УДК 615.2/.3.015.2.074:681.31

О.І. Панасенко, В.П. Буряк, І.О. Юрченко, І.В. Мельник, Т.С. Винокурова, А.А. Волошина, О.В.Коротіна

Використання УФ-спектрофотометричного методу при дослідженні якості багатокомпонентної мазі «Фастин-1»

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: *УФ-спектрофотометрія,багатокомпонентні ліки, кількісний аналіз.*

Ключевые слова: *УФ-спектрофотометрия, многокомпонентные лекарства, количественный анализ.*

Key words: *UV-spectrophotometry, multicomponent drugs, quantitative analysis.*

Розроблено метод спектрофотометричного аналізу мазі «Фастин-1» з використанням персонального комп'ютера. Відносне стандартне відхилення при аналізі «Фастин-1» не перевищує 0,0243.

Разработан метод спектрофотометричного анализа мази «Фастин-1» с использованием персонального компьютера. Относительное стандартное отклонение при анализе «Фастин-1» не превышает 0,0243.

The method for quantitative spectrophotometric determination of «Fastin-1» ointment with the use of personal computer has been developed. A relative standard deviation in analysis of «Fastin-1» is not exceed 0,0243.

Проблема удосконалення способів оцінки якості лікарських засобів у теперішній час стосується всіх розділів фармакопейного аналізу і пов'язана з переглядом традиційного підходу до питань ідентифікації, випробувань на чистоту, визначення фармакологічно активної речовини в субстанції, лікарських формах, що особливо важливо у багатокомпонентних лікарських сумішах [3,9].

В основу значної частини методів аналізу багатокомпонентних сумішей покладені класичні хімічні методи, великим недоліком яких є необхідність попереднього розділення компонентів і пов'язана з цим втрата певної частини досліджуваних речовин. Крім того, при цьому використовуються токсичні розчинники (хлороформ, ацетон, ізоаміловий спирт, чотирихлористий вуглець, дихлоретан та інші), а виконання методик достатньо тривале у часі.

У найпростішому випадку визначення концентрації (С) компонентів суміші полягає у вимірюванні ступеню абсорбції (А) при довжинах хвилі, які відповідають так званим «аналітичним лініям»:

$$C = \frac{A}{\kappa * b}$$, де (1)

А – абсорбція досліджуваного розчину;

к – показник вбирання досліджуваної речовини;

b – товщина шару кювети, см.

Метод «аналітичних ліній» ідентичний визначенню концентрації індивідуальних лікарських речовин. У науковій літературі наведені дані про «аналітичні лінії» різних сполук у складних багатокомпонентних сумішах [1,7].

Однак, не для всіх сумішей можливо знайти «аналітичні лінії» компонентів. Спектрофотометричний аналіз можливий і тоді, коли спектри вбирання компонентів частково або повністю перекриваються [8].

Однією з необхідних умов аналізу в даному випадку є адитивність абсорбції розчину n компонентів при вибраних m аналітичних довжинах хвилі:

A=Ai1 + Ai2 + … + Ain, (2)

де кожне з парціальних абсорбцій Ai1, Ai2,… Ain дорівнює:

Aij = Kij•cj•bi ij = 1, 2…n (3)

Отже, провівши виміри абсорбції розчину суміші n компонентів при m довжинах хвилі λ1, λ2 ... λn можна скласти систему рівнянь:

$$A = \sum_{j=1}^{n} \kappa_{ij} \cdot c_j \qquad i = 1, 2\ldots n \qquad (4)$$

Спектрофотометричний аналіз багатокомпонентних сумішей, в основі якого лежать розрахунки по системі рівнянь (n), відомий як метод Фірордта. Слід звернути увагу на те, що метод Фірордта малопридатний у випадку сумішей, компоненти яких мають подібні спектри вбирання або кількість компонентів велика. Зменшити помилку аналізу сумішей за методом Фірордта можливо завдяки збільшенню кількості аналітичних довжин хвиль (m) при кількості компонентів (n). При цьому, розрахункове рівняння приймає наступний вигляд [2]:

$$A_i = b\sum_{j=1}^{n} \kappa_{ij} c_j \quad ; i=1, 2\ldots m;\ m \geq n, \text{ де} \qquad (5)$$

Аі – абсорбція досліджуваного розчину при λі;

b – товщина шару (см);

кij – показник вбирання j – тої речовини у досліджуваному розчині.

Якщо товщина шару дорівнює 1см, то систему лінійних рівнянь (1) можливо записати у матричному вигляді:

А = кС, де (6)

А – матриця абсорбції, m×1;

к – матриця показника вбирання, m+n;

С – матриця концентрацій, n×1.

При серійних аналізах багатокомпонентних ліків систему рівнянь (6) вирішують відносно С методом найменших квадратів шляхом обчислення зворотної матриці:

C = (к`к-1)кА = МА, де (7)

М – розрахункова матриця, n×m.

Система рівнянь (7) має єдине рішення тільки тоді, коли det к`к ≠ 0. Перевизначену систему рівнянь (6) належить

 © О.І. Панасенко, В.П. Буряк, І.О. Юрченко, І.В. Мельник, Т.С. Винокурова, А.А. Волошина, О.В.Коротіна, 2010

вирішувати за допомогою персонального комп'ютера.

Мета роботи

Вивчення умов кількісного визначення трикомпонентної мазі «Фастин-1», що виробляється ВАТ «Лубнифарм» [5].

Кількісне визначення компонентів мазі «Фастин-1» відповідно до нормативно-аналітичної документації проводиться наступним чином:

– вміст фурациліну визначають методом УФ-спектрофотометрії за значенням абсорбції при 375±2нм після п'ятиразової екстракції речовин водою. Паралельно вимірюється абсорбція розчину стандартного зразка фурациліну, який атестований фармакопейним комітетом України;

– вміст синтоміцину визначають також методом УФ-спектрофотометрії після лужного гідролізу речовини. При цьому утворюється синтоміцин – основа, кількість якої розраховується за значенням абсорбції її водного розчину при 300±2 нм. Паралельно вимірюється абсорбція розчину стандартного зразка синтоміцину-основи;

– вміст анестезину в мазі визначають методом броматбромідного титрування при індикаторі метиловому оранжевому після виділення речовини з мазі 3% розчином кислоти хлоридної.

Крім спектрофотометричного та титриметричного методів аналізу для кількісного визначення компонентів мазі «Фастин-1» нормативно-аналітична документація рекомендує також метод рідинної хроматографії з УФ-детектором.

Матеріали і методи дослідження

Для визначення концентрації речовин аналізованої

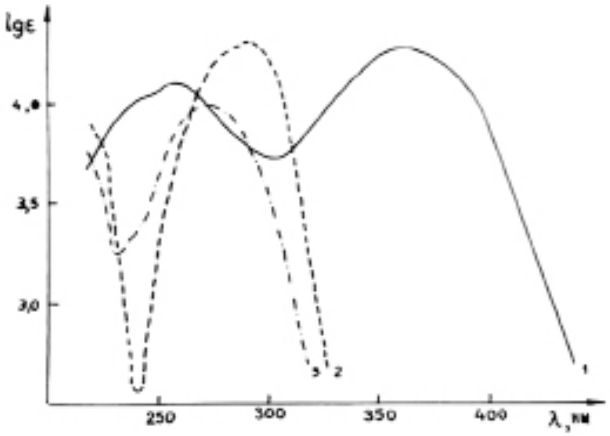

Рис. 1. УФ-спектри вбирання в етанолі:
1.Фурацилін ——,
2. Синтоміцин -·-·-·-·-·-·-,
3. Анестезин ----.

трикомпонентної мазі «Фастин-1» за рівнянням (7) спочатку розраховується значення елементів матриці М.

За допомогою спектрофотометра Agilent 8453 (розчин порівняння 95% етанол) попередньо знімаються спектри вбирання фурациліну, синтоміцину-основи та анестезину в етанолі. На спектрах вбирання обираються найбільш характерні довжини хвиль, які відповідають максимумам, мінімумам та місцю їх перетинання (*рис. 1*), визначають питомі показники вбирання та розраховують елементи матриці М *(табл. 1*).

Результати та їх обговорення

Для аналізу була використана мазь «Фастин-1», яка,

Таблиця 1

Довжини хвиль, питомі показники вбирання та значення елементів розрахункової матриці трикомпонентної суміші «Фастин-1»

Довжина хвилі, нм	Мазь «Фастин-1»					
	$E_{1cm}^{1\%}$			Значення елементів розрахункової матриці		
	фурацилін	синтоміцин	анестезин	фурацилін	синтоміцин	анестезин
226	360	148	360	0,069400	0,26490	0,023920
230	342	110	230	0,35990	-0,57080	0,036890
236	394	54	54	1,1709	-2,9534	-0,16245
240	418	82	22	0,87350	-1,6922	-0,35500
252	492	147	147	0,47650	-0,24130	-0,16463
260	520	200	348	0,10550	0,76370	-0,14900
263	552	261	450	-0,45790	2,7230	-0,33320
267	598	301	598	-0,60570	3,1700	-0,30110
292	282	200	1230	-0,084100	-1,4900	0,98000
314	310	39	310	1,2478	-4,1497	0,56722

згідно нормативно-аналітичній документації, має наступний склад:

Анестезин – 3 г
Фурацилін – 2 г
Синтоміцин – 1,6 г
Ланоліну безводного – 39,2 г
Вазеліну медичного – 18,7 г
Стеаринової кислоти – 6,5 г
Води очищеної – до 100 г

Приблизно 0,4 г мазі (точна наважка) переноситься до колби місткістю 50 мл, тричі екстрагується 70% етанолом (порціями по 10 мл) на киплячому водяному огрівнику протягом 5 хвилин, після охолодження рідина фільтрується у мірну колбу місткістю 100 мл. Одержані витяги доводять 95% етанолом до мітки й перемішують. 5 мл одержаного розчину переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять 95% етанолом до мітки, перемішують та визначають абсорбцію розчину суміші при відповідних довжинах хвилі *(табл. 1)*. Концентрацію кожного з компонентів мазі «Фастин-1» розраховують за рівнянням (7).

Таблиця 2

Порівняльне визначення штучної суміші мазі «Фастин-1» розрахунковим та офіційним методами

Компоненти суміші	Метрологічні характеристики	
	Розрахунковий метод	Офіційний метод
Фурацилін	$X_{сер}$±ts=99,37±3,35 S=1,36 S_r=0,0136 ±ts=3,35	$X_{сер}$±ts=100,16±3,37 S=1,40 S_r=0,0140 ±ts=3,37
Синтоміцин	$X_{сер}$±ts=98,57±5,97 S=2,40 S_r=0,0243 ±ts=5,97	$X_{сер}$±ts=101,01±5,92 S=2,37 S_r=0,234 ±ts=5,92
Анестезин	$X_{сер}$±ts=99,69±2,06 S=0,84 S_r=0,0084 ±ts=2,06	$X_{сер}$±ts=100,04±2,12 S=0,88 S_r=0,0088 ±ts=2,12

Оцінка відтворюваності запропонованого методу, порівняно з методами, описаними в діючий нормативно-аналітичній документації, проведена при аналізі модельної суміші мазі «Фастин-1» *(табл. 2)*.

Таблиця 3

Кількісне визначення мазі «Фастин-1» заводського виготовлення

Компоненти суміші	Вміст компонентів за НАД №П.06.01/03237, г	Вміст компонентів знайдений в експерименті в розрахунку на 1г мазі	
		В лікарській формі, г	Середнє значення, г
Фурацилін	0,018-0,022	0,01985 0,01970 0,01975 0,01970 0,01970 0,01950	0,01982
Синтоміцин	0,0144-0,0176	0,1559 0,1605 0,1559 0,1585 0,1605 0,1585	0,01583
Анестезін	0,027-0,033	0,02975 0,02970 0,02955 0,02970 0,02970 0,02965	0,02968

Результати кількісного визначення мазі «Фастин-1» заводського виготовлення наведені в *табл. 3*.

При серійних аналізах у виробничих умовах для обчислення концентрації компонентів аналізованої суміші досить по стрічкам помножити матрицю М на колонку із значенням вектору А (абсорбція).

Статистична обробка одержаних результатів проводиться у відповідності із вимогами номенклатурної комісії з аналітичної хімії Міжнародної спілки теоретичної та прикладної хімії [6] та Державної фармакопеї України [4].

Висновки

1. Вивчено умови й запропоновано спектрофотометричну методику визначення мазі «Бастин-1» із застосуванням персонального комп'ютера.

2. Відносне стандартне відхилення при аналізі трикомпонентної мазі «Бастин-1» у всіх випадках не перевищує 0,0243.

3. Коефіцієнт вірогідності (CS, %) при розкиданні середніх не перевищує 3%, що свідчить про те, що розроблена методика достатньо точна і може бути використана у фармацевтичному аналізі.

Література

1. *Буряк В.П.* Анализ многокомпонентных лекарств с применением ЭВМ / *В.П.Буряк* // Фармація. – 1981. – №4. – С.29-33.
2. *Буряк В.П.* Спектрофотометричний аналіз багатокомпонентних ліків на основі розрахункових методів і ЕОМ / *В.П.Буряк, Т.Г.Каленюк* // Фармацевтичний журнал. – 1976. – №2. – С.47-52.
3. *Гризодуб А.И.* Стандартизированная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта / *А.И. Гризодуб, Д.А. Монтьев, Н.Н.Денисенко, Ю.В. Подпружников* // Фармаком. – 2004. – №3. – С.3-17.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ. – 2001. – 556 с.
5. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства: Пособие для врачей. – М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с.
6. *Каплан Б.Я.* Рекомендации по представлению результатов

химического анализа / Б.Я.Каплан // Журнал аналитической химии. – 1971. – Т. 26, №5. – С.1021-1023.
7. *Функильштейн А.И.* Спектрофотометрические методы анализа в химической промышленности / *А.И.Функильштейн* // Завод. лаб. – 1961. – Т27, №8. – С.923-950.
8. *Штерн Э.* Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии / *Э.Штерн, К.Тиммонс*. – М.: Мир, 1974. – 296 с.
9. Technical Guide for the Elaboration of monographs. 3rd ed // Pharmeuropa. – 1999. – Special issue. – P.55-82.

Відомості про авторів:
Панасенко О.І., зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ, д. фарм. н., професор.
Буряк В.П., професор каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ, д. фарм. н., професор.
Юрченко І.О., аспірант каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.
Мельник І.В., доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ, к. фарм. н., доцент.
Винокурова Т.С., магістрант каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.
Волошина А.А., студентка V курсу фармацевтичного факультету ЗДМУ.
Коротіна О.В., зав. відділення токсикології Запорізького обласного бюро судово-медичної експертизи.
Адреса для листування:
Панасенко Олександр Іванович, 69034, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, ЗДМУ.