



УДК 615.453.6:543.42.062:54.062

## РАЗРАБОТКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ИНГРЕДИЕНТОВ ТАБЛЕТОК «МОДУРЕТИК»

**С. А. АНИЩЕНКО**  
**Н. Ю. БЕВЗ**  
**В. А. ГЕОРГИЯНЦ**

*Национальный фармацевтический  
университет, г. Харьков*

*e-mail: avam40@i.ua*

Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения действующих ингредиентов таблеток «Модуретик», в состав которых входят гидрохлортиазид и амилорида гидрохлорид.

Ключевые слова: спектрофотометрия, Модуретик, количественное определение.

В настоящее время гипертоническая болезнь (ГБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний в развитых странах мира. Сегодня не вызывает сомнения, что ГБ влияет на состояние здоровья человека, приводит к ухудшению качества жизни, является предвестником сердечной недостаточности, преждевременной смерти [1].

По данным официальной статистики, в Украине зарегистрировано свыше 11 млн лиц с артериальной гипертензией (АГ), что составляет 29,9% взрослого населения. Однако есть определенные расхождения между данными официальной статистики и результатами эпидемиологических исследований, которые показывают, что часть больных с повышенным артериальным давлением (АД) в Украине остается необнаруженной. Исследования, проведенные ННЦ «Институт кардиологии им. акад. М.Д. Стражеско», установили, что повышенное ( $>140/90$  мм рт. ст.) АД имеют почти 36% взрослого населения. Такое же количество больных АГ регистрируется в других европейских странах и США [2].

Современной тенденцией в лечении АГ является комбинированная терапия двумя или более препаратами различного механизма действия. Это обусловило создание лекарственных средств, содержащих несколько активных ингредиентов.

К несомненным преимуществам фиксированных комбинаций относятся: 1) простота назначения и удобство для больного и врача, а также простота дозирования, что повышает приверженность больного к лечению; 2) потенцирование антигипертензивных эффектов за счет сочетания препаратов с разными механизмами действия (аддитивный или синергический эффект), что позволяет лучше контролировать АД у больных с недостаточным ответом на один из компонентов; 3) ослабление побочных эффектов благодаря взаимной нейтрализации нежелательных эффектов, а также за счет использования более низкой дозы одного или обоих компонентов; 4) уменьшение стоимости лечения, учитывая, что стоимость комбинированных препаратов обычно меньше, чем стоимость компонентов, прописываемых по отдельности, и др. [3].

Однако наличие нескольких активных субстанций усложняет анализ препарата, поэтому очень важной является разработка высоко специфических методик количественного анализа, которые позволяют избежать взаимного влияния действующих ингредиентов на их определение.

**Цель работы.** Разработка методики количественного определения действующих ингредиентов таблеток Модуретик методом абсорбционной спектрофотометрии в одной навеске.

**Материалы и методы исследования.** Объекты исследования - таблетки Модуретик производства Merk Sharp & Dohme B.V., the Netherlands (серия NP 29740), гидрохлортиазид (сертификат анализа №582, Changzhou Pharmaceutical Co. Ltd), амилорида гидрохлорид. Методы исследования: абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях. Аналитическое оборудование: спектрофотометр Evolution 60s, аналитические весы «Axis» модель ANG 200, мерная посуда класса А, реактивы и вспомогательные вещества, соответствующие требованиям ГФУ.

**Результаты и их обсуждение.** Американская фармакопея количественное определение амилорида гидрохлорида и гидрохлортиазида в таблетках рекомендует определять методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [4]. В то же время в литературе описаны методики спектрофотометрического определения амилорида гидрохлорида и гидрохлортиазида в смеси с другими диуретиками и лекарственными средствами [5,6,7].

При записи УФ-спектра 0,001% спиртового раствора гидрохлортиазида (1) и аналогичного раствора с добавлением 0,0001% спиртового раствора амилорида гидрохлорида (2) (рис. 1) было установлено, что максимумы наблюдаются в области 227 нм, 270 нм и 315 нм, и амилорид гидрохлорид не мешает определению гидрохлортиазида. Кроме того, максимум при длине волны 270 нм довольно пологий и был выбран нами в качестве аналитической полосы для количественного определения гидрохлортиазида.

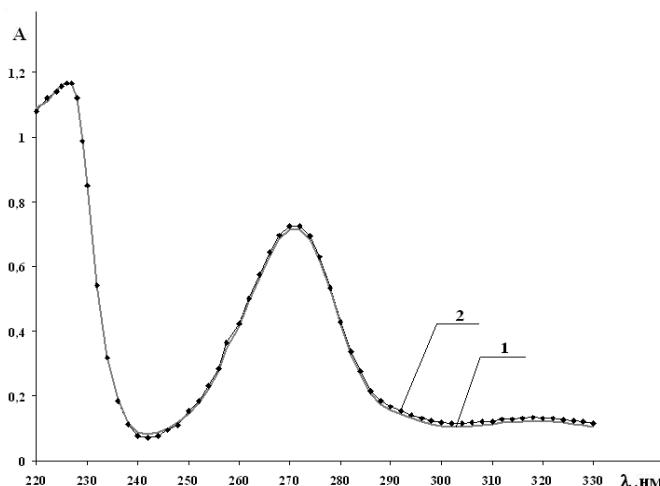


Рис. 1. УФ-спектр 0,001% раствора гидрохлортиазида в спирте этиловом (1) и 0,001% раствора гидрохлортиазида в спирте этиловом с добавлением 0,0001% раствора амилорида гидрохлорида (2)

При исследовании подчиняемости спиртовых растворов гидрохлортиазида закону Бугера-Ламберта-Бера установлено, что линейная зависимость наблюдается в пределах концентраций  $1,00 \times 10^{-4}$  -  $1,00 \times 10^{-3}\%$ , удельный показатель поглощения составляет  $620 \pm 13$  (рис. 2, табл. 1).

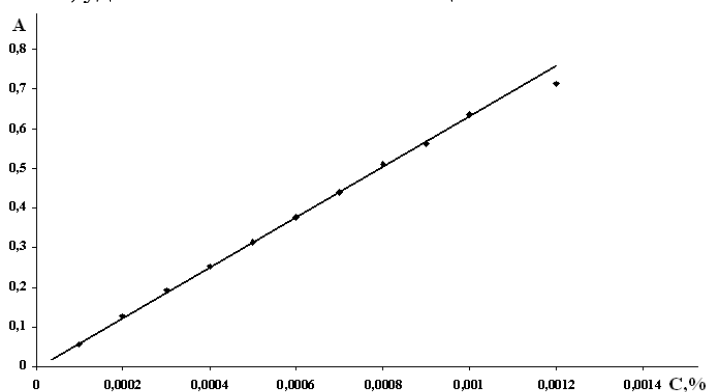


Рис. 2. Зависимость оптической плотности от концентрации стандартных растворов гидрохлортиазида при длине волны 270 нм в спирте этиловом

Таблица 1

**Результаты зависимости оптической плотности от концентрации стандартных растворов гидрохлортиазида**

C, %	$1,0 \cdot 10^{-4}$	$2,0 \cdot 10^{-4}$	$3,0 \cdot 10^{-4}$	$4,0 \cdot 10^{-4}$	$5,0 \cdot 10^{-4}$	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$7,0 \cdot 10^{-4}$	$8,0 \cdot 10^{-4}$	$9,0 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-3}$	$1,1 \cdot 10^{-3}$
A	0,056	0,126	0,191	0,253	0,312	0,375	0,439	0,508	0,562	0,636	0,712
$A_{1\text{см}}^{1\%}$	560	630	637	633	624	625	627	635	624	636	593

УФ-спектр 0,0005% спиртового раствора амилорида гидрохлорида (1) (рис. 3) в области от 220 нм до 400 нм характеризуется наличием максимумов поглощения при длинах волн 288

нм и 364 нм. Нами установлено, что в максимуме при длине волны 364 нм ни гидрохлортиазид, ни вспомогательные вещества не мешают определению амилорида гидрохлорида.

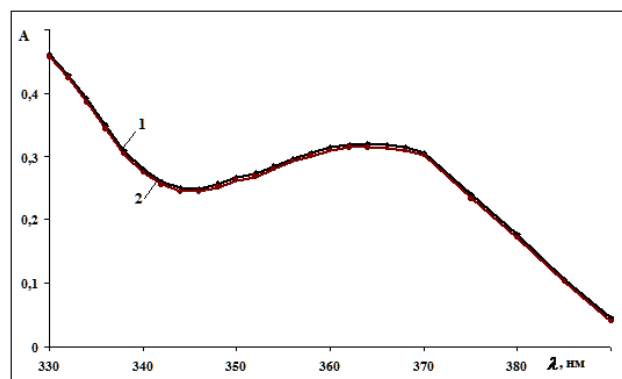


Рис. 3. УФ-спектры 0,0005% раствора амилорида гидрохлорида в спирте этиловом (1) и 0,0005% раствора амилорида гидрохлорида в спирте этиловом с добавлением 0,001% раствора гидрохлортиазида (2)

При исследовании подчиняемости спиртовых растворов амилорида гидрохлорида закону Бугера-Ламберта-Бера при длине волны 364 нм установлено, что линейная зависимость наблюдается в пределах концентраций  $2,00 \times 10^{-4}$  -  $1,00 \times 10^{-3}\%$ , удельный показатель поглощения составляет  $739 \pm 7$  (рис. 4, табл. 2).

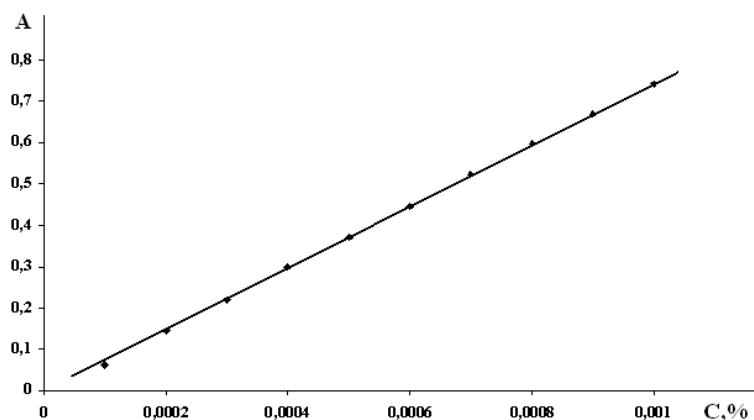


Рис. 4. Зависимость оптической плотности от концентрации стандартных растворов амилорида гидрохлорида при длине волны 364 нм в спирте этиловом

Таблица 2

**Результаты зависимости оптической плотности от концентрации стандартных растворов амилорида гидрохлорида**

C, %	$2,0 \cdot 10^{-4}$	$3,0 \cdot 10^{-4}$	$4,0 \cdot 10^{-4}$	$5,0 \cdot 10^{-4}$	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$7,0 \cdot 10^{-4}$	$8,0 \cdot 10^{-4}$	$9,0 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-3}$
A	0,143	0,218	0,298	0,370	0,445	0,522	0,598	0,670	0,743
$A_{1\text{см}}^{1\%}$	715	726	745	740	742	745	748	744	743

Таким образом, количественное определение ингредиентов таблеток «Модуретик» мы рекомендуем проводить в одной навеске методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области, используя в качестве растворителя спирт этиловый. Содержание гидрохлортиазида определяли, измеряя оптическую плотность полученного раствора при длине волны 270 нм и количество амилорида гидрохлорида при длине волны 364 нм. Параллельно измеряли оптическую плотность стандартных образцов.

Методика количественного определения гидрохлортиазида и амилорида гидрохлорида в таблетках «Модуретик».

Испытуемый раствор (а). К точной навеске порошка таблеток 250,0 мг добавляют 50 мл 96% спирт Р, взбалтывают в течение 5 минут, доводят объем раствора тем же самым растворителем до 100 мл, фильтруют.

Испытуемый раствор (b). 0,50 мл испытуемого раствора (а) доводят 96% спиртом Р до объема 25,0 мл.

Раствор сравнения (1). Точную навеску гидрохлортиазида (СО) 50,0 мг растворяют в 50 мл 96% спирта Р, доводят объем раствора тем же самым растворителем до 100 мл и перемешивают. 0,50 мл полученного раствора доводят 96% спиртом Р до объема 25,0 мл.

Оптическую плотность испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (1) измеряют при длине волны 270 нм относительно 96% спирта Р.

Испытуемый раствор (с). 5,0 мл испытуемого раствора (а) доводят 96% спиртом Р до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (2). Точную навеску амилорида гидрохлорида (СО) 50,0 мг растворяют в 50 мл 96% спирта Р, доводят объем раствора тем же самым растворителем до 100 мл и перемешивают. 0,50 мл полученного раствора доводят 96% спиртом Р до объема 50,0 мл.

Оптическую плотность испытуемого раствора (с) и раствора сравнения (2) измеряют при длине волны 364 нм относительно 96% спирта Р.

Таблица 3

**Результаты количественного спектрофотометрического определения гидрохлортиазида в таблетках «Модуретик»**

Масса навески порошка таблеток, г	A	A <sub>o</sub>	Найдено гидрохлортиазида, мг	Метрологические характеристики среднего результата
0,2471	0,338	0,336	48,953	$\bar{x} = 48,6268$
0,2467	0,335		48,597	$S^2 = 0,0638$
0,2529	0,342		48,397	$S = 0,2526$
0,2532	0,345		48,764	$S_{\bar{x}} = 0,1031$
0,2507	0,340		48,537	$\Delta x = 0,2651$
0,2517	0,344		48,913	$\Delta \bar{x} = 0,1082$
				$\varepsilon = 0,55\%$

Рассчитывают содержание гидрохлортиазида и амилорида гидрохлорида в одной таблетке в миллиграммах, в пересчете на среднюю массу таблетки, исходя из заявленного содержания гидрохлортиазида и амилорида гидрохлорида в стандартных образцах.

Таблица 4

**Результаты количественного спектрофотометрического определения амилорида гидрохлорида в таблетках «Модуретик»**

Масса навески порошка таблеток, г	A	A <sub>o</sub>	Найдено амилорида гид- рохлорида, мг	Метрологические характе- ристики среднего результа- та
0,2471	0,310	0,320	4,714	$\bar{x} = 4,7397$
0,2467	0,306		4,661	$S^2 = 0,0031$
0,2529	0,319		4,740	$S = 0,0557$
0,2532	0,322		4,779	$S_{\bar{x}} = 0,0227$
0,2507	0,315		4,722	$\Delta x = 0,0584$
0,2517	0,323		4,822	$\Delta \bar{x} = 0,0238$
				$\varepsilon = 1.23\%$

Содержание гидрохлортиазида (х, мг) в таблетках рассчитывают по формуле:

$$x = \frac{A \cdot m_o \cdot m_{cp}}{A_o \cdot m_n}$$

Содержание амилорида гидрохлорида (х, мг) в таблетках рассчитывают по формуле:



$$x = \frac{A \cdot m_o \cdot m_{cp}}{A_o \cdot m_n \cdot 10}$$

где  $A$  – оптическая плотность исследуемого раствора;  $A_o$  – оптическая плотность раствора СО;  $m_n$  – масса навески порошка таблеток, г;  $m_o$  – масса навески для приготовления раствора СО, г.

Результаты количественного спектрофотометрического определения гидрохлортиазида и амилорида гидрохлорида в таблетках «Модуретик», а также метрологические характеристики среднего результата приведены в табл. 3 и 4.

Как видно из данных табл. 3 и 4, относительная ошибка среднего результата количественного определения гидрохлортиазида составляет 0,55%, амилорида гидрохлорида – 1,23%. Таким образом, методика может быть использована в качестве альтернативной в анализе таблеток «Модуретик».

**Выводы.** Изучены УФ-спектральные характеристики гидрохлортиазида и амилорида гидрохлорида в спирте этиловом при совместном присутствии. Установлено, что оптимальной длиной волны для количественного определения гидрохлортиазида является 270 нм, а амилорида гидрохлорида – 364 нм.

Разработана методика количественного определения активных ингредиентов таблеток Модуретик в одной навеске, которая позволяет определять гидрохлортиазид и амилорида гидрохлорид при совместном присутствии.

#### Литература

13. Кошля, О.В. Динаміка показників внутрішньої серцевої гемодинаміки на тлі лікування харгілом у хворих гіпертонічною хворобою / О.В. Кошля // Український медичний альманах. – Київ, 2008. – Т.11, № 1(додаток). – С 85-87.
14. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії // Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – 4-е видання, випр. і доп. – Київ, 2008.
15. Преображенский, Д.В. Преимущества комбинированной терапии гипертонической болезни: свободные и фиксированные комбинации ингибитора АПФ и диуретика / Д.В. Преображенский, Т.М. Стеценко, Е.В. Тарыкина, Т.В. Скавронская, А.В. Маренич / Моск. мед. академия им. И.М. Сеченова; Учеб.-науч. мед. центр Управления делами Президента РФ // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 5.
16. United States Pharmacopoeia XXII, 1995. – P. 107-109.
17. Dinc, E. Chemometric resolution of a mixture containing hydrochlorothiazide and amiloride by absorption and derivative spectrophotometry / E. Dinc, O. Ustundag // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2002. – Jun. 20, № 29(1-2). – P. 371-379.
18. Ferraro, M.C. A spectrophotometric-partial least squares (PLS-1) method for the simultaneous determination of furosemide and amiloride hydrochloride in pharmaceutical formulations / M.C. Ferraro, P.M. Castellano, T.S. Kaufman // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2001. – Oct. 26(3). – P. 443-451.
19. El-Gindy, A. HPLC and chemometric-assisted spectrophotometric methods for simultaneous determination of atenolol, amiloride hydrochloride and chlorthalidone / A. El-Gindy, S. Emara, A. Mostafa // Farmaco. – 2005. – Mar. 60(3). – P. 269-278.
20. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІПЕГ, 2001. – 978 с.
21. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 1. – Харків, 2004. – 520 с.
22. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків, 2008. – 620 с.

### DEVELOPMENT OF THE SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR ASSAY OF THE ACTIVE INGREDIENTS OF TABLETS "MODURETIC"

**S.A. ANISCHENKO  
N.YU. BEVZ  
V.A. GEORGIYNTS**

The spectrophotometric method for the assay of the active ingredients of tablets "Moduretic" which contain hydrochlorothiazide and amiloride hydrochloride was developed.

*National University  
of Pharmacy, Kharkov*

Keywords: spectrophotometry, Moduretic, assay.

*e-mail: avam40@i.ua*