

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРБІНАФІНУ В ТАБЛЕТКАХ ЗА РЕАКЦІЮ З БРОМКРЕЗОЛОВИМ ЗЕЛЕНИМ

Ключові слова: спектрофотометрія, тербінафін, сульфоталеїнові барвники, бромкрезоловий зелений, кількісне визначення

Сьогодні сучасні протигрибкові препарати широкого спектра дії набувають особливого значення для медичної практики у зв'язку з тим, що спостерігається чітка тенденція до значного поширення грибкових захворювань серед населення і збільшення стійкості їх збудників до багатьох антифунгальних лікарських засобів. Тербінафін – протигрибковий препарат групи похідних N-метилнафталіну, набув широкого застосування для місцевої і системної терапії таких захворювань, як оніхомікоз, мікози шкіри та волоссяної частини голови [1]. Зазвичай дані патології спостерігаються у пацієнтів із послабленим імунітетом і потребують тривалого лікування, тому забезпечення належного контролю якості лікарських форм тербінафіну має першочергове значення.

Відповідно до методик АНД кількісний аналіз тербінафіну в таблетках проводять методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці спектра, що характеризується невисокою селективністю відносно продуктів деградації та допоміжних речовин. Відомі також спектрофотометричні методики із застосуванням першої похідної УФ-спектра та спектроденситометрії для визначення тербінафіну, але перша відзначається невисокою чутливістю, а друга – тривалістю виконання [2, 6]. Описано спосіб кількісного визначення тербінафіну в лікарських формах і біологічних рідинах за допомогою високоефективної рідинної хроматографії [3, 5, 9]. Точність та селективність хроматографічних методів є безперечною, але необхідне для цього обладнання є малодоступним для інспекцій з контролю якості лікарських засобів. Таким чином, практичний інтерес представляє спектрофотометрія у видимій ділянці спектра, що не потребує дорогого обладнання і надає можливість застосування достатньо чутливих, експресних та селективних кольорореагентів. У літературних джерелах зустрічаються дані щодо кількісного аналізу тербінафіну за поглинанням у видимій ділянці спектра забарвленого комплексу препарату із метиловим оранжевим [8]. Але наведена методика є екстракційною, що зумовлює довготривалість аналізу.

Отже, метою даного дослідження була розробка високочутливої, зручної, економічної спектрофотометричної методики кількісного визначення тербінафіну в таблетках на основі реакції з бромкрезоловим зеленим (БКЗ).

Експериментальна частина

Об'єкти дослідження, застосовані реагенти та обладнання

Об'єктом дослідження був лікарський засіб «Ламікон» – таблетки по 250 мг для внутрішнього застосування (серія 71009 «Фармак», Україна).

У роботі було використано реактиви і розчинники: РСЗ тербінафіну гідрохлориду, БКЗ (кваліфікації ч.д.а.), ацетон (кваліфікації ч.д.а.).

Аналітичне обладнання: спектрофотометр «Specord 200», ваги електронні АВТ-120-5 DM, ваги електронні PFB-120-3, мірний посуд класу А.

Загальна методика кількісного визначення тербінафіну

Аліквотну частину (0,150 – 0,300 мг) розчину тербінафіну вміщують у мірну колбу місткістю 10,00 мл, додають 2,00 мл 1,0% розчину БКЗ в ацетоні та доводять ацетоном до позначки, перемішують. Абсорбцію вимірюють на фоні компенсаційного розчину, що не містить досліджуваної речовини, при довжині хвилі 410 нм. В якості розчину порівняння використовують хлороформний 0,02% розчин РСЗ тербінафіну.

Визначення тербінафіну у препараті «Ламікон», таблетки по 0,250 г

Точну наважку таблеткової маси (0,0110 – 0,0210 г) розчиняють протягом 10 хв у 10 мл

ацетону в склянці на 50 мл, фільтрують отриманий розчин у мірну колбу місткістю 50,00 мл, склянку ополіскують двома порціями ацетону по 10 мл, які також переносять на фільтр, фільтр додатково промивають 3 мл ацетону двічі, доводять отриманий розчин до позначки тим самим розчинником і перемішують. 1,00 мл одержаного розчину переносять в мірну колбу місткістю 10,00 мл і аналізують за загальною методикою. Паралельно проводять реакцію з 1,00 мл розчину порівняння. Розрахунок вмісту діючої речовини проводять за типовою формулою.

Результати дослідження та їх обговорення

Деякі сульфоталеїнові барвники, серед яких і БКЗ, використовують для кількісного спектрофотометричного визначення лікарських речовин різних хімічних та фармакологічних груп [4, 7, 10].

Експериментальним шляхом нами встановлено, що БКЗ реагує з тербінафіном у середовищі ацетону при кімнатній температурі з утворенням забарвленого продукту жовтого кольору з максимумом світлопоглинання при 410 нм (рис. 1).

Вибір розчинника для даної реакції ґрунтувався на даних про розчинність тербінафіну та БКЗ, а також на експериментальних результатах. Дослідним шляхом було визначено, що ацетон є оптимальним розчинником для даної реакції, тому що в етилацетаті чутливість реакції була значно нижчою, а в хлороформі при визначенні меж концентрацій тербінафіну, що підпорядковуються закону Бера, спостерігалися значні відхилення від лінійної залежності. Слід також зазначити, що для проведення реакції використанню підлягають тільки безводні розчинники, тому що наявність навіть незначної кількості води у реакційній суміші негативно впливала на перебіг реакції.

Оптимальну кількість реагенту було підібрано, ґрунтуючись на максимальному виході продукту реакції. Температурний та часовий режими у даному разі не мали особливостей, тому що реакція перебігає швидко і при кімнатній температурі.

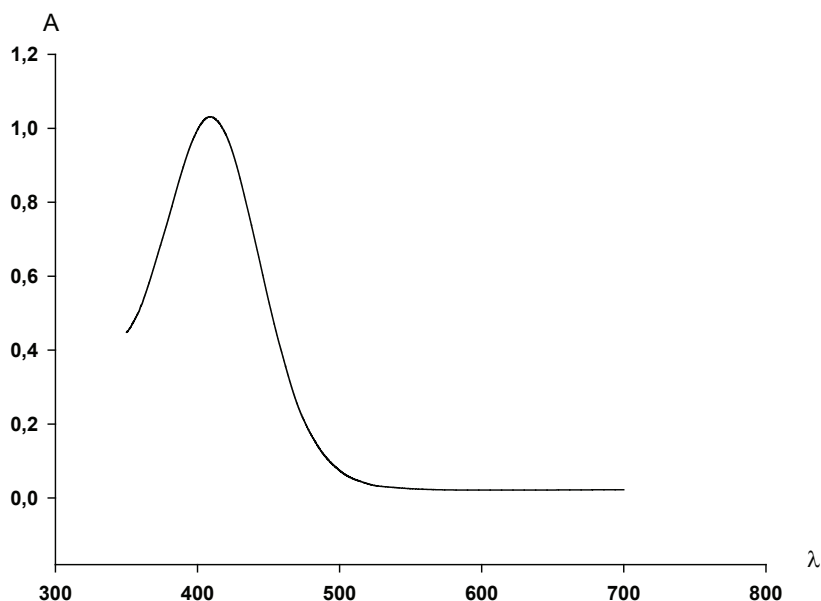


Рис. 1. Спектр поглинання продукту реакції БКЗ з тербінафіном

Визначення валідаційних характеристик

Лінійність та діапазон застосування методики. Визначення лінійності проводили у межах концентрацій, в яких спостерігається підпорядкування основному закону світлопоглинання, а саме 1,50 – 3,00 мг/100 мл. За результатами визначень, що проводили за загальною методикою, будували графік залежності абсорбції від концентрації досліджуваної речовини (рис. 2). Розчини з відомою концентрацією отримували шляхом розведення стандартного розчину тербінафіну.

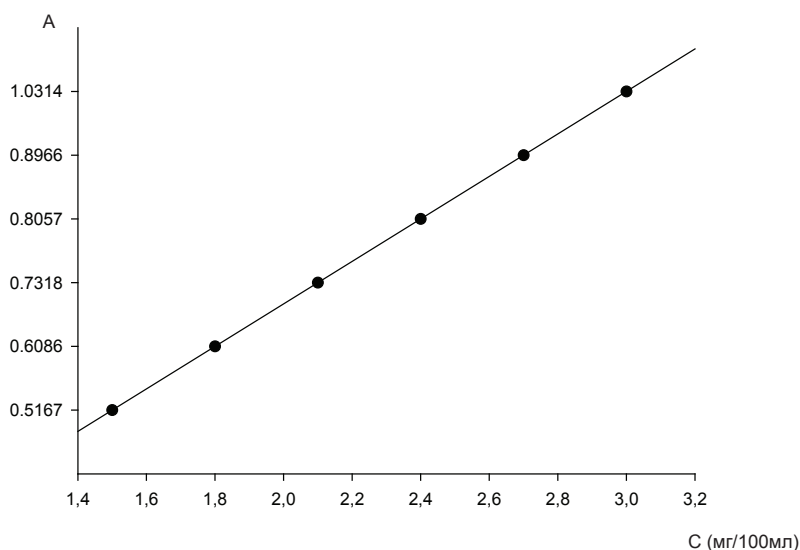


Рис. 2. Графік залежності абсорбції від концентрації тербінафіну

Лінійність методики підтверджується в усьому зазначеному вище інтервалі концентрацій (табл. 1). Отже, діапазон застосування методики становить 70–130 % від номінального вмісту тербінафіну в лікарському засобі.

Т а б л и ц я 1

Оптичні характеристики та основні параметри лінійної залежності реакції тербінафіну з БКЗ

Показник	Параметри
Молярний показник поглинання ϵ	$1,10 \cdot 10^4$
Коефіцієнт Сендела W_s	0,030
Відкривальний мінімум C_{\min} (мкг/мл)	1,50
Рівняння лінійної регресії	$Y = bX + a$
Кутовий коефіцієнт $b \pm (s_b)$	$3,0754 \pm (0,0443)$
Вільний член лінійної регресії $a \pm (s_a)$	$-0,0723 \pm (0,0342)$
Залишкове стандартне відхилення $S_{x,0}$	0,262
Коефіцієнт кореляції r	0,9992

Точність розробленої методики було визначено на рівні збіжності (табл. 2). Встановлено, що значення довірчого інтервалу менше за максимально допустиму невизначеність методики $\Delta_{As} \%$, тому методика є точною на рівні збіжності.

Т а б л и ц я 2

Визначення збіжності результатів кількісного визначення тербінафіну в таблетках

Лікарська форма	\bar{Z}	S	RSD	Δ_x	$\Delta_{As} \%$
Ламікон 250 мг	0,253	$2,00 \cdot 10^{-3}$	0,790	1,47	1,60

Результати є правильними, якщо систематична похибка статистично не відрізняється від нуля, тобто справжнє значення величини, що визначається, перебуває в межах свого довірчого інтервалу. Правильність результатів методики встановлювали методом добавок, в ході якого до трьох рівних проб лікарської форми додавали різні кількості розчину порівняння тербінафіну та аналізували тричі (табл. 3). Дані, наведені в табл. 3, підтверджують правильність методики, тому що відхилення \bar{Z} від 100% не перевищує свій довірчий інтервал.

Т а б л и ц я 3

Визначення правильності результатів кількісного визначення тербінафіну

Лікарська форма	\bar{Z}	RSD	$\Delta_{\bar{Z}}$	$\bar{Z} - 100$
Ламікон 250 мг	99,58	0,7400	1,370	0,4200

Оцінювання робастності проводили на етапі розробки методики. Оптична густина забарвлених розчинів залишалася стабільною протягом 30 хв.

В и с н о в к и

Отримані в результаті проведених досліджень дані підтверджують, що розроблена методика є точною, правильною, високочутливою, економічною, нетривалою та зручною у виконанні, тому може бути рекомендована для використання в аналізі вищезазначеного лікарського засобу.

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства: В 2 т. / М.Д.Машковский. – М.: Новая волна, 2002. – Т. 2. – С. 358–359.
2. *Abdel-Moety E.M., Kelani K.O., Abou al-Alamein A.M.* // *Boll. Chim. Farm.* – 2002. – Vol. 141, № 4. – P. 267–273.
3. *Dotsikas Y., Apostolou C., Kousoulos C. [et al.]* // *Biomed. Chromatogr.* – 2007. – Vol. 21, № 2. – P. 201–208.
4. *Cardoso S.G., Ieggli C.V., Pomblum S.C.* // *Pham.* – 2007. – Vol. 62, № 1. – P. 34–37.
5. *Cardoso S.G., Schapoval E.E.* // *J. AOAC Int.* – 1999. – Vol. 82, № 4. – P. 830–833.
6. *El-Saharty Y.S., Hassan N.Y., Metwally F.H.* // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2002. – Vol. 15, № 28. – P. 569–580.
7. *Erk N.* // *Pham.* – 2007. – Vol. 59, № 3. – P. 183–186.
8. *Florea M., Monciu C.-M.* // *Farmacia.* – 2008. – Vol. 36, № 4. – P. 393–401.
9. *Brignol N., Bakhtiar R., Dou L. [et al.]* // *Rapid Commun Mass Spectrom.* – 2000. – Vol. 14, № 3. – P. 141–149.
10. *Rahman N., Hejaz-Azmi S.N.* // *J. of Pharm. and Biom.l Anal.* – 2000. – № 24. – P. 33–41.

Надійшла до редакції 17.01.2011.

Ю.В.Бурлака, О.А.Тарханова, А.С.Коржова, С.А.Васюк, І.М.Кейтлін

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРБИНАФИНА В ТАБЛЕТКАХ ПО РЕАКЦИИ С БРОМКРЕЗОЛОВЫМ ЗЕЛЕНЫМ

Ключевые слова: спектрофотометрия, тербинафин, сульфоталеиновые красители, бромкрезоловый зеленый, количественное определение

Предложена новая точная, чувствительная спектрофотометрическая методика количественного определения тербинафина в таблетках на основе реакции с бромкрезоловым зеленым. Проведена процедура валидации согласно ГФУ с определением таких параметров, как линейность, диапазон применения, точность, правильность и робастность. Установлено, что методика является валидной по этим показателям.

J.V.Burlaka, O.O.Tarkhanova, A.S.Korzhova, S.O.Vasjuk, I.M.Keytlin

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF TERBINAFINE IN TABLETS BASED ON THE REACTION WITH BROMOCRESOLE GREEN

Key words: spectrophotometry, terbinafine, sulphonphthalein dyes, bromocresole green, quantitative determination

S U M M A R Y

A new precise and sensitive spectrophotometric method for the quantitative determination of terbinafine in tablets based on the reaction with bromocresole green is proposed. Validation characteristics such as linearity, application range, precision, accuracy and robustness are also determined. The method is valid according to these characteristics.