



## Щодо проведення тесту «Розчинення» для таблеток Гіпертрин із використанням методу ВЕРХ

Л. І. Кучеренко, Н. В. Парнюк\*, З. Б. Моряк, Л. Г. Черковська, Г. І. Ткаченко

Запорізький державний медичний університет, Україна

Особливу увагу приділяють вивільненню діючих речовин із лікарських засобів у вигляді таблеток. Тому для оригінального лікарського препарату Гіпертрин розробили методику проведення тесту «Розчинення».

**Мета роботи** – розробити методику проведення тесту «Розчинення» для таблеток Гіпертрин із вмістом діючої речовини 20 мг, використовуючи метод ВЕРХ.

**Матеріали та методи.** У дослідженнях використовували таблетки Гіпертрин із вмістом діючої речовини 20 мг, що отримані в лабораторії зі стандартизації та технології лікарських засобів на кафедрі фармацевтичної хімії ЗДМУ. Стандартний зразок субстанції гіпертрину отримали з ДП «Завод хімічних реактивів» (м. Харків). Для досліджень використовували високоефективний рідинний хроматограф Bishoff з УФ-детектором. Під час тесту «Розчинення» таблеток Гіпертрин використали прилад з лопаттю фірми Pharma Test PTWS 120D, ФРН.

**Результати.** У результаті досліджень отримали хроматограми. Проаналізувавши хроматограми, довели, що методика є високочутливою та точною та її можна використати для визначення тесту «Розчинення». Результати дослідження показали: кількість діючої речовини, яка перейшла в розчин із таблеток Гіпертрин через 45 хв, становить від 91,2 % до 99,6 %, що відповідає вимогам ДФУ.

**Висновки.** Протягом досліджень розробили методику проведення тесту «Розчинення» для таблеток Гіпертрин із вмістом діючої речовини 20 мг, використовуючи метод ВЕРХ. Результати досліджень підтверджують, що розроблена методика є точною та вірогідною.

### О проведении теста «Растворение» для таблеток Гипертрин с использованием метода ВЭЖХ

Л. И. Кучеренко, Н. В. Парнюк, З. Б. Моряк, Л. Г. Черковская, Г. И. Ткаченко

Особое внимание уделяется высвобождению действующих веществ лекарственных средств в виде таблеток. Поэтому для оригинального лекарственного препарата Гипертрин разработали методику проведения теста «Растворение».

**Цель работы** – разработать методику проведения теста «Растворение» для таблеток Гипертрин с содержанием действующего вещества 20 мг, используя метод ВЭЖХ.

**Материалы и методы.** В исследованиях использовали таблетки Гипертрин с содержанием действующего вещества 20 мг, полученные в лаборатории по стандартизации и технологии лекарственных средств на кафедре фармацевтической химии ЗГМУ. Стандартный образец субстанции гипертрина получили из ГП «Завод химических реактивов» (г. Харьков, Украина). Для исследований использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф Bishoff с УФ-детектором. При проведении теста «Растворение» таблеток Гипертрин использовали прибор с лопастью фирмы Pharma Test PTWS 120D, ФРГ.

**Результаты.** В результате исследований получены хроматограммы. Проанализировав хроматограммы, доказали, что методика является высокочувствительной и точной и ее можно использовать для определения теста «Растворение». Результаты показали: количество действующего вещества, перешедшего в раствор из таблеток Гипертрин через 45 мин, составляет от 91,2 % до 99,6%, что соответствует требованиям ГФУ.

**Выводы.** В ходе исследований разработана методика проведения теста «Растворение» для таблеток Гипертрин с содержанием действующего вещества 20 мг, используя метод ВЭЖХ. Результаты исследований подтверждают, что разработанная методика является точной и достоверной.

**Ключевые слова:** гипертрин, таблетки, растворение, ВЭЖХ.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 42–46**

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/158991>

УДК: 615.225.2:615.453.6.015.15].074:543.544.5.068.7  
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.158991

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 42–46**

**Ключові слова:** гіпертрин, таблетки, розчинення, ВЕРХ.

\*E-mail: natalia.parniuk@gmail.com

Надійшла до редакції: 22.01.2019 // Після доопрацювання: 28.01.2019 / Прийнято до друку: 01.02.2019

## On dissolution test for Hypertril tablets using high performance liquid chromatography

L. I. Kucherenko, N. V. Parniuk, Z. B. Moriak, L. H. Cherkovska, H. I. Tkachenko

Particular attention is paid to the release of the active ingredients of drugs in the form of tablets. Therefore, we have developed a method for determining the dissolution test, for the original drug Hypertril.

**The purpose.** To develop a methodology for dissolution test for Hypertril tablets with an active substance content of 20 mg using the HPLC method.

**Materials and methods.** In the studies we used Hypertril tablets with an active substance content of 20 mg, obtained in the Standardization and Drug Technology Laboratory at the Pharmaceutical Chemistry Department of ZSMU. A standard sample of the hypertril substance was received from the State Enterprise "Chemical Reagents Plant" (Kharkiv, Ukraine). We used high-performance liquid chromatograph Bishoff with an UV detector for studies. During the dissolution test of the Hypertril tablets, a device with a blade from the company Pharma Test PTWS 120D, Germany, was used.

**Results.** As a result of the conducted studies, the chromatograms were obtained. Having analyzed the chromatograms, we proved that the method is highly sensitive and accurate and can be used to determine the dissolution test. The obtained study results showed that the amount of the active substance that passed into the solution from the Hypertril tablets after 45 minutes and is from 91.2 to 99.6 %, that meets the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

**Conclusions.** In the course of study, we developed a method for carrying out the dissolution test for Hypertril tablets with an active substance content of 20 mg using the HPLC method. The study results confirm that the developed method is accurate and reliable.

**Key words:** hypertril, tablets, drug liberation, liquid high pressure chromatography.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 42–46**

Кожна людина обов'язково зіштовхується із серцево-судинними порушеннями. Вікові зміни органів і тканин, обмінні порушення призводять до гіпертонії, гіпертрофії міокарда, інфарктів, інсультів, серцевої недостатності, атеросклерозу судин тощо; це скорочує життя і викликає низку обмежень. Медикаментозна терапія передбачає застосування  $\beta$ -адреноблокаторів, інгібіторів АПФ і діуретиків. Вважають, що найефективнішим є застосування  $\beta$ -адреноблокаторів останнього покоління. У зв'язку з цим надзвичайно важливим завданням фахівців у галузі фармації є створення нових високоефективних лікарських засобів. Це спонукало до створення принципово нового вітчизняного антиангіального та антигіпертензивного препарату, який матиме мінімум побічних ефектів [1,2].

Науковці НВО «Фарматрон» спільно зі співробітниками кафедри фармацевтичної хімії ЗДМУ під керівництвом професора І. А. Мазура отримали нову оригінальну сполуку – бромід 1- $\beta$ -фенілетил-4-аміно-1,2,4-триазолію (умовна назва Гіпертрил), яка проявляє поєднані властивості кардіоселективного  $\beta$ -1 адреноблокатора та периферичного вазодилататора та характеризується антигіпертензивними, протиішемічними, антиоксидатними властивостями [3].

Нині якість лікарських засобів у вигляді таблеток у розвинутих країнах світу та в Україні регламентується нормативними документами: ДФУ, ЄФ, МКЯ тощо [4]. Особливу увагу приділяють вивільненню діючих речовин із таблетованих лікарських форм. Тому для оригінального лікарського препарату Гіпертрил розробили методику проведення тесту «Розчинення».

Спочатку була здійснена спроба визначення кількісного вмісту речовини, яка перейшла у розчин, методом абсорбційної спектрофотометрії, що розроблений і застосований для аналізу субстанції та таблеткової маси [5–7].

У результаті аналізу отримали неприпустимі значення оптичної густини отриманих розчинів (менше ніж 0,1), що довело недоцільність застосування цього методу. Тому звернули увагу на метод ВЕРХ [8,9], для якого розроблена методика та здійснені необхідні дослідження.

### Мета роботи

Розробити методику проведення тесту «Розчинення» для таблеток Гіпертрил із вмістом діючої речовини 20 мг, використовуючи метод ВЕРХ.

### Матеріали і методи дослідження

У дослідженнях використовували таблетки Гіпертрил із вмістом діючої речовини 20 мг (серії № 1–6), які отримані в лабораторії зі стандартизації і технології лікарських засобів на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету. Стандартний зразок субстанції гіпертрилу отримали з ДП «Завод хімічних реактивів» (м. Харків) із вмістом діючої речовини 99,9 %.

Умови здійснення аналізу: середовище розчинення – вода, об'єм середовища розчинення – 1000 мл, швидкість обертання лопаті – 100 об/хв, температура середовища розчинення –  $37,0 \pm 0,5$  °C, час розчинення – 45 хвилин. Кількісний вміст гіпертрилу, який перейшов до розчину, у відсотках визначали методом ВЕРХ відповідно до вимог ДФУ (2 Вид., том 1 п. 2.9.3). Для досліджень використовували високоефективний рідинний хроматограф Bishoff з УФ-детектором.

Під час виконання тесту «Розчинення» таблеток Гіпертрил у прилад із лопаттю (Pharma Test PTWS 120D, ФРН) поміщали одну таблетку. Через 45 хвилин відбирали 25 мл розчину та фільтрували крізь фільтр з діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм, відкидаючи перші 5–10 мл фільтрату (досліджуваний розчин).

**Розчин порівняння.** 20,0 мг ФСЗ (ДФУ або СЗ) гіпертрилу поміщають у мірну колбу на 100,0 мл, розчиняють у воді та доводять об'єм тим самим розчинником до мітки. 10,00 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу на 100,0 мл та доводять водою до мітки.

Хроматографування виконали в таких умовах:

– колонка Hypersil ODS (C18) 5  $\mu$ , 4,6 x 250 mm, діаметр часток 5  $\mu$ км;

– елюент: суміш ацетонітрилу і фосфатного буфера рН 3,0 (10:90 об. %): 3,6 г  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  і 3,4 г  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  розчиняли в 900 мл дистильованої води, додавали ортофосфорну кислоту до рН 3,0 і 100 мл ацетонітрилу;

– швидкість рухомої фази: 1 мл/хв;

– аналітична довжина хвилі детектора: 220 нм;

– об'єм введеної проби: 20 мкл.

Почергово хроматографують по 20 мкл випробуваного розчину та розчину порівняння.

## Результати

За вимогами ДФУ, кількість гіпертрилу, що переходить у розчин, на першому рівні для кожної з 6 таблеток через 45 хв має бути не менше ніж  $75 + 5 = 80$  % діючої речовини від вмісту, що заявлений у складі таблеток. Для таблеток Гіпертрин кількість діючої речовини має становити не менше ніж 16 мг.

У результаті досліджень отримали хроматограми. Приклади хроматограм, які одержали, наведені на *рис. 1, 2*.

Проаналізувавши хроматограму випробуваного розчину, розраховали коефіцієнт симетрії, який становить 0,9, і кількість теоретичних тарілок – 7815. Отримані результати свідчать, що метод високочутливий і точний, його можна використати для визначення тесту «Розчинення».

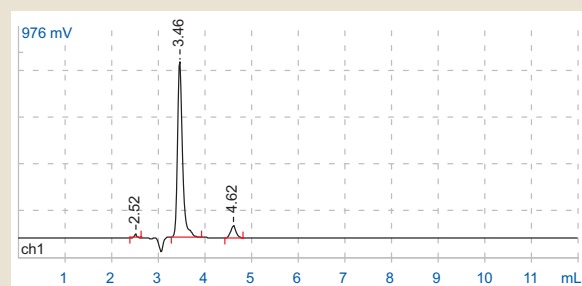


Рис. 1. Хроматограма випробуваного розчину.

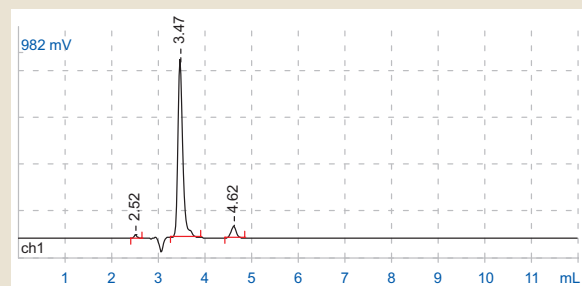


Рис. 2. Хроматограма розчину порівняння.

Таблиця 1. Результати тесту «Розчинення» зразків таблеток методом ВЕРХ

№ лабораторної серії	Номер дослідження	Вміст гіпертрилу в одній таблетці, мг	Гіпертрин	
			Площа, S, $\text{mV}^2\text{sec}$	Знайдено, у відсотках
№1	1.	20,0	1554,885	99,4
	2.		1552,674	99,3
	3.		1556,398	99,5
	4.		1551,127	99,2
	5.		1557,984	99,6
	6.		1555,659	99,4
№2	1.	20,0	1436,261	91,8
	2.		1429,439	91,4
	3.		1432,782	91,6
	4.		1427,026	91,2
	5.		1430,398	91,4
	6.		1434,762	91,7
№3	1.	20,0	1478,602	94,5
	2.		1471,490	94,1
	3.		1468,849	93,9
	4.		1473,392	94,2
	5.		1478,479	94,5
	6.		1475,387	94,3
№4	1.	20,0	1462,329	93,5
	2.		1456,492	93,1
	3.		1453,901	92,9
	4.		1459,843	93,3
	5.		1465,349	93,7
	6.		1463,582	93,6
№5	1.	20,0	1496,768	95,7
	2.		1491,387	95,3
	3.		1484,694	94,9
	4.		1498,480	95,8
	5.		1493,594	95,5
	6.		1487,838	95,1
№6	1.	20,0	1523,498	97,4
	2.		1519,982	97,2
	3.		1525,336	97,5
	4.		1528,492	97,7
	5.		1523,848	97,4
	6.		1517,492	97,0
Розчин порівняння		СЗ гіпертрилу 20,0	1564,305	

Кількість гіпертрилу (X, %), що перейшла в розчин із кожної таблетки через 45 хв, у відсотках розраховували за формулою:

$$X, \% = \frac{S \times m_{st} \times 1000 \times 10 \times P}{S_{st} \times 20 \times 100 \times 100} = \frac{S \times m_{st} \times P}{S_{st} \times 20}$$

S: середнє значення площ піків броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-тріазолію, обчислене за хроматограмою випробуваного розчину;

S<sub>st</sub>: середнє значення площ піків броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-тріазолію, обчислене за хроматограмою розчину порівняння;

m<sub>st</sub>: наважка броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-тріазолію в розчині порівняння, мг;

P: вміст гіпертрилу в СЗ гіпертрилу, %;

20 m<sub>e</sub>: вміст гіпертрилу в одній таблетці, мг.

Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Результати дослідження довели: кількість діючої речовини, що перейшла в розчин із таблеток Гіпертрил через 45 хв, становить від 91,2 % до 99,6 %, що відповідає вимогам ДФУ.

## Висновки

1. Протягом досліджень розробили методику проведення тесту «Розчинення» для таблеток Гіпертрил із вмістом діючої речовини 20 мг, використовуючи метод ВЕРХ.

2. Кількість діючої речовини, що перейшла в розчин із таблеток Гіпертрил через 45 хв, становить від 91,2 % до 99,6 %, що відповідає вимогам ДФУ. Результати досліджень підтверджують, що розроблена методика є точною та вірогідною.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Кучеренко Л.І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Парнюк Н. В., канд. фарм. наук, ст. викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Моряк З. Б., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Черковська Л. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ткаченко Г. І., канд. фарм. наук, ст. викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Кучеренко Л. И., д-р фарм. наук профессор, зав. каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Парнюк Н. В., канд. фарм. наук, ст. преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Моряк З. Б., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Черковская Л. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ткаченко Г. И., канд. фарм. наук, ст. преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Information about authors:

Kucherenko L. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Parniuk N. V., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Moriak Z. B., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Cherkovska L. H., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Tkachenko H. I., PhD Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Сятиня М.Л. Дослідження асортименту антигіпертензивних лікарських препаратів на фармацевтичному ринку України / М.Л. Сятиня, В.П. Попович, Т.С. Негода // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. 24. – № 1. – С. 111.
- [2] Галерея современных антиангинальных средств. Взгляд на новые препараты / Л.И. Кучеренко, И.Ф. Беленичев, Н.В. Парнюк, Т.И. Субочева // Единый всероссийский научный вестник. – 2015. – №1. – С. 89–97.
- [3] Патент 105618 Україна, МПК А61К 31/4196, А61Р 9/10, А61Р 25/00. Застосування броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-тріазолію як активної основи лікарських засобів для корекції порушень функціонування нітросидергічної системи органа-мішені – мозку при гострих порушеннях мозкового кровообігу / І.А. Мазур, І.Ф. Беленичев, Л.І. Кучеренко та ін.; заявник і патентовласник ТОВ НВО «Фарматрон». – № а 201312038; заявл. 14.10.2013; опубл. 26.05.2014.
- [4] Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 1. – 1126 с.
- [5] Кучеренко Л.І. Щодо стандартизації субстанції Гіпертрилу / Л.І. Кучеренко // Фармацевтичний часопис. – 2015. – №2. – С. 64–67.
- [6] Парнюк Н.В. Щодо стандартизації таблеток антигіпертензивної дії / Н.В. Парнюк, Л.І. Кучеренко, З.Б. Моряк // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – №3. – С. 25–29.
- [7] Кучеренко Л.І. Розробка методики кількісного визначення для поетапного контролю виробництва таблеток «Гіпертрил» / Л.І. Кучеренко, Н.В. Парнюк, З.Б. Моряк // Фармацевтичний часопис. – 2015. – №2. – С. 60–63.
- [8] Садек П. Растворители для ВЭЖХ / П. Садек. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2009. – 704 с.
- [9] Сапрыкин Л.В. Практика и методические основы высокоэффективной жидкостной хроматографии: учебное пособие / Л.В. Сапрыкин. – Краснодар, 2006. – 151 с.

## References

- [1] Siatynia, M. L., Popovych, V. P., & Nehoda, T. S. (2011) Doslidzhennia asortymentu antyhipertenzynykh likarskykh preparativ na farmatsevtichnomu rynku Ukrainy [Research of the range of antihypertensive drugs in the pharmaceutical market of Ukraine]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 24(1), 109–111. [in Ukrainian].
- [2] Kucherenko, L. I., Belenichev, I. F., Parniuk, N. V., & Subocheva, T. I. (2015) Galereya sroemennykh antianginal'nykh sredstv. Vzghlyad na novye preparaty [The gallery of modern antianginal drugs. A look at new medicines]. *Edinyi vserosijksij nauchnyj vestnik*, 1, 89–97. [in Russian].
- [3] Mazur, I. A., Bielenichev, I. F., Kucherenko, L. I., et al. (2014) (patente) Patent 105618 Ukraina, MPK A61K 31/4196, A61P 9/10, A61P 25/00. Zastosuvannia bromidu 1-(β-feniletilyl)-4-amino-1,2,4-tryazoliu yak aktyvnoi osnovy likarskykh zasobiv dlia koreksii porushen funkcionuvannia nitroksyderhichnoi systemy orhana-misheni – mozku pry hostyrykh porushenniakh mozkovoho krovoobihu [Application of bromide 1-(β-phenylethyl)-4-amino-1,2,4-triazolium as an active

- basis of drugs for correction of disturbances of the functioning of the nitroxydergic system of the target organ - the brain with acute cerebrovascular abnormalities]. [in Ukrainian].
- [4] Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2014) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The state pharmacopoeia of Ukraine]*. (Vol. 1). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [5] Kucherenko, L. I. (2015) Shchodo standartyzatsii substansii Hipertrylu [On the standardization of Hypertril substance]. *Farmatsevychnyi chasopys*, 2, 64–67. [in Ukrainian].
- [6] Parnyuk, N. V., Kucherenko, L. I., & Moryak, Z. B. (2015) Shchodo standartyzatsii tabletok antyhipertenzynnoi dii [Regarding antihypertensive tablets standardization]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3, 25–29. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52619>
- [7] Kucherenko, L. I., Parnyuk, N. V., & Moryak, Z. B. (2015). Rozrobka metodyky kilkisnogo vyznachennia dlia postadiinoho kontroliu vyrobnytstva tabletok «Hipertryl» [Development of quantitative determination methods for the stepwise control of «Hypertril» tablets production]. *Farmatsevychnyi chasopys*, 2, 60–63. [in Ukrainian].
- [8] Sadek, P. (2009) *Rastvoriteli dlia VE'ZhKh [HPLC solvents]*. Moscow: Binom. Laboratoriya znanij. [in Russian].
- [9] Saprykin, L. V. (2006) *Praktika i metodicheskie osnovy vysokoe'fektivnoj zhidkostnoj khromatografii [Practice and methodological basis of high-performance liquid chromatography]*. Krasnodar. [in Russian].