового, перемішують протягом 1 хв., доводять тим же розчинником до мітки і перемішують. Отриманий розчин фільтрують, відкидаючи перші порції фільтрату. 1 мл фільтрату вміщують у мірну колбу ємністю 100,0 мл, доводять 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до мітки і перемішують. Оптичну густину досліджуваного

розчину вимірюють при довжини хвилі 285 нм відносно компенсаційного розчину. Як компенсаційний розчин використовують 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої.

Приготування розчину стандартного зразка карбамазепіну. 0,0500 г (точна наважка) карбамазепіну поміщають в мірну колбу ємністю 50 мл, розчиняють в 30 мл спирту етилового, доводять об'єм тим же розчинником до мітки і перемішують. 1 мл отриманого розчину вміщують у мірну колбу ємністю 100,0 мл, доводять 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до мітки і перемішують.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Кількісний вміст анальбену (калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти) [7-9] у складі таблеток визначали методом ацидиметрії у водному середовищі з додаванням ефіру або в спирто-хлороформній суміші. Як індикатор в обох способах використовували мішані індикатори – суміш розчинів метилового оранжевого і метиленового синього у співвідношенні 1:1. У результаті досліджень встановлено, що при титруванні у воді з додаванням ефіру спостерігається погане розчинення анальбену у воді та нечіткий перехід забарвлення індикатора.

Для покращення розчинення і повного виділення анальбену з таблеткової маси використовували суміш спирту і хлороформу у рівних об'ємах. Титрували з тим же індикатором до переходу забарвлення водно-спиртового шару від зеленувато-блакитного до рожево-червоного

Методику було апробовано на модельних сумішах, невизначеність окремого результату складає 2,63%.

Результати кількісного визначення анальбену в таблетках і метрологічні характеристики середнього результату наведені в табл. 1 [10].

Кількісне визначення кофеїну у складі таблеток ми пропонуємо проводити методом зворотної

ТАБЛИЦЯ 2

Результати кількісного ацидиметричного визначення анальбену в таблетках «Мігрелін»

$m_{\text{нав.}}$ порошку таблеток, г	T, г/мл	V 0,1М HCl, витрачений на титрування, мл	Знайдено анальбену в таблетках, мг	Метрологічні характеристики середнього результату
1,0003	0,02291	5,50	25,04	$\bar{x}=25,00$ $S^2=0,0267$ $S=0,1633$ $S_x=0,0667$ $D\bar{x}=0,4198$ $\Delta\bar{x}=0,1714$ $\bar{e}=0,69$
1,0013		5,55	25,24	
0,9992		5,50	25,07	
0,9996		5,45	24,83	
1,0007		5,45	24,80	
1,0012		5,50	25,02	

ТАБЛИЦЯ 2

Результати йодометричного кількісного визначення кофеїну в таблетках «Мігрепін»

$m_{\text{нав.}}^{\text{порошку}}$ таблеток, г	V 0,1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ у контрольному досліді, мл	V 0,1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, витрачений на титрування наважки, мл	$X_{\text{мг}}$ кофеїну	Метрологічні характеристики середнього результату
1,0008	9,80	4,90	10,35	$\bar{x}=10,03$ $S^2=0,0539$ $S=0,2322$ $S_x=0,0948$ $D\bar{x}=0,5969$ $\Delta\bar{x}=0,2393$ $\bar{e}=2,39$
1,0011		4,95	10,24	
1,0025		5,05	10,01	
0,9985		5,20	9,74	
0,9957		5,10	9,98	
0,9992		5,15	9,84	

йодометрії. При екстрагуванні кофеїну з таблеткової маси водою нами були отримані занижені результати. Для запобігання помилки визначення кофеїну з таблеткової маси нами запропоновано вилучати екстракцією хлороформом, потім хлороформ відганяти на водяній бані до сухого залишку, залишок розчиняти у воді, додавати надлишок 0,05 М розчину йоду в кислому середовищі, і через деякий час надлишок йоду відтитрували розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор розчин крохмалю.

Методику було апробовано на модельних сумішах, невизначеність окремого результату складає 1,57%.

Результати йодометричного кількісного визначення кофеїну в таблетках «Мігрепін» і метрологічні характеристики середнього результату наведені в табл. 2.

З метою вивчення можливості розробки методики кількісного визначення карбамазепіну методом абсорбційної спектрофотометрії нами були приготовлені розчини анальбену, кофеїну і карбамазепіну в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої та записано їх УФ-спектри (рис. 1).

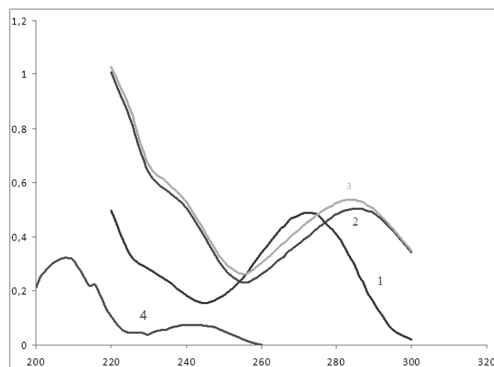


Рис. 1. УФ-спектри: 1 – 0,001% розчину кофеїну в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої; 2 – 0,001% розчину карбамазепіну в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої; 3 – суміші 0,001% розчинів кофеїну та карбамазепіну в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої у співвідношенні 1:10; 4 – 0,00025% розчину анальбену в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої.

УФ-спектр розчину анальбену в 0,1 М хлористоводневої кислоти складається з двох максимумів, один з яких розташований при 207 нм, а другий менш інтенсивний – при 240 нм. При довжини хвилі 260 нм анальбен вже не поглинає УФ-випромінювання. УФ-спектр розчину кофеїну в 0,1 М хлористоводневої кислоти має перегин смуги вбирання при 230 нм та широку похилу смугу з максимумом при довжині хвилі 273 нм. Спектр поглинання кислого розчину карбамазепіну має перегин смуги вбирання при 235 нм та широку похилу смугу з максимумом при 285 нм, яка могла б бути використана як аналітична смуга вбирання для кількісного визначення карбамазепіну методом абсорбційної спектрофотометрії. Анальбен не заважатиме визначенню, оскільки смуга його поглинання не перекривається зі смугою поглинання карбамазепіну. Водночас, хоча максимум поглинання кофеїну розташований при 273 нм, відбувається часткове перекривання смуг поглинання кофеїну і карбамазепіну, і при 285 нм кофеїн має певне поглинання, яке впливатиме на оптичну густину сумарного розчину (рис. 1).

Дослідженням ультрафіолетового спектра розчину суміші кофеїну і карбамазепіну 1:10 експериментально було доведено відсутність максимуму кофеїну на спектрі і збільшення оптичної густини в максимумі карбамазепіну при довжині хвилі 285 нм (рис. 1). Таким чином, кофеїн впливає на сумарний спектр поглинання, і цей вплив необхідно враховувати при кількісному визначенні карбамазепіну в таблетках.

Для запобігання впливу кофеїну на результати кількісного визначення карбамазепіну нами було приготовлено серію стандартних зразків кофеїну різної концентрації і розрахований питомий показник поглинання цих розчинів при довжині хвилі 285 нм.

Перевірка підпорядкування закону Бугера-Ламберта-Бера для розчинів кофеїну при довжині хвилі 285 нм свідчить, що лінійна залежність спостерігається в концентрації від

ТАБЛИЦЯ 3

Результати кількісного спектрофотометричного визначення карбамазепіну в таблетках «Мігрепін»

$m_{\text{нав.}}^{\text{порошку}}$ таблеток, г	$A_{I_{\text{св}}}^{1\%}$ кофеїну	A	$A_{\text{ст}}$	Знайдено карбамазепіну в таблетці, мг	Метрологічні характеристики середнього результату
0,2003	262	0,540	0,518	98,64	$\bar{x}=99,72$ $S^2=0,4259$ $S=0,6526$ $S_x=0,2664$ $Dx=1,6777$ $\Delta\bar{x}=0,6849$ $\bar{e}=0,69$
0,1998		0,542	0,518	99,28	
0,1985		0,537	0,516	99,34	
0,2009		0,545	0,517	99,50	
0,2011		0,550	0,517	100,36	
0,2006		0,552	0,516	101,19	

$1,00 \cdot 10^{-4}\%$ до $1,00 \cdot 10^{-3}\%$ і питомий показник поглинання становить 262 ± 10 .

Перевірка підпорядкування закону Бугера-Ламберта-Бера для розчинів карбамазепіну при довжині хвилі 285 нм свідчить, що лінійна залежність спостерігається в концентрації від $0,40 \cdot 10^{-4}\%$ до $1,60 \cdot 10^{-3}\%$ і питомий показник поглинання становить 523 ± 24 .

Методику кількісного спектрофотометричного визначення карбамазепіну було апробовано на модельних сумішах, невизначеність окремого результату складає 1,95%.

Вміст карбамазепіну в таблетці в міліграмах у перерахунку на середню масу таблетки розраховують за формулою:

$$x, \text{мг} = \frac{(A - C \cdot A_{I_{\text{св}}}^{1\%}) \cdot m_{\text{ст}} \cdot 100 \cdot 1 \cdot 100 \cdot m_{\text{сп}} \cdot 1000}{A_{\text{ст}} \cdot m_{\text{н}} \cdot 50 \cdot 1 \cdot 100},$$

де: A — оптична густина досліджуваного розчину;

$A_{\text{ст}}$ — оптична густина розчину стандартного зразка карбамазепіну;

$A_{I_{\text{св}}}^{1\%}$ — питомий показник поглинання кофеїну при довжині хвилі 285 нм;

C — концентрація кофеїну в отриманому розчині, %;

$m_{\text{н}}$ — маса наважки порошку розтертих таблеток, г;

$m_{\text{сп}}$ — середня маса таблетки, г;

$m_{\text{ст}}$ — маса наважки стандартного зразка карбамазепіну, г.

Результати кількісного спектрофотометричного визначення карбамазепіну в таблетках «Мігрепін» наведені в табл. 3.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено методики ацидиметричного кількісного визначення анальбену і йодометричного кількісного визначення кофеїну — компонентів таблеток «Мігрепін».

2. З метою розробки методики спектрофотометричного кількісного визначення карбамазепіну нами були вивчені спектральні характеристики анальбену, кофеїну, карбамазепіну та їх суміші. Встановлено, що анальбен не впливає на сумарний спектр поглинання, а кофеїн збільшує оптичну густина в максимумі при довжині хвилі 285 нм. Для запобігання впливу кофеїну на результати кількісного визначення карбамазепіну нами був розрахований питомий показник поглинання кофеїну при довжині хвилі 285 нм з подальшим його урахуванням у формулі розрахунку.

3. Методики кількісного визначення анальбену, кофеїну і карбамазепіну були метрологічно атестовані на модельних сумішах. Встановлено, що відносна невизначеність окремого визначення ацидиметричного титрування анальбену становить 2,63%, йодометричного титрування кофеїну — 1,57%, спектрофотометричного визначення карбамазепіну — 1,95%.

4. Експериментально доведено, що експериментальна партія таблеток «Мігрепіну» за кількісним вмістом діючих інгредієнтів — анальбену, кофеїну і карбамазепіну — відповідає вимогам Державної фармакопеї України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сирова Г.О. Изучение дозозависимых жаропонижающих свойств нового лекарственного средства / Г.О.Сирова // Український біофармацевтичний журнал. — 2009. — Т.1, №3 — С. 8-11.
2. Сирова Г.О. Експериментальне вивчення антиоксидантної ефективності нового комбінованого препарату з групи нестероїдних протизапальних лікарських засобів / Г.О.Сирова // Український біофармацевтичний журнал. — 2009. — Т.1, №2 — С. 30-33.
3. Соколов А.Ю. Влияние мигрепина на функциональную активность нейронов тригеминоцеребрального комплекса / А.Ю.Соколов, О.А.Любашина, С.С.Пантелеев [та ін.] / Экспериментальная и кли-

- ническая фармакология. Прил.: Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам: Материалы V Везд. гонф.: конф. — Москва, 2010. — С. 81.
4. Звягінцева Т.В. Експериментальне вивчення специфічної дії «Мігрепіну» / Т.В.Звягінцева, Г.О. Сирова, Т.І.Єрмоленко // Фармаком. — 2009. — №4. — С. 73-77.
 5. Звягінцева Т.В. Вивчення специфічної активності нової комбінації похідного 2,4-дихлорбензойної кислоти, кофеїну та карбамазепіну в експерименті / Т.В.Звягінцева, Л.Т.Киричок, Г.О.Сирова [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2008. — №1. — С. 102-105.
 6. Соколов А.Ю. Влияние мигрепина на активность нейронов каудального ядра тройничного нерва / А.Ю.Соколов, О.А.Любашина, Ю.Д.Игнатов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2011. — Т. 74, №5. — С. 13-16.
 7. Левитин Е.Я. Опытнo-промышленный метод синтеза калиевой соли 2,4-дихлорбензойной кислоты / Е.Я.Левитин, В.А.Оридорога // Химико-фармацевтический журнал. — 2003. — №12. — С. 28-29.
 8. Левітін Е.Я. Розробка дослідно-промислового синтезу калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти / Е.Я.Левітін, В.О.Оридорога, В.Ф.Конев [та ін.] // Фармац. журн. — 2003. — №3. — С. 66-69.
 9. Сырoвая А.О. Экспериментальное подтверждение прогнозированной фармакологической активности калиевой соли 2,4-дихлорбензойной кислоты / А.О.Сырoвая // Фармаком. — 2010. — №1. — С. 115-117.
 10. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Доп. 1. — Х.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2004. — 494 с.
- Н.Ю.Бевз, Т.В.Звягінцева, А.О.Сырoвая, Л.Т.Киричок, И.В.Трутаев, С.И.Миронченко. Разработка методик количественного определения действующих ингредиентов таблеток «Мигрепин». Харьков, Украина.**
- Ключевые слова:** фармацевтический анализ, количественное определение, анальбен, кофеин, карбамазепин.
- Разработаны методики количественного определения действующих ингредиентов экспериментальной серии таблеток «Мигрепин», в состав которых входят анальбен, кофеин, карбамазепин. Для количественного определения предложены спектрофотометрическая и титриметрические методики. Достоверность приведенных методик опробована на модельных смесях.*
- N.Yu.Bevez, T.V.Zviagintseva, A.O.Syrovaia, L.T.Kirichok, I.V.Trutaev, S.I.Mironchenko. Development of assay methods of active ingredients of tablets «Migrepin». Kharkiv, Ukraine.**
- Key words:** pharmaceutical analysis, assay, analbene, caffeine, carbamazepine.
- The assay methods of the active ingredients in the experimental batches of tablets «Migrepin», which contain analben, caffeine, carbamazepine. For assay spectrophotometric and titrimetric methods were proposed. The reliability of the methods developed is tested on model mixtures.*

Надійшла до редакції 21.08.2011 р.