

Рекомендована д.ф.н., професором О.А.Євтіфєєвою

УДК 615.453.6:54.062:543.42.062:615.22:615.254.1

РОЗРОБКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДІЮЧИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ТАБЛЕТОК «ТРИАМПУР КОМПЗИТУМ»

С.О.Аніщенко, Н.Ю.Бєвз, П.О.Бєзуглий

Національний фармацевтичний університет

У ході досліджень вивчені УФ-спектральні характеристики гідрохлоротіазиду і триамтерену у різних розчинниках. Розроблено спектрофотометричну методику кількісного визначення діючих інгредієнтів таблеток «Триампур композитум», до складу яких входять гідрохлоротіазид та триамтерен.

Гідрохлоротіазид – діуретик, який знайшов широке застосування у комбінованій терапії артеріальної гіпертензії (АГ). На сьогоднішній день актуальним є вдосконалення методів його кількісного визначення як у монопрепаратах, так і в суміші з іншими активними фармацевтичними інгредієнтами. Інтерес викликає проведення кількісного визначення гідрохлоротіазиду (1) у присутності триамтерену (2) в таблетках «Триампур композитум» (схема).

Американська, Британська та Європейська фармакопеї кількісне визначення субстанції гідрохлоротіазиду рекомендують проводити методом алкаліметрії в неводному середовищі. Титрантом може бути як тетрабутиламонію гідроксид, так і розчин натрію метилату [4, 5, 10]. Крім алкаліметрії для визначення гідрохлоротіазиду в субстанції використовують зворотне цериметричне титрування.

Для кількісного визначення триамтерену в субстанції використовують метод ацидиметрії в неводному середовищі з потенціометричним встановленням кінцевої точки титрування [4, 5].

У лікарських формах, наприклад, у таблетках кількісне визначення гідрохлоротіазиду проводять методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектра. Визначення проводять в середовищі 0,1 М розчину натрію гідроксиду за довжини хвилі 273 нм [4].

Гідрохлоротіазид у суміші з іншими діуретиками, такими як амілорид і триамтерен, кількісно ви-

значають методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [4, 10].

У літературі [6, 7, 8, 9] також описані методики спектрофотометричного визначення триамтерену і гідрохлоротіазиду в суміші з іншими діуретиками і лікарськими речовинами.

Метою нашої роботи є розробка методики кількісного визначення гідрохлоротіазиду та триамтерену (діючих інгредієнтів таблеток «Триампур композитум») при сумісній присутності за допомогою абсорбційної спектрофотометрії, як найбільш зручного та економічного методу визначення активних фармацевтичних інгредієнтів.

Матеріали та методи

Об'єкти дослідження – таблетки Триампур® композитум виробництва AWD, Німеччина, серія 262011, стандартний зразок гідрохлоротіазиду (сертифікат аналізу №582, Changzhou Pharmaceutical Co. Ltd.), субстанція триамтерену.

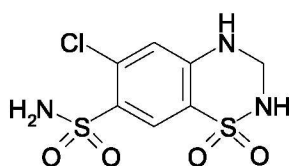
Методи дослідження: абсорбційна спектрофотометрія на ультрафіолетовій ділянці спектра.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Evolution 60s, аналітичні ваги «Axis» модель ANG 200, мірний посуд класу А, реактиви та допоміжні речовини, що відповідають вимогам ДФУ.

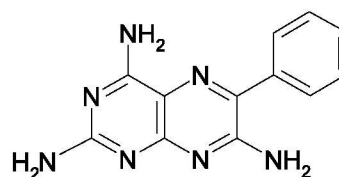
Результати та їх обговорення

Відомо, що гідрохлоротіазид розчинний в етанолі, розчинах кислоти хлористоводневої та натрію гідроксиду. Триамтерен практично нерозчинний в етанолі, а розчинний у розчині кислоти хлористоводневої. Тому вивчали спектральні характеристики діючих речовин в етанолі та кислоті хлористоводневій.

УФ-спектр 0,001% спиртового розчину гідрохлоротіазиду в області від 220 нм до 350 нм (рис. 1) характеризується наявністю максимумів поглинання при 225 нм, 272 та 318 нм. Максимум при довжині хвилі 318 нм досить пологий і був обраний нами в



6-Хлоро-1,1-діоксо-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадин-7-сульфонамід
1



6-Феніленптеридин-2,4,7-триамін
2

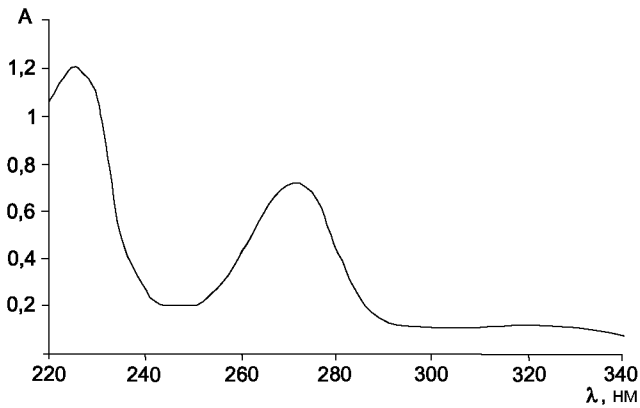


Рис. 1. УФ-спектр 0,001% розчину гідрохлоротіазиду в спирті етиловому.

якості аналітичної смуги для кількісного визначення гідрохлоротіазиду.

Щоб визначитися, чи буде заважати триамтерен при кількісному аналізі гідрохлоротіазиду, нами було виміряно оптичну густину фільтрату спиртового 0,002% розчину триамтерену за довжини хвилі 318 нм. Оптична густина дорівнює 0,002, що характеризує відсутність поглинання.

При дослідженні підпорядкування спиртових розчинів гідрохлоротіазиду за довжини хвилі 318 нм закону Бугера-Ламберта-Бера встановлено, що лінійна залежність спостерігається в межах концентрацій $4,00 \times 10^{-3}$ – $8,00 \times 10^{-3}$ %, питомий показник поглинання становить $96,5 \pm 1,5$ (рис. 2).

Зважаючи на те, що триамтерен практично нерозчинний в етанолі, як розчинник використовували 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої. В УФ-спектрі 0,002% розчину триамтерену в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої в області від 220 нм до 400 нм спостерігаються максимуми поглинання при 267 нм та 358 нм. У той же час 0,001% кислий розчин гідрохлоротіазиду (2) в області від 220 нм до 400 нм має максимуми за довжин хвиль 225 нм, 272 нм і 315 нм, а в області 358 нм гідрохлоротіазид і допоміжні речовини практично не поглинають (рис. 3). Оптична густина модельної суміші без триамтерену складає близько 0,001.

Встановлено, що підпорядкування розчинів триамтерену в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої закону Бугера-Ламберта-Бера за довжини хвилі 358 нм спо-

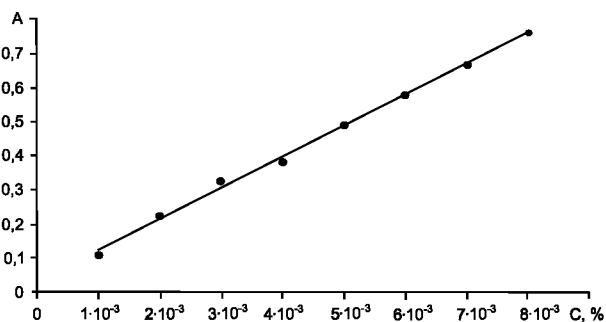


Рис. 2. Залежність оптичної густини від концентрації стандартних розчинів гідрохлоротіазиду за довжини хвилі 318 нм у спирті етиловому.

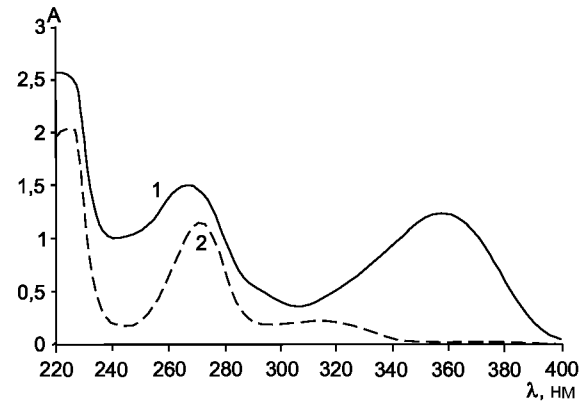


Рис. 3. УФ-спектр 0,002% розчину триамтерену в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої з додаванням 0,001% розчину гідрохлоротіазиду (1) і 0,001% розчину гідрохлоротіазиду в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої (2).

стерігається в межах концентрацій $2,00 \times 10^{-3}$ – $8,00 \times 10^{-3}$ %, питомий показник поглинання – 81 ± 3 (рис. 4).

Кількісне визначення інгредієнтів таблеток «Триампур композитум», враховуючи різні показники їхньої розчинності, ми рекомендуємо проводити методом спектрофотометрії в одній наважці. Порошок розтертих таблеток розчиняють у спирті етиловому, дають відстоятися і фільтрують. У фільтраті визначають гідрохлоротіазид. Осад промивають 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої. В отриманому розчині визначають триамтерен. Розрахунок кількісного вмісту діючих речовин проводять методом стандарту [1, 2, 3].

Методика кількісного визначення гідрохлоротіазиду та триамтерену в таблетках «Триампур композитум».

Кількісне визначення гідрохлоротіазиду. До точної наважки порошку розтертих таблеток 500,0 мг додають 10,0 мл 96% спирту Р, збовтують протягом 10 хв, доводять об'єм розчину тим же розчинником до 25,0 мл, фільтрують, 2,0 мл фільтрату доводять 96% спиртом Р до 100,0 мл.

Приготування розчину порівняння гідрохлоротіазиду. Точну наважку гідрохлоротіазиду (СЗ) 50,0 мг розчиняють в 10,0 мл 96% спирту Р, доводять об'єм розчину тим же розчинником до 25,0 мл і перемішують. 2,00 мл отриманого розчину доводять 96% спиртом Р до 100,0 мл.

Оптичну густину отриманого розчину та розчину порівняння вимірюють за довжини хвилі 318 нм відносно 96% спирту Р.

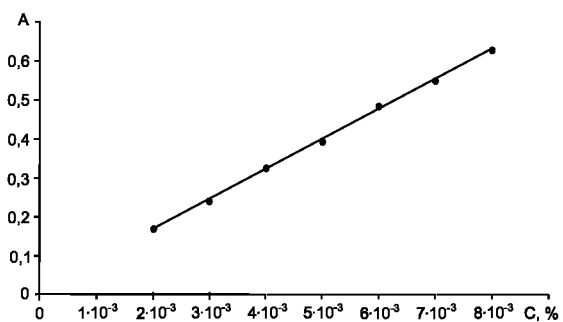


Рис. 4. Залежність оптичної густини від концентрації стандартних розчинів триамтерену за довжини хвилі 358 нм в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої.

Таблиця 1

Результати кількісного визначення гідрохлоротіазиду в таблетках «Триампур композитум»

Маса наважки порошку таблеток, г	A	A ₀	Знайдено гідрохлоротіазиду, мг	Метрологічні характеристики середнього результату
0,5240	0,382	0,380	12,52	$\bar{x} = 12,34$ $S_2 = 0,0951$ $S = 0,3083$ $S_x = 0,1259$ $\Delta x = 0,3236$ $\Delta \bar{x} = 0,1321$ $\bar{\epsilon} = 1,07$ $\epsilon = 2,62$
0,5012	0,370		12,67	
0,5117	0,375		12,58	
0,5022	0,360		12,31	
0,5009	0,350		12,00	
0,5002	0,348		11,94	

Таблиця 2

Результати кількісного визначення триамтерену в таблетках «Триампур композитум»

Маса наважки порошку таблеток, г	A	A ₀	Знайдено триамтерену, мг	Метрологічні характеристики середнього результату
0,5240	0,317	0,325	24,38	$\bar{x} = 25,52$ $S_2 = 0,4564$ $S = 0,6756$ $S_x = 0,2758$ $\Delta x = 0,7090$ $\Delta \bar{x} = 0,2895$ $\bar{\epsilon} = 1,13$ $\epsilon = 2,78$
0,5012	0,329		26,45	
0,5117	0,324		25,52	
0,5022	0,321		25,75	
0,5009	0,315		25,34	
0,5002	0,319		25,70	

Кількісне визначення триамтерену. Осад, що залишився після фільтрації, кількісно переносять у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 10,0 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, збовтують, доводять об'єм розчину тим же розчинником до 25,0 мл, фільтрують; 1,0 мл фільтрату доводять 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до 100,00 мл.

Приготування розчину порівняння триамтерену. Точну наважку 50,0 мг триамтерену (СЗ) розчиняють у 10,0 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, доводять об'єм тим же розчинником до 25,0 мл і перемішують; 1,00 мл отриманого розчину доводять 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до 50,0 мл.

Оптичну густину отриманого розчину та розчину порівняння триамтерену вимірюють за довжини хвилі 358 нм відносно 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої.

Розраховують вміст гідрохлоротіазиду (C₇H₈ClN₃O₄S₂) і триамтерену (C₁₂H₁₁N₇) в одній таблетці у міліграмах у перерахунку на середню масу таблетки, вихо-

дячи із заявленого вмісту у СЗ гідрохлоротіазиду і СЗ триамтерену.

Отримані результати наведені у табл. 1 і 2.

ВИСНОВКИ

Вивчені УФ-спектральні характеристики гідрохлоротіазиду і триамтерену у різних розчинниках. Встановлено, що спиртовий розчин гідрохлоротіазиду має максимум поглинання за довжини хвилі 318 нм, при якій триамтерен не заважає його кількісному визначенню методом абсорбційної спектрофотометрії.

При зміні розчинника на 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої триамтерен має максимум поглинання за довжини хвилі 358 нм, в якій ні гідрохлоротіазид, ні допоміжні речовини таблеток практично не поглинають.

Розроблено методику спектрофотометричного кількісного визначення АФІ таблеток «Триампур композитум», що дозволяє визначити гідрохлоротіазид і триамтерен в одній наважці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – X.: PIPEP, 2001. – 978 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доп. 1. – X., 2004. – 520 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доп. 2. – X., 2008. – 620 с.

4. *British Pharmacopoeia [Електронний ресурс] / The British Pharmacopoeia Secretariat. – London, 2009. – Vol. 1. – P. 10952. Режим доступу: <http://www.vek-com.ru/78022.html>.*
5. *European Pharmacopoeia. – 6th ed. – Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 2007. – 3308 p.*
6. *Khadijeh Mohammadpour, Mahmoud Reza Sohrabi, Atieh Jourabchi // Talanta. – 2010. – Vol. 2, №4-5. – P. 1821-1825.*
7. *Kleemann A., Engel J. // Thieme Medical Publishers. – 4th ed. – 2001. – 2488 p.*
8. *Mohamed Ael-M., Salem H. // Anal. Bioanal. Chem. – 2005. – Vol. 382, №4. – P. 1066-1072.*
9. *Nour E. Wagieh, Samah S. Abbas, M. Abdelkawy // Drug Testing and Analysis. – 2010. – Vol. 2, №3. – P. 113-121.*
10. *The USP Pharmacists' Pharmacopoeia. – 2-nd ed. – Rockville, 2008. – 1519 p.*

УДК 615.453.6:54.062:543.42.062:615.22:615.254.1

РАЗРАБОТКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ИНГРЕДИЕНТОВ ТАБЛЕТОК «ТРИАМПУР КОМПОЗИТУМ»
С.А.Анищенко, Н.Ю.Бевз, П.А.Безуглый

В ходе исследований изучены УФ-спектральные характеристики гидрохлортиазида и триамтерена в разных растворителях. Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения действующих ингредиентов таблеток «Триампур композитум», в состав которых входят гидрохлортиазид и триамтерен.

UDC 615.453.6:54.062:543.42.062:615.22:615.254.1

DEVELOPMENT OF THE SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE ASSAY OF THE ACTIVE INGREDIENTS OF TRIAMPUR COMPOSITUM TABLETS
S.A.Anischenko, N.Yu.Bevz, P.A.Bezugly

In the course of the research the UV spectral characteristics of hydrochlorothiazide and triamterene in different solvents have been studied. The spectrophotometric method for the assay of the active ingredients of Triampur compositum tablets, which contain hydrochlorothiazide and triamterene, has been developed.