

*Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим*

УДК 615.07:543.42.062

## РОЗРОБКА МЕТОДИК ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СУКЦИФЕНАТУ В ТАБЛЕТКАХ

П.Д.Пашнєв, М.О.Грищенко, Л.Ю.Клименко

Національний фармацевтичний університет

**Розроблено методики стандартизації таблеток сукцифенату, вкритих кишковорозчинною оболонкою. Ідентифікацію сукцифенату в лікарській формі рекомендовано проводити за допомогою якісних реакцій та методу УФ-спектроскопії. Для кількісного визначення сукцифенату розроблено УФ-спектрофотометричну методику та методику pH-потенціометричного титрування.**

Раціональна терапія кровотеч є актуальною проблемою сучасної практичної медицини, незважаючи на те, що в медичній практиці використовується достатньо велика кількість гемостатичних засобів, які відрізняються між собою токсичностю і механізмом дії [1, 7, 14, 15].

У Національному фармацевтичному університеті синтезовано натрієву сіль 4-ацетилсукциланілової кислоти, на основі якої розроблено оригінальний гемостатичний засіб сукцифенат у вигляді ліофілізованого порошку [6]. На кафедрі заводської технології ліків НФаУ під керівництвом проф. П.Д.Пашнєва розроблено склад і технологію таблеток сукцифенату, вкритих кишковорозчинною оболонкою [3].

Проведені доклінічні і клінічні випробування таблеток сукцифенату показали, що препарат добре переноситься, не має вираженої токсичної і побічної дії і є ефективним при капілярних і паренхіматозних внутрішніх кровотечах різної етіології [4].

Метою наших досліджень стала розробка методик ідентифікації та кількісного визначення сукцифенату в таблетках.

### Експериментальна частина

Об'єктом дослідження були таблетки сукцифенату, вкриті кишковорозчинною оболонкою (середня маса таблетки — 0,3056 г).

### Ідентифікація

Розчиняють 0,1 г порошку розтертих таблеток у 5 мл води очищеної Р (розвин A).

1. Декілька крапель розвину A наносять на фільтрувальний папір. Отриману пляму обробляють розвином 2,4-динітрофенілгідразину Р. З'являється жовтогаряче забарвлення.

2. До 1 мл розвину A додають 0,5 мл 0,5 М розвину купруму сульфату Р. Утворюється блакитно-зелений осад.

3. До 1 мл розвину A додають 0,5 мл 0,1 М розвину кислоти хлористоводневої Р (розвин B). На графітовий стрижень наносять декілька крапель розвину B та вносять його в безбарвне полу-м'я пальника. Безбарвне полу-м'я забарвлюється в жовтий колір.

4. Знімають УФ-спектр розвину порошку розтертих таблеток, виготовленого для кількісного визначення методом УФ-спектрофотометрії (див. нижче) на спектрофотометрі в кюветі з товщиною шару 10 мм у діапазоні довжин хвиль 220–350 нм. Паралельно знімають УФ-спектр розвину СЗ сукцифенату.

### Кількісне визначення

*Методика кількісного визначення сукцифенату в таблетках методом УФ-спектрофотометрії*

Відважують 0,25 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток та вносять у мірну колбу місткістю 500,0 мл, додають 400 мл води очищеної, перемішують протягом 30 хв, доводять об'єм суміші до позначки водою очищеною, ретельно перемішують. Отриманий розвин фільтрують через паперовий фільтр “червона стрічка”, відкидаючи перші та останні порції; 10,00 мл отриманого розвину вносять у мірну колбу місткістю 250,0 мл та доводять об'єм розвину водою очищеною до позначки, ретельно перемішують. Вимірюють оптичну густину отриманого розвину на спектрофотометрі в кюветі з товщиною шару 10 мм при довжині хвилі 288 нм. Паралельно вимірюють оптичну густину розвину СЗ сукцифенату.

*Примітка. Приготування розвину СЗ сукцифенату.* Відважують 0,12 г (точна наважка) сукцифенату (АНД) та вносять у мірну колбу місткістю 500,0 мл, розчиняють у 400 мл води очищеної та доводять об'єм розвину до позначки водою очищеною, ретельно перемішують; 10,0 мл отриманого розвину вносять у мірну колбу місткістю 250,0 мл, доводять об'єм розвину водою очищеною до позначки, ретельно перемішують.

Термін придатності розвину — 2 доби.

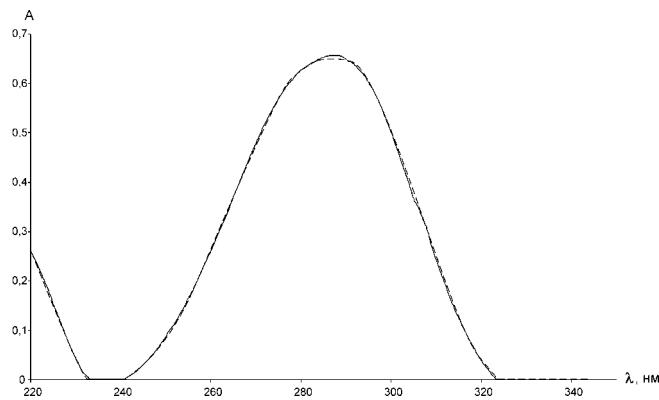


Рис. УФ-спектри: розчину порошку розтертих таблеток сукцифенату (—); розчину СЗ сукцифенату (— —).

#### Методика кількісного визначення сукцифенату в таблетках методом pH-потенціометричного титрування

У роботі використовували іономер лабораторний I-130. Як електрод порівняння використовували насичений хлоросрібний електрод ЕВЛ-1-М3 (ТУ 25-05, 2181-77), а як індикаторний — скляний електрод ЕСЛ-43-07.

Близько 1,0,Ng (точна наважка) порошку розтертих таблеток вносять у хімічний стакан місткістю 50 мл, розчиняють у 10 мл води очищеної Р, додають 30 мл діоксану та титрують 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої Р з потенціометричною фіксацією кінцевої точки титрування.

#### Результати та їх обговорення

Таким чином, ідентифікацію сукцифенату запропоновано проводити за допомогою якісних реакцій на наявність карбоксильної групи та іонів натрію [5, 9, 13], що висвітлено в проекті АНД на субстанцію сукцифенату, та методу УФ-спектроскопії. На рис. наведені УФ-спектри випробуваного розчину порошку розтертих таблеток та розчину СЗ сукцифенату.

Кількісне визначення сукцифенату запропоновано проводити з використанням методу УФ-спектрофотометрії та за допомогою кислотно-основного титрування з потенціометричною фіксацією кінцевої точки титрування.

Таблиця 1

Результати кількісного визначення вмісту сукцифенату в таблетках (150 мг) методом pH-потенціометричного титрування  
(n = 5, P = 0,95)

$m_h$ , г	$V$ , мл	$X$ , мг	Метрологічна характеристика
1,0231	19,36	149,5	$\bar{X} = 149,1$ $S = 0,583$ $S\bar{X} = 0,261$ $\Delta X = 1,621$ $\Delta \bar{X} = 0,725$ $\underline{\varepsilon} = \pm 1,09\%$ $\varepsilon = \pm 0,49\%$
1,0123	19,06	148,7	
1,0246	19,24	148,3	
1,0187	19,25	149,3	
1,0109	19,16	149,7	

Таблиця 2

Результати кількісного визначення вмісту сукцифенату в таблетках (0,15 г) методом УФ-спектрофотометрії (n = 5, P = 0,95)

$m_h$ , г	$A$	$X$ , г	Метрологічна характеристика
0,2546	0,669	0,1498	$\bar{X} = 0,1493$ $S = 0,000627$ $S\bar{X} = 0,000280$ $\Delta X = 0,001743$ $\Delta \bar{X} = 0,000779$ $\underline{\varepsilon} = \pm 1,17\%$ $\varepsilon = \pm 0,52\%$
0,2395	0,624	0,1484	
0,2423	0,633	0,1489	
0,2514	0,659	0,1493	
0,2509	0,660	0,1499	

Примітка:  $m_0 = 0,1167$ ;  $A_0 = 0,626$

Вміст  $C_{12}H_{12}NO_4Na$  (сукцифенату) в одній таблетці має бути від 0,1425 г до 0,1575 г у перерахунку на середню масу однієї таблетки.

При виконанні кількісного визначення вмісту сукцифенату в експериментальних зразках таблеток за методом pH-потенціометричного титрування наважку порошку розтертих таблеток рекомендовано розчиняти у суміші вода — діоксан (1:3).

Вміст сукцифенату  $X$  в одній таблетці, мг, розраховують за формулою:

$$X = \frac{V \cdot 25,72 \cdot K \cdot \bar{m}}{m_h},$$

де:  $V$  — об'єм 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої Р, використаний на титрування наважки порошку розтертих таблеток, мл; 25,72 — маса сукцифенату, що відповідає 1 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої Р, мг/мл;  $K$  — поправочний коефіцієнт до 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої Р;  $m_h$  — маса наважки порошку розтертих таблеток, г;  $\bar{m}$  — середня маса таблетки, г.

У табл. 1 наведені результати та метрологічні характеристики кількісного визначення вмісту сукцифенату у таблетках однієї серії методом pH-потенціометричного титрування [5].

Встановлено, що УФ-спектр поглинання сукцифенату має максимум при довжині хвилі 288 нм (див. рис.). Підпорядкування основному закону світлопоглинання Бугера-Ламберта-Бера при 288 нм відбувається в межах концентрацій сукцифенату від 1 до 15 мкг/мл.

Розрахунок вмісту сукцифенату в одній таблетці, г, проводили методом стандарту, використовуючи розчин СЗ сукцифенату.

Вміст сукцифенату  $X$  в одній таблетці, г, розраховують за формулою:

$$X = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot \bar{m}}{A_0 \cdot m_1},$$

де:  $A_1$  — оптична густина випробуваного розчину;  $A_0$  — оптична густина розчину СЗ сукцифенату;  $m_1$  — маса наважки порошку розтертих таблеток, г;

$m_0$  — маса наважки СЗ сукцифенату, г;  $\bar{m}$  — середня маса таблетки, г.

У табл. 2 наведені результати та метрологічні характеристики кількісного визначення вмісту сукцифенату у таблетках однієї серії методом УФ-спектрофотометрії [5].

Таким чином, розроблені нами методики pH-потенціометричного титрування та УФ-спектрофотометричного визначення дозволяють контролювати вміст сукцифенату в таблетках з достовірною точністю.

Згідно з вимогами Державної фармакопеї України [5] методики кількісного визначення, що включаються до аналітичної нормативної документації, мають бути валідовані. Нами було проведено валідацію УФ-спектрофотометричної методики кількісного визначення сукцифенату в таблетках за

основними валідаційними характеристиками — лінійністю, правильністю, точністю, робасністю згідно зі стандартизованою процедурою валідації методик кількісного аналізу лікарських засобів методом стандарту та встановлено, що розроблена методика задовільняє всім вимогам [5, 8-13, 16].

### ВИСНОВКИ

1. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення сукцифенату в таблетках, вкритих кишковорозчинною оболонкою.

2. Ідентифікацію сукцифенату запропоновано проводити за допомогою якісних реакцій та методу УФ-спектроскопії.

3. Для кількісного визначення сукцифенату запропоновано методику pH-потенціометричного титрування.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Верткин А.Л., Зайратъянц О.В., Вовк Е.И., Колобов С.В. // Фарматека. — 2007. — №15. — С. 54-60.
2. Гризодуб А.И. // Фармаком. — 2002. — №3. — С. 42-50.
3. Грищенко М.О., Пашнєв П.Д., Грищенко І.С. та ін. // Вісник фармації. — 2004. — №4 (40). — С. 40-44.
4. Грищенко М.О., Пашнєв П.Д., Березнякова А.І. та ін. // Вісник фармації. — 2006. — №3 (47). — С. 76-77.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
6. Кононенко Н.М., Березнякова А.І. // Одеський мед. журн. — 2004. — №1 (81). — С. 10-13.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО "Изд-во Новая Волна", 2002. — Т. 2. — 608 с.
8. Ali S.L., Daas A., Castle P. // Pharmeuropa. — 2003. — Vol. 15, №4. — P. 633-636.
9. British Pharmacopoeia. — London: HMSO, 2004. — P. 1123-1125.
10. Daas A.G.J., Miller J.H.McB. // Pharmeuropa. — 1997. — Vol. 9, №1. — P. 148-156.
11. Daas A.G.J., Miller J.H.McB. // Pharmeuropa. — 1998. — Vol. 10, №1. — P. 137-146.
12. Daas A.G.J., Miller J.H.McB. // Pharmeuropa. — 1999. — Vol. 11, №4. — P. 571-577.
13. European Pharmacopoeia. — 5-th ed. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2006. — P. 1872-1873.
14. Rafael A., Tanjoni I., Fernandes I., Moura-da-Silva A.M. // Toxicon. — 2008. — Mar. — Vol. 51 (4). — P. 479-487.
15. Somers G.R., Chiasson D.A., Taylor G.P. // Forensic Sci. International. — 2008. — Mar. — Vol. 175 (2/3). — P. 198-201.
16. Technical guide for the elaboration of monographs. — 3-rd ed. // Pharmeuropa. — 1999. — December. — P. 8.

УДК 615.07:543.42.062

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ИДЕНТИФИКАЦИИ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУКЦИФЕНАТА В ТАБЛЕТКАХ

П.Д.Пашнєв, М.А.Грищенко, Л.Ю.Клименко

Разработаны методики стандартизации таблеток сукцифената, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Идентификацию сукцифената в лекарственной форме рекомендовано проводить с помощью качественных реакций и метода УФ-спектроскопии. Для количественного определения сукцифената разработаны УФ-спектрофотометрическая методика и методика pH-потенциометрического титрования.

UDC 615.07:543.42.062

THE ELABORATION OF THE IDENTIFICATION AND QUANTITATIVE DETERMINATION METHODS FOR SUCCIPHENATE IN TABLETS

P.D.Pashnev, M.A.Grishchenko, L.Yu.Klimenko

The methods of standardization of succiphenate tablets coated with the intestine soluble cover have been developed. It has been recommended to conduct identification of succiphenate in the medicinal form by the qualitative reactions and by the method of UV-spectroscopy. The UV-spectrophotometric method and method of pH-potentiometric titration for quantitative determination of succiphenate have been developed.