

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ І ОГРАНІЗАЦІЯ ФАРМСПРАВИ

УДК 615.453.6:615.225.2:615.254:54.062:543.42.062:543.241

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2014

С.О. Аніщенко, Н.Ю. Бевз, В.А. Георгіянци

РОЗРОБКА МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДІЮЧИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ТАБЛЕТОК «КАПОТІАЗИД»

Національний фармацевтичний університет, Харків

Вступ. Капотіазид – лікарський засіб для лікування гіпертонічної хвороби, містить два діючих компонента: інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту каптоприл та тіазидний діуретик гідрохлоротіазид. Актуальним є розробка методик кількісного визначення діючих речовин в комбінованій лікарській формі.

Мета. Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення гідрохлоротіазиду та титриметричної методики визначення каптоприлу методом йодометричного титрування у комбінованих таблетках Капотіазид.

Матеріали та методи. Дослідження були проведені на базі кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, як об'єкт використовували таблетки Капотіазид. Аналітичні випробування проводили методом абсорбційної спектрофотометрії з використанням спектрофотометра Evolution 60s та йодометричного титрування з використанням мірного посуду класу А, аналітичних ваг «Axis» модель ANG 200.

Результати. Кількісне визначення гідрохлоротіазиду в таблетках Капотіазид рекомендовано проводити методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій та видимій ділянках спектру. Визначення проводили у 0,01 М розчині натрію гідроксиду, за довжини хвилі 273 нм. Підпорядкування закону Бугера-Ламберта-Бера для розчинів гідрохлоротіазиду в 0,01 М розчині NaOH спостерігається в межах концентрацій від $2,00 \cdot 10^{-3}$ до $8,00 \cdot 10^{-3}$ %, питомий показник поглинання становить 245 ± 1 . Установлено, що каптоприл та допоміжні речовини не заважають кількісному визначенню гідрохлоротіазиду за таких умов. Кількісне визначення каптоприлу рекомендовано проводити методом йодометричного титрування, використовуючи індикатор крохмаль. Відносні похибки середнього результату для усіх трьох серій таблеток не перевищують норми допустимих ДФУ відхилень.

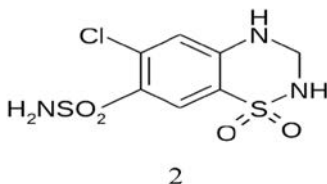
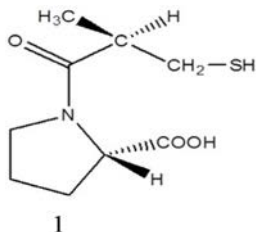
Висновок. Розроблено методику кількісного визначення гідрохлоротіазиду в таблетках Капотіазид методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій та видимій ділянках спектру. Запропоновано визначати вміст каптоприлу в таблетках методом йодометричного титрування з індикатором крохмаль.

Ключові слова: спектрофотометрія, йодометричне титрування, Капотіазид, таблетки, кількісне визначення.

ВСТУП

У сучасних схемах лікування гіпертонічної хвороби (ГХ), одного з най-більш поширених захворювань в світі, широко застосовуються інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) [1]. Одним з таких вискоєфективних ІАПФ є каптоприл (2S)-1-[(2S)-2-метил-3-сульфаніл-пропаноліл]-піролідин-2-карбонова

кислота (1). Останнім часом для досягнення більшого фармакологічного ефекту застосовують комбіновану терапію двома та більше препаратами. Для посилення ефекту каптоприлу застосовують гідрохлоротіазид - 6-хлор-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-7-сульфонамід 1,1-діоксид (2) – діуретик, рекомендований для застосування в комбінованій терапії ГХ [1, 2].



Це поєднання має не тільки фармакологічні переваги, але й надає економічний сенс. У медичній практиці застосовуються таблетки, які містять каптоприл та гідрохлоротіазид під торговельними найменуваннями «Капотіазид», «Капозид», «Каптопрес», «Нормопрес» [2].

Проте наявність декількох активних субстанцій ускладнює аналіз препарату, тому важливим є розробка високо специфічних методик кількісного визначення, які дозволяють усунути вплив діючих інгредієнтів один на другий.

Мета дослідження: розробка методики кількісного визначення діючих інгредієнтів в таблетках Капотіазид при сумісній присутності.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були обрані таблетки «Капотіазид - КМП» трьох серій: 51211, 32008, 10312 виробництва підприємства «Артеріум», стандартний зразок гідрохлоротіазиду (сертифікат аналізу №582, Changzhou Pharmaceutical Co. Ltd.), стандартний зразок каптоприлу (сертифікат аналізу №4455, Tocris bioscience, R&D Systems company). Реактиви, що відповідають вимогам ДФУ.

Методи дослідження: абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій ділянках спектру, йодометричне титрування.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Evolution 60s (США), аналітичні ваги «Axis» модель ANG 200 (Польща), мірний посуд класу А.

Методика кількісного визначення гідрохлоротіазиду в таблетках Капотіазид.

Випробовуваний розчин: До точної наважки порошку таблеток, еквівалентної 50 мг гідрохлоротіазиду, додають 10 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду, струшують протягом 20 хв, доводять об'єм розчину водою до 100,0 мл, перемішують і фільтрують. 2,0 мл одержаного розчину доводять 0,01 М розчином натрію гідроксиду до об'єму 100,0 мл.

Розчин порівняння: 50,0 мг СЗ гідрохлоротіазиду розчиняють у 10 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду та доводять об'єм розчину водою до 100,0 мл. 2 мл одержаного розчину доводять 0,01 М розчином натрію гідроксиду до об'єму 100,0 мл.

Компенсаційний розчин: 0,01 М розчин натрію гідроксиду.

Оптичну густину випробовуваного розчину і розчину порівняння вимірюють за довжини хвилі 273 нм відносно компенсаційного розчину.

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ І ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМСПРАВИ

Розраховують вміст гідрохлоротіазиду в одній таблетці, у мг, у пере-рахунку на середню масу таблеток, виходячи із заявленого вмісту гідрохлор-ротіазиду у СЗ гідрохлоротіазиду.

Методика кількісного визначення каптоприлу в таблетках Капотіазид. До наважки порошку таблеток, еквівалентної кількості 0,150 г каптоприлу, додають воду, струшують та доводять отриманий розчин до 30 мл. Титрують 0,05 М розчином йоду до синього кольору, використовуючи як індикатор свіжоприготовлений розчин крохмалю, який додають у кількості 1 мл.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0,05 М розчину йоду відповідає 0,02173 мг каптоприлу, вміст якого у мг розраховують виходячи із середньої маси таблетки.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Гідрохлоротіазид, виходячи з хімічної будови (2), містить у своїй структурі супржені подвійні зв'язки, тому кількісний вміст цієї сполуки можна визначити спектрофотометрично. Дослідження були розпочаті з вивчення спектральних характеристик. При запису УФ спектру 0,0025% розчину стандартного зразку гідрохлоротіазиду у 0,01 М розчині натрію гідроксиду встановлено, що максимуми спостерігаються за довжин хвиль 219 нм, 273 нм та 323 нм і відповідають даним літератури [6-10]. У той же час при реєстрації абсорбційних спектрів розчину, отриманого з таблеткової маси, можемо спостерігати, що за довжини хвилі 273 нм інтенсивність оптичних густин практично співпадає з інтенсивністю абсорбційного спектру гідрохлоротіазиду. Абсорбційний спектр модельної суміші без гідрохлоротіазиду характеризується практично відсутністю поглинання за довжини хвилі 273 (оптична густина близько 0,001). Це свідчить, що ні каптоприл, ні допоміжні речовини таблеток не заважають спектрофотометричному визначенню гідрохлоротіазиду (рис. 1).

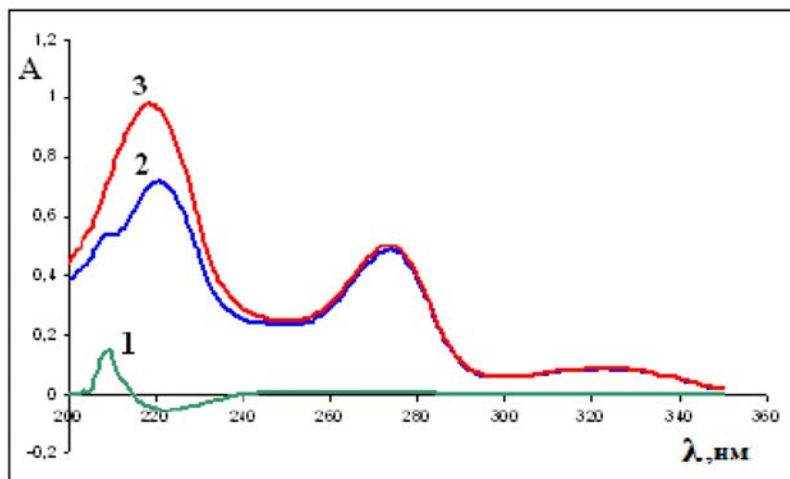


Рис. 1. УФ-спектри розчинів: модельної суміші без гідрохлоротіазиду (1), таблеткової маси (2) та 0,0025% розчину стандартного зразка гідрохлоротіазиду у 0,01 М розчині натрію гідроксиду (3)

Нами встановлено, що підпорядкування закону Бугера-Ламберта-Бера для розчинів гідрохлоротіазиду в 0,01 М розчині NaOH спостерігається в межах концентрацій від $2,00 \cdot 10^{-3}$ – $8,00 \cdot 10^{-3}$ %, питомий показник поглинання становить 245 ± 1 .

Таким чином, кількісне визначення гідрохлоротіазиду в досліджуваних таблетках ми рекомендуємо проводити методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій та видимій ділянках спектру в 0,01 М розчині натрію гідроксиду за довжини хвилі 273 нм методом стандарту.

Результати кількісного спектрофотометричного визначення гідрохлоротіазиду в таблетках Капотіазид і метрологічні характеристики середнього результату наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати кількісного визначення гідрохлоротіазиду в таблетках Капотіазид та їх метрологічні характеристики

Серія	\bar{x}	S ²	S	S _x	Δx	$\bar{\varepsilon}, \%$
51211	12,59	0,0245	0,1635	0,067	0,172	0,56
32008	12,79	0,0235	0,1532	0,0625	0,0657	0,51
10312	12,61	0,332	0,1822	0,0744	0,0788	0,62

Для кількісного визначення каптоприлу можна запропонувати титриметричні методи аналізу. Ми зупинилися на редокс-методиці, так як каптоприл у своїй хімічній будові має сульфгідрильну групу. У літературі [3-5] описана потенціометрична йодометрична методика кількісного визначення речовини. Нами використана методика йодометричного титрування з індикаторною фіксацією кінцевої точки титрування. Експериментально доведено, що ні гідрохлоротіазид, ні допоміжні речовини таблеток за цих умов не взаємодіють з розчином йоду (на титрування модельної суміші йод не витрачався).

Результати кількісного визначення каптоприлу в таблетках Капотіазид методом йодометричного титрування та метрологічні характеристики середнього результату наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати кількісного визначення каптоприлу в таблетках Капотіазид та їх метрологічні характеристики

Серія	\bar{x}	S ²	S	S _x	Δx	$\bar{\varepsilon}, \%$
51211	49,9620	0,3188	0,5646	0,2305	0,5925	0,48
32008	50,4342	0,4169	0,6119	0,2637	0,6421	0,52
10312	50,5460	0,7016	0,8376	0,3419	0,3589	0,71

ВИСНОВКИ

1. Підібрані умови кількісного визначення гідрохлоротіазиду в комбінованих таблетках методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій

та видимій ділянці спектру: розчинник, концентрація, довжина хвилі. Встановлено, що каптоприл та допоміжні речовини таблеток за цих умов не заважають кількісному визначенню гідрохлоротиазиду.

2. Запропоновано вміст каптоприлу в таблетках Капотіазид визначати методом йодометричного титрування з індикатором крохмаль.

Література

1. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – К.: ПП ВМБ, 2008. – 80 с.

2. Капозід: шлях до ідеального антигіпертензивних препаратів. Інформація компанії «Bristol-Myers Squibb» // Український медичний часопис. – 1998. – № 2 (4) III / IV. – С. 81-85.

3. European Pharmacopoeia 6.0. Vol. 2.2. – 2007. – P. 2808-2809, Vol. 1. – P. 2086-2087.

4. British Pharmacopoeia, [Електронний ресурс] / The British Pharmacopoeia Secretariat. – London, 2007. – CD-ROM.

5. Державна фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.

6. Abdellatef H. E. Spectrophotometric and spectrofluorimetric methods for the determination of ramipril in its pure and dosage form / H. E. Abdellatef // Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. – 2007. – Vol. 66, № 3. – P. 701-706.

7. Spectrophotometric and atomic absorption determination of ramipril, enalapril maleate and fosinopril through ternary complex formation with molybdenum (V)-thiocyanate (Mo(V)-SCN) / M. M. Baraka, M. El-Sadek, E. M. Moussa, N. M. Abd-Alaty // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). – 2008. – Vol. 56, № 11. – P. 1521-1527.

8. Rao K. S. RP-HPLC Method for the Determination of Losartan Potassium and Ramipril in Combined Dosage Form / K. S. Rao, K. Srinivas // Indian J. Pharm. Sci. – 2010. – Vol. 72, № 1. – P. 108-111.

9. Liquid chromatography tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of metoprolol tartrate and ramipril in human plasma / K.V. Gowda, U. Mandal, P. Senthamil Selvan [et al.] // J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. – 2007. – Vol. 858, № 1-2. – P. 13-21.

10. Spectrophotometric and chemometric determination of hydrochlorothiazide and spironolactone in binary mixture in the presence of their impurities and degradants / M. A. Hegazy, F. H. Metwaly, M. Abdelkawy, N.S. Abdelwahab // Drug Test Anal. – 2010. – Vol. 2, № 5. – P. 243-251.

С.А. Анищенко, Н. Ю. Бевз, В.А. Георгиянц

Разработка методики количественного определения действующих ингредиентов таблеток капотиазид

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Вступление. Капотиазид – лекарственное средство для лечения гипертонической болезни, содержит два действующих компонента: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента каптоприл и тиазидный диуретик гидро-хлортиазид.

Актуальним является разработка методик количественного определения действующих веществ в комбинированной лекарственной форме.

Цель. Разработка спектрофотометрической методики количественного определения гидрохлортиазида и титриметрической методики определения каптоприла методом йодометрического титрования в комбинированных таблетках Каптоиазид.

Материалы и методы. Исследования были проведены на базе кафедры фармацевтической химии Национального фармацевтического университета, в качестве объекта использовали таблетки Каптоиазид. Аналитические испытания проводили методом абсорбционной спектрофотометрии с использованием спектрофотометра Evolution 60s и йодометрического титрования с использованием мерной посуды класса А, аналитических весов «Axis» модель ANG 200.

Результаты. Количественное определение гидрохлортиазида в таблетках Каптоиазид рекомендовано проводить методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях спектра. Определение проводили в 0,01 М растворе натрия гидроксида при длине волны 273 нм. Подчинение закону Бугера-Ламберта-Бера для растворов гидрохлортиазида в 0,01 М растворе натрия гидроксида наблюдается в пределах концентраций от $2,00 \cdot 10^{-3}$ до $8,00 \cdot 10^{-3}$ %, удельный показатель поглощения составляет 245 ± 1 . Установлено, что каптоприл и вспомогательные вещества не мешают количественному определению гидрохлортиазида при таких условиях. Количественное определение каптоприла рекомендовано проводить методом йодометрического титрования с использованием индикатора крахмала. Относительные погрешности среднего результата всех трёх серий таблеток не превышают нормы допустимых ГФУ отклонений.

Заключение. Разработана методика количественного определения гидрохлортиазида в таблетках Каптоиазид методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях спектра. Предложено определять содержание каптоприла в таблетках методом йодометрического титрования с индикатором крахмалом.

Ключевые слова: спектрофотометрия, йодометрическое титрование, Каптоиазид, таблетки, количественное определение.

S. O. Anishchenko, N. Yu. Bezv, V. A. Heorhants

Quantitative determination of the active ingredients in capothiazide tablets

National University of Pharmacy, Kharkov

Introduction. Capothiazide is a drug for the treatment of hypertension, which contains two active components: captopril (inhibitor of angiotensin-converting enzyme) and hydrochlorothiazide (diuretic). Development of techniques for the quantitative determination of the active substances in the multidrug form is relevant.

Purpose. Development of spectrophotometric methods of quantitative determination of hydrochlorothiazide and quantitative determination of captopril by iodometric titration.

Materials and methods. The studies were conducted on the basis of Pharmaceutical Chemistry Department of the National Pharmaceutical University. Capothiazide tablets were used as the object. Analytical tests were conducted by absorption spectrophotometry using Evolution 60s spectrophotometer and iodometric titration was performed using the volumetric glassware of A class, analytical scales «Axis» model ANG 200.

Results. Quantitative determination of hydrochlorothiazide in Capothiazide tablets is recommended by absorption spectrophotometry in UV and visible spectral regions. The determination was performed in 0.01 M solution of sodium hydroxide at the wave length of 273 nm. The subjection to the Bouguer-Lambert-Ber law for solutions of 3б. наук. спраць співробіт. НМАПО _____ 423
імені П.Л.Шупика 23 (4)/2014

hydrochlorothiazide in 0.01 M solution of sodium hydroxide is observed in the range of concentrations $2,00 \cdot 10^{-3}$ – $8,00 \cdot 10^{-3}$ %, the specific absorption index is 245 ± 1 . It is established that captopril and excipients do not interfere with the quantification of hydrochlorothiazide in such conditions. Quantitative determination of captopril is recommended by iodometric titration using starch as an indicator. Relative errors of the average result of all three series of tablets do not exceed the norms indicated in the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Conclusion. There was developed a technique of quantitative determination of hydrochlorothiazide in Capothiazide tablets by absorption spectrophotometry in UV and visible spectral regions. It is proposed to determine the content of captopril in Capothiazide by iodometric titration using starch indicator.

Key words: spectrophotometry, iodometric titration, Capothiazide tablets, assay.

Відомості про авторів:

Аніщенко Світлана Олександрівна - ст. лаборант кафедри фармацевтичної хімії НФаУ. Адреса: Харків, вул. Пушкінська, 53, тел.: (057) 706-21-08.

Бевз Наталія Юрївна - к.ф.н., доцент кафедри фармацевтичної хімії НФаУ. Адреса: Харків, вул. Пушкінська, 53, тел.: (057) 706-21-08.

Георгіянець Вікторія Аколівна - д.ф.н., професор, завідувача кафедрою фармацевтичної хімії НФаУ. Адреса: Харків, вул. Пушкінська, 53, тел.: (057) 706-21-08.

УДК 614.2:616-082

© В.Є. БЛІХАР, 2014

В.Є. Бліхар

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ФОРМУЛЯРНОЇ СИСТЕМИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського

Вступ. В Україні з 2001 р. запроваджена формулярна система лікарських засобів. Разом з тим нераціональна фармацевтична політика залишається основною перешкодою забезпечення доступності населення до клінічно і економічно ефективних і безпечних лікарських засобів.

Мета. Визначити перспективи розвитку формулярної системи лікарських засобів в Україні на основі подальших наукових досліджень у даному напрямку.

Матеріали і методи. Системний аналіз світових і вітчизняних наукових джерел, нормативно-правових документів за темою дослідження.

Результати і висновки. Встановлено, що найпоширенішими проблемами типової клінічної практики з призначення лікарських засобів в Україні є одночасне застосування ліків однієї фармакотерапевтичної групи одним і тим же хворим, використання лікарських засобів з сумнівною клінічною ефективністю, поліпрагмація та неврахування можливості негативних лікових взаємодій. В Україні лише 13,3% ліків постачається через лікарні, решту населення отримує і самостійно сплачує через аптечну мережу, а реімбурсації за рахунок держави підлягає лише 22,0% вартості ліків. Як висновок, подальшого розвитку потребує наукове обґрунтування необхідності використання протоколів медичної допомоги, розроблених на положеннях доказової медицини, у взаємодії з формулярами лікарських засобів, а також вдосконалення державного регулювання доступності ефективних і безпечних лікарських засобів до населення.

Ключові слова: формулярна система, лікарські засоби, перспективи розвитку, доступність до населення.