УДК 615.453.6:54.062:543.42.062

Н.Ю. Бевз, В.О. Грудько, В.А. Георгіянц

Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення діючих інгредієнтів таблеток Пульмолор

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: *спектрофотометрія, Пульмолор, таблетки, кількісне визначення.*

Ключевые слова: *спектрофотометрия, Пульмолор, таблетки, количественное определение.*

Key words: *spectrophotometry, Pulmolor, tablets, assay.*

Розроблено спектрофотометричну методику кількісного визначення діючих інгредієнтів таблеток Пульмолор, до складу яких входять амброксолу гідрохлорид та лоратадин. Методику апробовано на модельних сумішах і серійному зразку препарату.

Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения действующих ингредиентов таблеток Пульмолор, в состав которых входят амброксола гидрохлорид и лоратадин. Методика апробирована на модельных смесях и серийном образце препарата.

A spectrophotometric method for the assay of the active ingredients of tablets Pulmolor, which contain ambroxole hydrochloride and loratadine. The method is tested on model mixtures and serial samples of the drug.

Сьогодні все більшого розповсюдження набувають захворювання дихальних шляхів, важливу роль у патогенезі яких відіграють спастичний і алергічний компоненти. Так, за даними ВООЗ, у 210 млн пацієнтів діагностовано хронічну обструктивну хворобу легень та у понад 300 млн – бронхіальну астму. Нерідко (особливо у дітей) бронхообструктивний синдром супроводжує гострі респіраторні захворювання. Для зменшення побічних ефектів сьогодні в медичні практиці все частіше застосовують комбіновані лікарські засоби, що впливають на різні ділянки патологічного процесу.

До таких лікарських засобів належить Пульмолор – таблетки, діючими компонентами яких є амброксолу гідрохлорид і лоратадин. Цей препарат застосовують при гострих і хронічних захворюваннях дихальних шляхів зі спастичним та алергічним компонентом, пов'язаних з порушенням бронхіальної секреції та ослабленням видалення слизу [1,2].

Наявність у лікарській формі декількох активних субстанцій створює складності в аналізі готового продукту, оскільки необхідно добирати високо специфічні методи або використовувати додаткові прийоми, що дозволяють усунути вплив компонентів системи на результати визначення один одного.

У сучасному фармацевтичному аналізі для визначення кількісного вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів у лікарських засобах широко застосовують абсорбційну спектрофотометрію на ультрафіолетовій і видимій ділянках спектра, а структура діючих інгредієнтів лікарського засобу Пульмолор свідчить, що вони здатні до поглинання в УФ-області [3,4].

Мета роботи

Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення діючих інгредієнтів таблеток Пульмолор, призначеної для контролю якості лікарського засобу. Добір умов аналізу, що дозволяють здійснити кількісне визначення обох активних фармацевтичних інгредієнтів в одній наважці лікарської форми.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – таблетки «Пульмолор» серії PL 004 виробництва MoviHealth, амброксолу гідрохлорид серії 149200510, лоратадин. Методи дослідження: абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, аналітичні ваги AXIS, мірний посуд класу А.

Результати та їх обговорення

Вивчення спектральних характеристик компонентів таблеток Пульмолор показало, що спиртовий розчин амброксолу гідрохлориду характеризується двома максимумами поглинання при 250 нм та 314 нм. УФ-спектр спиртового розчину лоратадину також має максимум поглинання при 250 нм, але припиняє поглинання після 300 нм і таким чином не заважатиме кількісному визначенню амброксолу гідрохлориду за довгохвильовим максимумом спектра *(рис. 1)* [4–6].

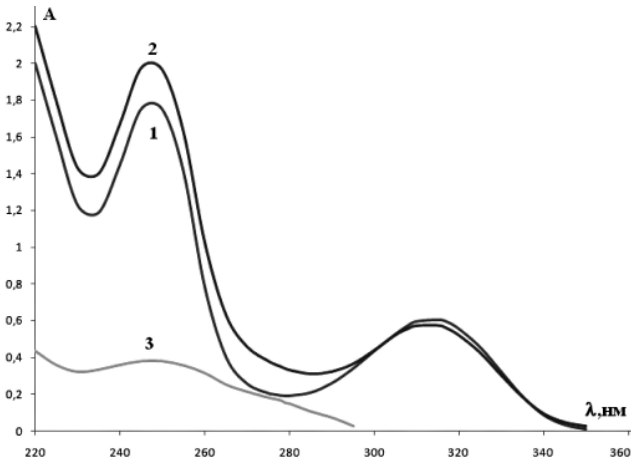

Рис. 1. УФ-спектр спиртового розчину амброксолу гідрохлориду (1), суміші амброксолу гідрохлориду і лоратадину у співвідношенні 12:1 (2) та спиртового розчину лоратадину (3).

© Н.Ю. Бевз, В.О. Грудько, В.А. Георгіянц, 2012

Таблиця 1

Результати кількісного визначення амброксолу гідрохлориду у модельних сумішах

Взято амброксолу гідрохлориду, мг	Маса наважки СЗ амброксолу гідрохлориду, мг	A	A_o	Знайдено, мг	Метрологічні характеристики методу
60,00	50,00	0,535	0,598	59,64	$\bar{x}$ = 60,05 S^2=0,0980 S=0,3130 $\Delta\bar{x}$ =0,1341 ε,% =0,55
		0,540		60,20	
		0,538		59,98	
		0,541		60,31	
		0,536		59,75	
		0,542		60,42	

Таблиця 2

Результати кількісного визначення амброксолу гідрохлориду у таблетках Пульмолор

Масса наважки порошку таблеток, г	A	A_o	Знайдено амброксолу гідрохлориду, мг	Метрологічні характеристики середнього результату
0,1502	0,573	0,606	56,66	$\bar{x}$ = 59,26 S^2 = 2,4795 S = 1,5746 S_x = 0,6428 Δx = 1,6525 $\Delta\bar{x}$ = 0,6746 $\bar{\varepsilon}$,% = 1,14
0,1513	0,595		58,40	
0,1519	0,605		59,15	
0,1492	0,613		61,02	
0,1501	0,611		60,45	
0,1486	0,599		59,87	

Встановлено, що підпорядкування спиртових розчинів амброксолу гідрохлориду закону Бугера-Ламберта-Бера при довжині хвилі 314 нм спостерігається в межах концентрацій $2{,}0\cdot10^{-3}$–$1{,}2\cdot10^{-2}$%, питомий показник поглинання – 77±1,11. Кількісний вміст амброксолу гідрохлориду в таблетках Пульмолор визначали методом однокомпонентного однохвильового аналізу, методику випробовували на модельних сумішах (*табл. 1*) [7]. Результати визначення кількісного вмісту в серійному зразку таблеток наведено в *таблиці 2*.

Для розробки методики кількісного визначення лоратадину досліджено вплив на поглинання діючих речовин і модельних сумішей зміни pH. Як видно з *рис. 2*, при зміні розчинника на 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої в УФ-спектрі амброксолу гідрохлориду спостерігають незначний гіпсохромний зсув максимумів поглинання до 245 нм та 308 нм. Абсорбційний спектр розчину лоратадину в цьому ж розчиннику характеризується наявністю плато в межах 235–250 нм та широким максимумом при 272–278 нм, який збігається з мінімумом у спектрі поглинання амброксолу гідрохлориду (*рис. 2*).

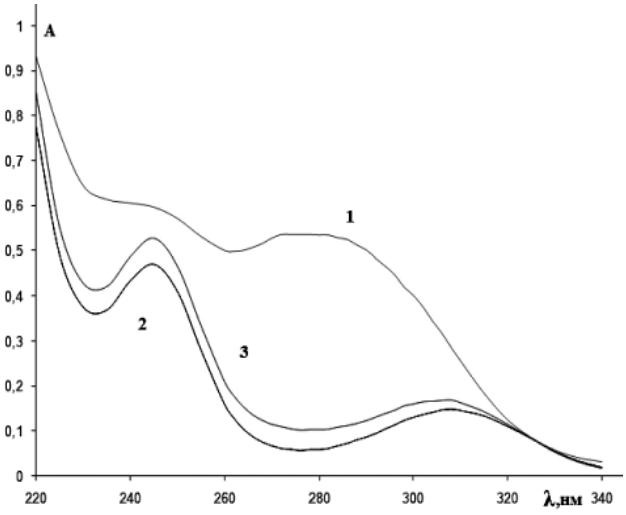

Рис. 2. УФ-спектр лоратадину у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої (1), амброксолу гідрохлориду (2) та суміші лоратадину і амброксолу гідрохлориду (3).

Таблиця 3

Результати кількісного визначення лоратадину у модельних сумішах

Взято лоратадину, мг	Маса наважки СЗ лоратадину, г	A	A_o	Знайдено, мг	Метрологічні характеристики методу
5,00	0,0500	0,436	0,503	4,87	$\bar{x}$ = 4,98 S^2 = 0,0126 S = 0,1124 $\Delta\bar{x}$ = 0,0481 ε,% = 2,37
		0,435		4,85	
		0,439		4,95	
		0,445		5,09	
		0,442		5,02	
		0,446		5,12	

Таблиця 4

Результати кількісного визначення лоратадину в таблетках Пульмолор

Масса наважки порошку таблеток, г	A	A_o	Знайдено лоратадину, мг	Метрологічні характеристики середнього результату
0,1502	0,376	0,541	5,17	$\bar{x}$ = 5,02 S^2 = 0,0407 S = 0,2018 S_x = 0,0824 Δx = 0,2118 $\Delta\bar{x}$ = 0,0865 $\bar{\varepsilon}$,% = 1,72
0,1513	0,389		5,30	
0,1519	0,384		5,05	
0,1492	0,372		4,73	
0,1501	0,378		4,89	
0,1486	0,376		4,99	

Спектр поглинання модельної суміші в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої за характером відповідає спектру амброксолу гідрохлориду, але має більшу інтенсивність.

Підпорядкування розчинів лоратадину в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої закону Бугера-Ламберта-Бера спостерігають у межах концентрацій $4{,}0\cdot10^{-4}$–$3{,}2\cdot10^{-3}$%, питомий показник поглинання 252±3,64.

Методику метрологічно атестовано на модельних сумішах (*табл. 3*). Для врахування впливу амброксолу гідрохлориду на оптичну густину сумарного спектра визначено питомий показник поглинання розчинів амброксолу гідрохлориду в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої при довжині хвилі 277 нм ($A^{1\%}_{1cm}$=25±1,72). Результати кількісного визначення вмісту лоратадину в таблетках наведено в *таблиці 4*.

Отже, кількісне визначення амброксолу гідрохлориду та лоратадину у складі таблеток Пульмолор рекомендуємо проводити в одній наважці за наступною методикою.

Методика кількісного визначення амброксолу гідрохлориду в таблетках.

0,15 г порошку розтертих таблеток вміщують у мірну колбу місткістю 25,0 мл, додають 15 мл спирту етилового і ретельно збовтують протягом 10 хв, доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки і перемішують. Фільтрують через паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші порції фільтрату (розчин А). 2 мл розчину А вміщують в мірну колбу місткістю 50,0 мл, доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки і перемішують. Вимірюють оптичну густину отриманого розчину на фоні етанолу при довжині хвилі 314 нм. Паралельно визначають оптичну густину розчину порівняння СЗ амброксолу гідрохлориду.

Вміст амброксолу гідрохлориду (х, мг) в одній таблетці розраховують за формулою:

$$x = \frac{A \cdot m_0 \cdot m_{сер}}{A \cdot m_Н},$$

де А – оптична густина досліджуваного розчину;

A_o – оптична густина розчину порівняння амброксолу гідрохлориду;

$m_н$ – маса наважки порошку таблеток, у грамах;

m_o – маса наважки амброксолу гідрохлориду для приготування розчину порівняння, у міліграмах.

Вміст амброксолу гідрохлориду з урахуванням допуску ±7,5% має бути від 55,5 мг до 64,5 мг, у перерахунку на середню масу таблетки (ДФУ, доп. 1.2, с. 340).

Приготування розчину порівняння амброксолу гідрохлориду. 50,0 мг СЗ амброксолу гідрохлориду (ДФУ, доп.2, С. 350) вміщують в мірну колбу місткістю 25,0 мл, розчиняють у 15 мл спирту етилового, доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки і перемішують. 2 мл отриманого розчину вміщують в мірну колбу місткістю 50,0 мл, доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки і перемішують.

Методика кількісного визначення лоратадину в таблетках

2 мл розчину А вміщують в мірну колбу місткістю 50,0 мл, доводять об'єм розчину 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до позначки і перемішують. Вимірюють оптичну густину отриманого розчину на фоні 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої при довжині хвилі 277 нм. Паралельно проводять визначення з розчином порівняння лоратадину.

Вміст лоратадину (х, мг) в одній таблетці розраховують за формулою:

$$x = \frac{(A - A^{1\%}_{1cm} \cdot C) \cdot m_0 \cdot m_{сер}}{A_0 \cdot m_Н \cdot 4},$$

де А – оптична густина досліджуваного розчину;

A_o – оптична густина розчину порівняння лоратадину;

$A^{1\%}_{cm}$ – питомий показник поглинання амброксолу гідрохлориду при довжині хвилі 277 нм;

С – концентрація амброксолу гідрохлориду у приготованому розчині (%);

$m_н$ – маса наважки порошку таблеток, у грамах;

m_o – маса наважки СЗ лоратадину, у міліграмах.

Концентрацію амброксолу гідрохлориду розраховують за формулою:

$$C,\% = \frac{x \cdot m_Н \cdot 2 \cdot 100}{m_{сер} \cdot 25 \cdot 50 \cdot 1000},$$

де х – вміст амброксолу гідрохлориду в таблетці у міліграмах, визначений за довжини хвилі 314 нм.

Вміст лоратадину з урахуванням допуску ±10% має бути від 4,5 мг до 5,5 мг, у перерахунку на середню масу таблетки (ДФУ, доп. 1.2, с. 340).

Приготування розчину порівняння лоратадину. 50,0 мг лоратадину (Європ. фармак. 6.0, 2.2, с. 2286) вміщують в мірну колбу місткістю 50,0 мл, розчиняють у 30 мл етанолу, доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки і перемішують. 2 мл отриманого розчину вміщують в мірну колбу місткістю 100,0 мл, доводять 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до позначки і перемішують.

Висновки

Вивчено УФ-спектральні характеристики амброксолу гідрохлориду і лоратадину в різних розчинниках. Встановлено, що спиртовий розчин амброксолу гідрохлориду має максимум при довжині хвилі 314 нм, де лоратадин вже не поглинає, а отже не заважає його кількісному визначенню методом однокомпонентного однохвильового аналізу.

При зміні розчинника на 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої в УФ-спектрі розчину лоратадину спостерігається плато при довжині хвилі 272–278 нм, а розчин амброксолу гідрохлориду на цій ділянці має мінімум, який, однак, збільшує оптичну густину сумарного спектра.

З метою урахування впливу амброксолу гідрохлориду на сумарний спектр за довжини хвилі 277 нм, визначено питомі показники поглинання його розчинів в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої при довжині хвилі 277 нм та спиртовому розчині за довжини хвилі 314 нм.

Розроблено методику спектрофотометричного кількісного визначення АФІ таблеток Пульмолор, що дозволяє визначити амброксолу гідрохлориду та лоратадин в одній наважці.

Список літератури

1. *Захарова И.Н.* Тактика выбора и особенности применения противокашлевых, отхаркивающих и муколитических лекарственных средств в педиатрической практике / И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников // РМЖ. – 2004. – Т. 12, №1. – С. 40–43.
2. Справочник «Компендиум-2011 – лекарственные препараты» / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2011. – 2270 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – С. 58–68.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
5. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, London: Pharmaceutical Press. Electronic version, 2005.
6. European Pharmacopoeia. Sixth edition. Volume 2.1. – Council of Europe: Strasbourg. – 2007. – P. 1156–1158.
7. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.

Відомості про авторів:

Бевз Н.Ю., доцент каф. фармацевтичної хімії НФаУ.

Грудько В.О., доцент каф. фармацевтичної хімії НФаУ.

Георгіянц В.А., професор каф. фармацевтичної хімії НФаУ.

Адреса для листування:

Бевз Наталія Юріївна. 61153, м. Харків, вул. Блюхера, 4, каф. фармацевтичної хімії НФаУ.

Тел.: (057) 710 74 42.

Надійшла в редакцію 15.12.2011 р.