



Л.І. Кучеренко, І.Ф. Белснїчев, О.О. Портна, О.О. Морозова, З.Б. Моряк

## РОЗРОБКА МЕТОДІВ АНАЛІЗУ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ – ТАБЛЕТКИ «ІНДОТРИЛ»

Запорізький державний медичний університет,  
НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя

**Ключові слова:** таблетки, комбінований лікарський засіб, індоотрил.

**Ключевые слова:** таблетки, комбинированное лекарственное средство, индоотрил.

**Key words:** tablets, combined drug, «Indotril».

Відповідно до вимог діючих нормативних документів розроблено специфікацію на новий комбінований лікарський засіб – таблетки «Індоотрил». Розроблені методики якісного й кількісного аналізу препарату введено в АНД.

В соответствии с требованиями действующих нормативных документов разработана спецификация на новое комбинированное лекарственное средство – таблетки «Индотрил». Разработанные методики качественного и количественного анализа препарата введены в АНД.

Specification on new combined drug «Indotril» tablets was worked out according to the demands of applicable regulations. Developed methods of qualitative and quantitative analysis are brought into normative analytical documents.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є численною і різноманітною за хімічною будовою групою лікарських засобів, що широко застосовуються в клінічній практиці. Історично це найстаріша група протизапальних (антифлогістичних) засобів, вивчення яких почалося ще в першій половині XVIII ст. [2,3,7,11,12].

Одним з найактивніших нестероїдних протизапальних засобів є індометацин. При всіх його позитивних сторонах, препарат виявляє побічні реакції при тривалому застосуванні. Головним недоліком індометацину є частий розвиток небажаних реакцій (у 35–50% хворих), частота й вираженість яких залежать від добової дози. У 20% випадків через небажані реакції препарат відмінюють [8,10,14].

Перспективним і ефективним підходом у лікуванні ревматичних захворювань є застосування препаратів НПЗЗ разом з препаратами групи антиоксидантів. У зв'язку з цим досліджено комбінацію індометацину з тіотриазоліном [4,5,9].

Препарат тіотриазолін виявляє наступні терапевтичні ефекти: протизапальна й противірусна дія, підвищення тону судин, поліпшення окислювально-відновних процесів у тканинах, стимуляція великої захисної системи, імуномодулюючий ефект.

Отже, ми вважаємо, що створення фіксованого комплексного препарату індометацину з тіотриазоліном («Індоотрил») для лікування запальних захворювань, остеоартрозу, артриту й ревматоїдного артриту було цілком обґрунтованим [6,13].

### МЕТА РОБОТИ

Розробка методів ідентифікації та кількісного визначення [1] нової комбінованої лікарської форми індометацину з тіотриазоліном – таблеток «Індоотрил» (індометацину – 0,015 г, тіотриазоліну – 0,045 г, допоміжних речовин – до 0,205 г).

### Ідентифікація діючих речовин

#### Тіотриазолін:

– при нагріванні таблетної маси в лужному розчині виділяється морфолін – посиніння червоного лакмусового паперу;

– на хроматограмі випробуваного розчину, одержаній при кількісному визначенні тіотриазоліну, час утримання піку повинен збігатися з часом утримання піку тіотриазоліну на хроматограмі розчину порівняння (рис. 1).

#### Індометацин:

– на хроматограмі випробуваного розчину, одержаній при кількісному визначенні індометацину, час утримання піку повинен збігатися з часом утримання піку індометацину на хроматограмі розчину порівняння (рис. 2).

#### Визначення вмісту діючих речовин в таблетках «Індоотрил»

Визначення вмісту діючих речовин проведено з використанням високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

#### Визначення вмісту індометацину

Умови аналізу:

– колонка: Ascentis C18 (або ідентична їй), 4,6×250 мм, діаметр частинок 5 мкм;

– елюент: 2 мл фосфорної кислоти розчиняють в 1000 мл води і змішують з метанолом у співвідношенні 28:72;

– швидкість рухомої фази: 1 мл/хв;

– аналітична довжина хвилі детектора: 254 нм;

– об'єм проби, що вводиться: 20 мкл.

Всі розчини використовувались свіжовиготовленими.

#### Методика визначення вмісту індометацину в таблетках «Індоотрил»

*Приготування досліджуваного розчину.* Біля 0,192 г (точна наважка) розтертих таблеток індоотрилу кладуть у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 5 мл 0,1 М розчину HCl і доводять до мітки метанолом. Перемішують на мішалці, фільтрують через паперовий фільтр «синя стрічка». 5 мл цього розчину переносять у мірну колбу місткістю 25 мл і доводять до мітки метанолом.

*Приготування розчину порівняння.* 0,0576 г (точна наважка) стандартного зразку (СЗ) індометацину кладуть у мірну



колбу на 100 мл, додають 2 мл 0,1 М розчину HCl і доводять до мітки метанолом. 2 мл цього розчину переносять у мірну колбу на 10 мл і доводять до мітки метанолом. Одержують розчин з концентрацією 0,1152 мг/мл.

Розчини хроматографувалися на рідинному хроматографі з УФ-детектором. Розрахунки проводили, усереднюючи дані 5 хроматограм для кожного розчину.

Результати досліджень наведено в таблиці 1.

Розрахунок проводять за формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P \cdot b}{S_0 \cdot m_1 \cdot 100 \cdot 4}$$

де X – вміст індометацину в мг в 1 таблетці «Індотрил»;  
S<sub>1</sub> – середнє значення площі піку з хроматограм дослідного зразку;

S<sub>0</sub> – середнє значення площі піку з хроматограм розчину порівняння;

m<sub>0</sub> – наважка СЗ індометацину в мг;

m<sub>1</sub> – наважка таблетної маси індотрилу в мг;

P – вміст індометацину в СЗ в %;

b – середня маса таблетки.

Вміст індометацину в одній таблетці має складати 13,9–16,1 мг, обраховуючи на середню масу таблетки.

Як видно з наведених даних у таблиці 1 даних, вміст індометацину в таблетках «Індотрил» знаходиться в межах 14,22–14,98 мг.

Таблиця 1

## Вміст індометацину в таблетці «Індотрил»

№ серії	Середня маса таблетки, г	Наважка, г	Площа піка	Вміст індометацину, мг
1.	0,2054	0,198	48704	14,22
2.	0,2048	0,1891	48946	14,98
3.	0,2051	0,196	54040	14,92

Примітки: розчин порівняння: наважка 0,0576, площа піку 51148.

Одержані результати підтверджують, що виготовлені таблетки відповідають вимогам ДФУ.

## Визначення вмісту тіотриазоліну в таблетках «Індотрил»

Визначення вмісту тіотриазоліну проводили з використанням ВЕРХ з УФ-детектором в наступних умовах:

– колонка Ascentis C18, 250×4,6 мм з розміром частинок 5 мкм;

– рухома фаза: суміш фосфатного буфера з рН 6,5 (±0,5)

– метанол (78:22);

– швидкість рухомої фази: -0,5 мл/хв;

– температура колонки 25°C;

– детектування за довжини хвилі 235 нм;

– об'єм проби 20 мкл.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння декілька разів.

## Методика визначення вмісту тіотриазоліну в таблетках «Індотрил»

Приготування досліджуваного розчину: близько 0,14 г (140 мг, точна наважка) поміщають у мірну колбу на 250 мл,

додають 200 мл води, періодично струшуючи, доводять водою до мітки, фільтрують крізь фільтр з діаметром пор не більше 0,5 мкм або паперовим фільтром «синя стрічка».

Приготування розчину порівняння: точну наважку близько 30 мг СЗ тіотриазоліну розчиняють у воді Р і доводять тим самим розчинником до 250 мл.

Почергово хроматографують по 20 мкл випробуваного розчину й розчину порівняння.

Результати аналізу представлено в таблиці 2.

Вміст тіотриазоліну (X<sub>5</sub>) в таблетці (у грамах) обчислюють за формулою:

$$X_5 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 250 \cdot b}{S_0 \cdot m_1 \cdot 250 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P \cdot b}{S_0 \cdot m_1 \cdot 100}$$

де S<sub>1</sub> – середнє значення площі піку тіотриазоліну, розраховане з хроматограм випробуваного розчину;

S<sub>0</sub> – середнє значення площі піку тіотриазоліну, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

Таблиця 2

## Вміст тіотриазоліну в таблетці «Індотрил»

№ серії	Середня маса, г	Наважка, мг	Площа піка	Вміст тіотриазолу, мг
1.	0,2054	144,2	12106	48,11
2.	0,2048	139,6	10351	42,34
3.	0,2051	141,2	11357	46,03

Примітка: розчин порівняння: наважка РСЗ 30,95 мг; Р – вміст тіотриазоліну в РСЗ 99,95; S<sub>0</sub> – 11095,4; P% – 99,95.

m<sub>0</sub> – маса наважки СЗ тіотриазоліну, у грамах;

m<sub>1</sub> – маса наважки препарату, у грамах;

P – вміст тіотриазоліну у СЗ тіотриазоліну, у відсотках (99,7%);

b – середня маса таблетки, у грамах.

Вміст C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO (тіотриазоліну) в одній таблетці має бути від 0,0416 до 0,0484 г, рахуючи на середню масу таблетки.

Як видно з таблиці 2, вміст тіотриазоліну в таблетках «Індотрил» коливається в межах 42,34–48,11 мг. ДФУ допускає відхилення в межах 41,62–48,37.

Розроблені методи ідентифікації, кількісного визначення діючих речовин таблеток «Індотрил» покладено в основу аналітичної документації на досліджуваний препарат.

## ВИСНОВКИ:

1. Розроблено високочутливі надійні методи ідентифікації та кількісного визначення індометацину й тіотриазоліну в таблетках «Індотрил».

2. Розроблені методики лягли в основу аналітичної нормативної документації на новий лікарський засіб – таблетки «Індотрил».

## ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Диагностика артрозов и артритов крупных суставов по био-

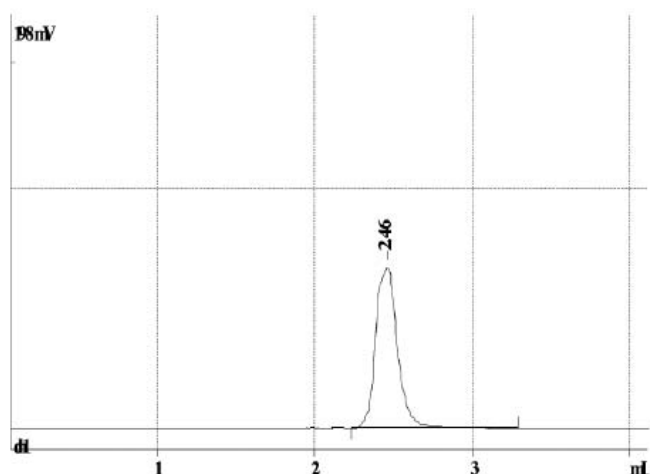


Рис. 1. Хроматограма тіотриазоліну.

химическим параметрам / В.А. Филипченко, Ф.С. Леонтьева, О.П. Тимошенко [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1999. – №3. – С. 85–87.

3. Зупанець І.А. Рациональне застосування нестероїдних протизапальних препаратів при лікуванні захворювань суглобів: метод. рекомендації / І.А. Зупанець. – Х., 2002. – 23 с.
4. Механизм противоишемического и антиоксидантного действия тиотриазолина / И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, Н.А. Волошин [и др.] // Клинич. фармакология. – 2006. – №2.
5. Молекулярный механизм энерготропного и антиоксидантного действия тиотриазолина / И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, И.С. Чекман, Н.А. Волошин // Ліки. – 2006. – №3–4. – С. 12–16.
6. Морфологические изменения в органах желудочно-кишечного тракта крыс при изучении хронической токсичности индотрилла и препаратов сравнения / В.И. Мамчур, Е.А. Подплетняя, И.А. Мазур [и др.] // Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики: зб. наук. ст. – Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2006. – Вип. XV, Т. III. – С. 597–599.
7. Насонова В.А. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / В.А. Насонова, Е.Л. Насонов. – М.: Литтерра, 2003. – С. 22–34.
8. Новые подходы к прогнозированию риска развития гастропатий, индуцированных ностероидными противовоспалительными средствами / Л.Е. Зиганишина, А.Ф. Султанова, В.Н.

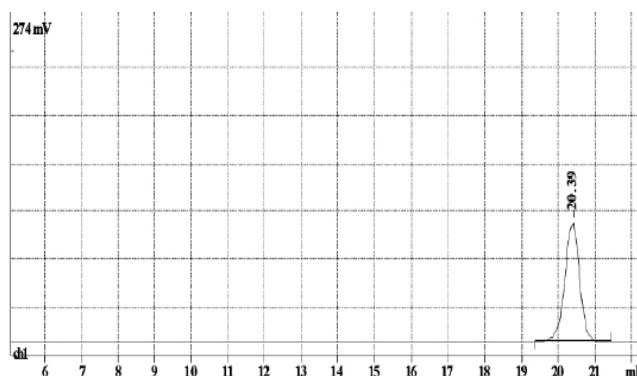


Рис. 2. Хроматограма індометацину.

Хазиахметова [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2002. – Т. 65, №2. – С. 49–52.

9. Основные направления поиска и создания новых лекарственных средств сотрудниками Запорожского государственного медицинского университета / А.Д. Визир, В.В. Дунаев, В.А. Визир, И.А. Мазур // Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики: зб. наук. ст. – Запоріжжя, 1997. – Вип. 1. – С. 3–13.
10. Остапчук О.І. Вплив антиоксидантів та омепразолу на протизапальну активність, побічну дію та фармакокінетику індометацину: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / О.І. Остапчук. – К., 1999. – 19 с.
11. Подплетняя Е.А. Влияние НПВС на некоторые параметры метаболизма костной ткани при остеоартрите / Е.А. Подплетняя, Л.А. Каменская, Л.И. Кучеренко // Всеукр. конгр. «Сьогодні та майбутнє фармації», 16–19 квіт. 2008 р., Харків: тези доп. – Х., 2008. – С. 420.
12. Protective effect of thiaton, an antispasmodic drug, against indomethacin-induced intestinal damage in rats / T. Kunikata, T. Miyazawa, K. Kanatsu [at al.] // Jpn. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 88, №1. – P. 45–54.
13. Crystal. Molecular structure and tautomerism of (5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-acetic acid / Roman I. Zubatyuk, Svetlana V. Shichkina, Lyudmila I. Kucherenko, Ivan A. Mazur, Oleg V. Shichkin // Struct. Chem. – 2008. – Vol. 19. – P. 407–412.
14. Two polymorphs of morpholin-4-ium 2-(5-methyl-1H-1,2,4triazol-3ylsulfanyl) acetate / Svetlana V. Shichkina, Roman I. Zubatyuk, Lyudmila I. Kucherenko, Ivan A. Mazur, Oleg V. Shichkin // Crystal Struct. Communications – 2009. – Vol. C65. – P. o24–o26.