

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 543.867:543.544

О. І. ПАНАСЕНКО¹, д-р фарм. наук, проф., В. П. БУРЯК¹, д-р фарм. наук, проф.,

І. О. ЮРЧЕНКО¹, канд. фарм. наук, І. М. КЕЙТЛІН², канд. фарм. наук,

Ю. В. ТИМОШИК¹, канд. фарм. наук

¹ *Запорізький державний медичний університет*

² *Державна служба з лікарських засобів у Запорізькій області*

ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ФОТОМЕТРИЧНОГО АНАЛІЗУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Ключові слова: лікарські препарати, УФ-спектрофотометрія, фармацевтичний аналіз

Проблеми вдосконалення способів оцінювання якості лікарських засобів нині стосуються всіх розділів фармакопейного аналізу, що пов'язано з переглядом традиційних підходів до питань ідентифікації, випробувань на чистоту, визначенню вмісту фармакологічно активної речовини або речовин в субстанції, лікарських формах і, що особливо важливо, у багатокомпонентних лікарських сумішах [1–4].

Основними вимогами, які пред'являють нині до фармакопейного аналізу є надійність і простота, точність і чутливість, широта інтервалу досліджуваних концентрацій разом з доступністю розчинників, реагентів і апаратури. Ось чому з'явився підвищений інтерес до розвитку фізико-хімічних методів аналізу і, зокрема, УФ-спектрофотометрії [5]. **Завданням** цієї роботи було вивчення даних літератури щодо фармакопейного аналізу фармакологічно активних речовин в субстанції та лікарських формах з використанням методу спектрофотометрії.

Матеріали та методи дослідження

У роботі було використано методи пошуку, аналізу та узагальнення даних інформаційних джерел щодо фармацевтичного аналізу лікарських засобів із застосуванням спектрофотометрії.

Результати дослідження та обговорення

При розгляді питання про застосування УФ-спектрофотометрії як методу аналізу для дослідження якості лікарських засобів слід звернути увагу на такі питання [9]:

1. Обумовленість вибору оптимальної наважки аналізованої речовини в субстанції й лікарських формах.

2. Обґрунтування причини вибору розчинника для визначення характеру УФ-спектрів сполук, що вивчаються, і розроблення методик їх кількісного визначення.

3. Розроблення критеріїв вибору аналітичного максимуму для методик контролю якості (МКЯ) лікарських засобів.

4. Розроблення МКЯ для кількісного визначення досліджуваного препарату в субстанції й лікарських формах.

5. Обґрунтованість вибору оптимальних МКЯ з урахуванням вимог ДФ України і номенклатурної комісії IUPAC.

6. Створення математичної моделі для автоматичної ідентифікації лікарських засобів, близьких по своїй хімічній будові.

Р. М. Пиняжко і Т. Г. Каленюк у монографії [6] обґрунтували спосіб визначення концентрації аналізованих лікарських речовин. На підставі даних експерименту авторами встановлено, що найбільш правильним вивченням інтенсивності є поглинання при пропусканні рівному 36,8%, що відповідає значенню абсорбції $\sim 0,434$. З метою знаходження оптимальної наважки аналізованої сполуки потрібне математичне вираження закону Бугера–Ламберта–Бера:

$$D = A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot b \cdot C \quad (1),$$

де D – інтенсивність поглинання аналізованого розчину;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання аналізованої речовини;

b – товщина кювети для вимірювання абсорбції аналізованого розчину;

C – концентрація речовини аналізованого розчину.

Змінивши рівняння (1) і замість D підставивши 0,434, отримаємо:

$$C = \frac{0,434}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot b} \quad (2).$$

Для розчинення досліджуваних сполук зазвичай використовують найбільш доступні й широко вживані розчинники. Їх вибір зумовлено такими чинниками [7]:

1. Можливості визначення наявності переходів електронів типу $\pi \rightarrow \pi^*$ а б о $p \rightarrow \pi^*$ за характером зміщення смуг поглинання електронних спектрів в розчинниках різної полярності (циклогексан, діоксан порівняно з водою і етанолом).

2. Частота використання деяких розчинників (хлороформ, етанол та ін.) для екстрагування субстанцій з лікарських форм або з біоматеріалу.

3. Необхідність підбору розчинників, що утворюють розчини з найбільш високим значенням абсорбції з метою використання у разі кількісного визначення.

4. Можливість встановлення утворення солей в 0,1 М НСІ і 0,1 М NaOH або солей оксонію в концентрованій сірчаній кислоті, а також виявлення гідролітичних процесів у лужних або кислих середовищах.

5. Обчислення константи дисоціації у разі застосування буферних сумішей з певним значенням рН.

6. Вивчення ефектів взаємодії речовини, що розчиняється, з розчинником для отримання найбільш зрозумілої інформації про природу досліджуваного електронного переходу.

У результаті теоретичних положень світлопоглинання розчину аналізованих речовин має підпорядковуватися об'єднаному закону Бугера–Ламберта–Бера в певних межах концентрацій за певної довжини хвилі.

Проте, найбільш відтворюваними будуть дані вимірів оптичної щільності розчинів досліджуваних лікарських речовин за довжин [8, 9], оскільки математично доведено, що точніші результати кількісного визначення речовини спостерігаються саме за цих умов. На вибір довжини хвилі впливає також величина показника вбирання, який є характерною властивістю речовини, тоді як оптична густина – властивість аналізованої проби. Показник поглинання для досліджуваної речовини є постійним. Вибір довжини хвилі роблять з таким розрахунком, щоб він був порівняно більшої величини, особливо якщо смуга поглинання має декілька максимумів. Це особливо важливо, коли доводиться аналізувати дуже малі кількості речовини [6]. Згідно з даними наукової літератури [1, 2] під час УФ-спектрофотометричного визначення речовин у розрахунках часто використовують метод із застосуванням питомих показників, які розраховують на підставі вимірів

абсорбції за аналітичної довжини хвилі серії розчинів з відомою концентрацією по формулі (3):

$$X = \frac{D}{b \cdot C} \quad (3)$$

Значення величини показника поглинання передається через питомий ($A_{1\text{см}}^{1\%}$) або молярний коефіцієнт поглинання (ϵ). Згідно із законом Бугера–Ламберта–Бера значення показника поглинання для кожної конкретної речовини є постійною величиною і не залежить від концентрації. Поглинання розчинів підпорядковується закону Бугера–Ламберта–Бера тільки у межах концентрацій, за яких числові значення показників поглинання є постійними або знаходяться в межах допустимих відхилень. Калібрувальна крива в межах цих концентрацій є прямою лінією.

Кількісне визначення однієї речовини в субстанції або лікарській формі з використанням показника поглинання або калібрувальної кривої є відносно простим. Проте слід зауважити, що у разі визначення кількості аналізованої речовини слід враховувати, що відмінність у величинах інтенсивності навіть для спектрофотометрів однієї й тієї самої марки, але різної серії, досягає 18,54%.

У зв'язку з тим, що існують відмінності у показниках вимірів інтенсивності спектрофотометрів, Міжнародна фармакопея, Європейська фармакопея, фармакопея США, Державна фармакопея України вимагають визначення досліджуваної речовини здійснювати за поглинанням стандартного зразка. Це підтверджено численними дослідженнями, що їх наведено в 3-томній монографії «Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств» під редакцією чл.-кор. НАН України, професора В. П. Георгіївського [10].

Обґрунтованість вибору оптимальних МКЯ з урахуванням вимог Державної фармакопеї України і ДСТУ обумовлена і методикою статистичного оброблення результатів аналізу [8]. Безумовно, що поліпшення статистичних характеристик аналізу досягається за рахунок вибору оптимальних умов експерименту (довжина хвилі, постійність).

У фармацевтичному аналізі теоретично вміст визначуваного компонента є величиною відомою. Тому, в цьому разі необхідно здійснити порівняння одержаних результатів із контролем. У зв'язку з тим, що середнє арифметичне їх результатів x_1 і x_2 кореляційно не пов'язані один з одним, вказані порівняння краще робити із застосуванням критерію Стьюдента (t_{st} -критерій). За невеликої кількості дослідів (зазвичай у фармацевтичному аналізі виконують шість паралельних дослідів) ступінь свободи $f = n_1 + n_2 - 2$, у нашому разі $6 + 6 - 2 = 10$.

В и с н о в к и

1. Здійснено аналіз даних літератури з питання застосування електронної спектрофотометрії для дослідження якості субстанцій та лікарських форм.

2. Дано рекомендації з використання розчинників для ідентифікації та кількісного визначення лікарських засобів.

3. Обґрунтовано вибір оптимальних методик контролю якості лікарських засобів відповідно до вимог IUPAC та Державної фармакопеї України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Counterfeit Drugs: Guidelines for the Development of measures to combat counterfeit drugs (WHO/EDM/QSM/99.1). – World Health Organization, Geneva, 1999. – 61 p.
2. Суп С. В. Контроль якості лікарських засобів: роль лабораторій з аналізу ліків // Вісн. фармакології і фармації. – 2002. – № 10. – С. 22–25.
3. Постанова Кабміну України від 17 липня 2003 р. № 1075 «Про затвердження Програми боротьби з виробництвом та розповсюдженням фальсифікованих лікарських засобів на 2003–2008 роки».
4. Наказ МОЗ України від 04. 09. 2003 р. № 411 «Про забезпечення виконання Програми боротьби з виробництвом та розповсюдженням фальсифікованих лікарських засобів на 2003–2008 роки».
5. 2.2.25. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій областях // Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. – Харків: PIPEG, 2001. – С. 36–41; Доп. 1. – 2004. – С. 1.
6. Пиняжко Р. М., Каленюк Т. Г. Методы УФ-спектрофотометрии в фармацевтическом анализе. – К.: Здоровье, 1976. – 88 с.
7. Райхардт К. Растворители и эффекты среды в органической химии. – М.: Мир, 1991. – 763 с.
8. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний центр». 1-е вид. – Харків: PIPEG, 2001. – 556 с.
9. Буряк В. П., Гурина Л. А., Петренко В. В. Применение метода сравнения дисперсий для идентификации лекарственных средств / Научно-технический прогресс и оптимизация создания лекарственных препаратов: Мат. Всесоюз. науч. конф. – Львов, 1987. – С. 90–91.
10. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3-х томах / Под ред. В. П. Георгиевского. – Харьков: НТМТ, 2011. – 1440 с.

Надійшла до редакції 21. 05. 2011.

А. И. Панасенко¹, В. П. Буряк¹, И. А. Юрченко¹, И. М. Кейтлин², Ю. В. Тимошик¹

¹ *Запорожский государственный медицинский университет*

² *Государственная служба по лекарственным средствам в Запорожской области*

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОТОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ключевые слова: лекарственные препараты, УФ-спектрофотометрия, фармацевтический анализ

АННОТАЦИЯ

Проблемы совершенствования способов оценки качества лекарственных средств в настоящее время касаются всех разделов фармакопейного анализа, что связано с пересмотром традиционных подходов к вопросам идентификации, испытаний на чистоту, определения содержания фармакологически активного вещества или веществ в субстанции, лекарственных формах и, что особенно важно, в многокомпонентных лекарственных смесях.

Целью работы было изучение данных литературы, касающихся фармакопейного анализа фармакологически активных веществ в субстанции и лекарственных формах с использованием метода спектрофотометрии.

В работе были использованы методы поиска, анализа и обобщения данных информационных источников по фармацевтическому анализу лекарственных средств с применением спектрофотометрии.

Был проведен анализ данных литературы по вопросу применения электронной спектрофотометрии для исследования качества субстанций и лекарственных форм. Обоснованность выбора оптимальных МКК с учетом требований Государственной фармакопеи Украины и ГОСТ обусловлена также методикой статистической обработки результатов анализа. Безусловно, улучшение статистических характеристик анализа достигается за счет выбора оптимальных условий эксперимента (длина волны, постоянство).

Даны рекомендации по использованию растворителей для идентификации и количественного определения лекарственных средств. Обоснован выбор оптимальных методик контроля качества лекарственных средств в соответствии с требованиями IUPAC и Государственной фармакопеи Украины.

A. I. Panasenko¹, V. P. Buryak¹, I. A. Iurchenko¹, I. M. Keytlin², Yu. V. Tymoshyk¹

¹Zaporizhzhia State Medical University

²State Administration of Ukraine on medical products in Zaporshzhia region

PHARMACEUTICAL ASPECTS OF PHOTOMETRIC ANALYSIS OF DRUGS

Key words: drugs, UV spectrophotometry, pharmaceutical analysis

ABSTRACT

Problems of improving ways to assess the quality of medicines currently apply to all sections of the pharmacopoeia analysis, due to the revision of traditional approaches to identifying, testing for purity, the determination of the pharmacologically active substance or substances in the substance, dosage forms and, most importantly, in multicomponent medicinal compounds.

The aim of this work was to study the literature data concerning pharmacopoeia analysis of pharmacologically active substances in the substance and dosage forms using the method of spectrophotometry.

In this paper we have used the methods of search, analysis and compilation of information sources on the analysis of pharmaceutical drugs using spectrophotometry.

It has been carried out analysis the published data on the use of electronic spectrophotometry to investigate the quality of substances and dosage forms. Justification of the choice of optimal quality control methods with the requirements of State Standard and State Pharmacopoeia of Ukraine also due to the method of statistical processing of the analysis results. Certainly, better statistical analysis is achieved by selecting the optimum experimental conditions (wavelength, consistency).

It has been given recommendations for use of solvents for identification and quantification of drugs. As well as the choice of the optimal methods of quality control of medicines in accordance with IUPAC and State Pharmacopoeia of Ukraine.

Електронна адреса для листування з авторами: yurchenko@zsmi.zp.ua