



Ю. В. Монайкіна, С. О. Васюк, Алмохамад Жумаа Абдуллах, В. В. Гладишев

## **Застосування УФ-спектрофотометрії для кількісного визначення каптоприлу в лікарських формах**

*Запорізький державний медичний університет*

**Ключові слова:**

*спектрофотометрія, валідація, кількісне визначення, каптоприл, лікарські форми.*

Запропоновано новий спосіб кількісного визначення каптоприлу в лікарських формах – супозиторіях і назальному гелі. Процедура аналізу базується на вимірюванні абсорбції водних розчинів препаратів при довжині хвилі 203 нм. Доведено відповідність розроблених методик вимогам ДФУ за основними валідаційними характеристиками: лінійністю, прецизійністю, правильністю і робастністю.

**Применение УФ-спектрофотометрии для количественного определения каптоприла в лекарственных формах**

*Ю. В. Монайкина, С. А. Васюк, Алмохамад Жумаа Абдуллах, В. В. Гладышев*

Предложен новый способ количественного определения каптоприла в мягких лекарственных формах – суппозиториях и назальном геле. Основой процедуры анализа является измерение абсорбции водных растворов препаратов при длине волны 203 нм. Доказано соответствие разработанных методик требованиям ГФУ по основным валидационным характеристикам: линейности, точности, правильности и робастности.

**Ключевые слова:** *спектрофотометрия, валидация, количественное определение, каптоприл, лекарственные формы.*

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.** – 2014. – № 1 (14). – С. 59–61

**Application of UV-spectrophotometry for the quantitative determination of captopril in drug formulations**

*Yu. V. Monaykina, S. O. Vasjuk, Almohamad Jumaa Abdullah, V. V. Gladyshev*

A new method for the captopril quantitative determination in pharmaceutical formulations (suppositories and nasal gel) has been proposed. The procedure is based on absorption measurement of aqueous captopril solutions at 203 nm. The proposed methods are valid according to the validation requirements of Ukrainian Pharmacopeia.

**Key words:** *spectrophotometry, validation, quantitative determination, captopril, drug formulations.*

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 1 (14): 59–61**

Каптоприл – високоспецифічний конкурентний інгібітор АПФ, що активно використовується у кардіологічній практиці для лікування артеріальної гіпертензії. Призначення цього препарату особам похилого віку, хворим із тяжкими порушеннями функції нирок, що викликані діабетом та аутоімунними захворюваннями, а також для термінової допомоги при гіпертонічних кризах зумовлює актуальність цілеспрямованої розробки його нових лікарських форм для удосконалення терапії з урахуванням особливостей різних груп пацієнтів. Для забезпечення належного контролю якості ліків безпосередньою необхідністю є розробка експресних, точних і чутливих методів кількісного визначення каптоприлу у складі нових лікарських форм.

Кількісне визначення каптоприлу в таблетках методом рідинної хроматографії відзначено у Британській Фармакопеї та Фармакопеї Сполучених Штатів Америки [1,2]. Згідно з Британською Фармакопеєю, кількісний аналіз каптоприлу в розчині для перорального застосування виконують шляхом потенціометричного титрування. Інші джерела фахової літератури містять доволі обмежену інформацію щодо способів визначення кількісного вмісту цієї лікарської речовини у складі фармацевтичних препаратів, зокрема описані лише деякі хроматографічні методи [3] та методики із застосуванням Раман-спектроскопії [4]. Даних щодо кількісного визначення каптоприлу у складі супозиторіїв і гелів не виявили. Зважаючи на те, що раніше ми успішно застосували спектрофотометрію в ультрафіолетовій області спектра

для кількісного визначення каптоприлу в субстанції [5], такий підхід можна використати і для розробки процедури аналізу лікарських форм.

**Мета роботи**

Розробка методики кількісного визначення каптоприлу у складі лікарських форм – супозиторіїв і назального гелю, – із застосуванням спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектра та встановлення валідаційних характеристик згідно із ДФУ [6,7].

**Матеріали і методи дослідження**

*Об'єкти дослідження, розчинники та обладнання*

Об'єктами дослідження були супозиторії з 0,050 каптоприлу та 2,5% назальний гель каптоприлу. Відзначені лікарські форми готували екстемпорально за прописом, що розроблений на кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету [8,9].

Як розчинник використовували воду дистильовану, як стандарт – РСЗ каптоприлу.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM, мірний посуд класу А.

*Методика кількісного визначення каптоприлу в супозиторіях*

Супозиторій розчиняють у склянці в 50 мл води при 40°C протягом 10 хв, розчин охолоджують і фільтрують у мірну колбу ємністю 250,0 мл. Склянку ополіскують двома порціями того ж розчинника по 20 мл, які теж переносять на фільтр, такою ж кількістю води дистильованої фільтр двічі промивають, доводять до позначки,

перемішують. 1,00 мл розчину, що отримали, переносять у мірну колбу ємністю 25,00 мл, доводять до позначки водою дистильованою, перемішують і вимірюють абсорбцію при довжині хвилі 203 нм на тлі розчинника. Паралельно виконують визначення з 1,00 мл 0,0300% розчину порівняння каптоприлу, який готують шляхом розчинення у воді дистильованій точної наважки РСЗ каптоприлу. Вміст діючої речовини розраховують за типовою формулою.

*Методика кількісного визначення каптоприлу у 2,5% назальному гелі*

Точну наважку гелю (0,4000–0,8000) розчиняють у склянці в 3 мл води дистильованої протягом 30 хв, фільтрують отриманий розчин у мірну колбу ємністю 50,00 мл, склянку ополіскують двома порціями розчинника по 2 мл, які теж переносять на фільтр, його додатково промивають 2 мл води дистильованої, доводять до позначки тим самим розчинником і перемішують.

1,00 мл отриманого розчину переносять у мірну колбу ємністю 25,00 мл і аналізують за уже описаним методом. Вміст діючої речовини у відсотках розраховують за типовою формулою.

### Результати та їх обговорення

Коректність і придатність методик для виконання запланованих завдань доведено за стандартизованою процедурою валідації [6,7]. Визначили основні валідаційні характеристики: лінійність, прецизійність, правильність і робастність.

*Лінійність* визначали у межах 70–130% для супозиторіїв і гелю від номінальної концентрації каптоприлу. Виконали визначення каптоприлу в шістьох наважках за методикою кількісного визначення каптоприлу в назальному гелі. У випадку супозиторіїв готували розчин супозиторію в колбі ємністю 250,0 мл за методикою кількісного визначення каптоприлу в супозиторіях. Розчин надалі використовували для отримання шести розведень. Абсорбцію розчинів вимірювали при аналітичній довжині хвилі та будували графіки залежності абсорбції від концентрації каптоприлу (рис. 1, 2).

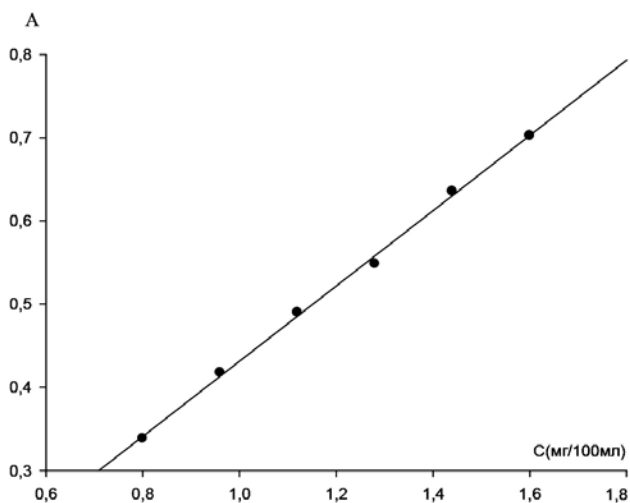


Рис. 1. Лінійна залежність оптичної густини від концентрації каптоприлу для супозиторіїв.

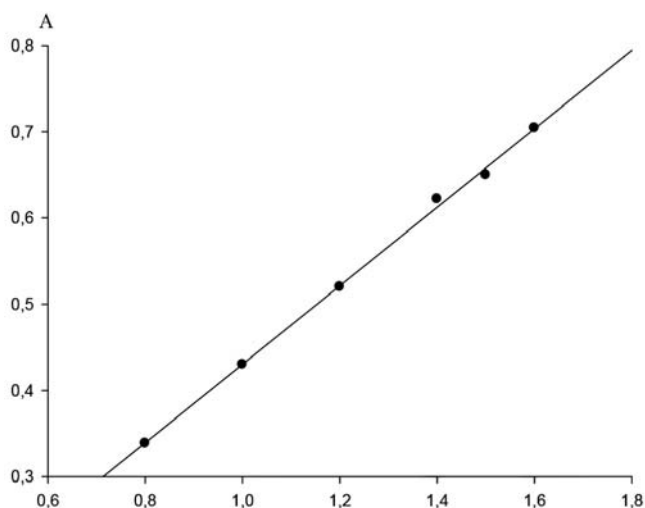


Рис. 2. Лінійна залежність оптичної густини від концентрації каптоприлу для гелю.

Числові показники лінійної залежності розраховували за допомогою регресійного аналізу методом найменших квадратів. Числові показники лінійної залежності: коефіцієнти  $b$ ,  $a$ , стандартні відхилення для  $b$  і  $a$  –  $s_b$ ,  $s_a$ , залишкове стандартне відхилення  $s_{x,0}$  (%) і коефіцієнт кореляції  $r$  наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

### Основні характеристики лінійної залежності для лікарських форм із каптоприлом

Величина	Значення	Критерії (для допусків 90,0–110,0 %, n=6)	Висновок
Супозиторії з каптоприлом 0,05			
$b \pm (s_b)$	0,4520 ± (0,0095)	-	-
$a \pm (s_a)$	-0,0204 ± (0,0117)	$ a  \leq \Delta a = t(95\%;6) \cdot S_a = 0,0249$	відповідає
$S_{x,0}$	1,18	$\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%;6) = 1,50$	відповідає
$r$	0,9982	$\geq 0,997$	відповідає
Гель із каптоприлом 2,5%			
$b \pm (s_b)$	0,4564 ± (0,0107)	-	-
$a \pm (s_a)$	-0,0258 ± (0,0138)	$ a  \leq \Delta a = t(95\%;6) \cdot S_a = 0,0294$	відповідає
$S_{x,0}$	1,30	$\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%;6) = 1,50$	відповідає
$r$	0,9978	$\geq 0,997$	відповідає

За наведеними даними, в обох випадках дотримано всіх вимог до параметрів лінійної залежності. Тобто лінійність методики підтверджується для обох лікарських форм у відзначених діапазонах концентрацій.

*Прецизійність і правильність.* За ДФУ [7,10], допуски вмісту діючої речовини у складі лікарських форм становлять 10%. Виходячи з цього можна визначити максимально припустиму невизначеність  $\Delta_{As}$ , що становить третю частину від відносного допуску вмісту ( $B\%$ ) аналізованого компонента готової лікарської форми:  $\Delta_{As}\% = 0,32 B$ . Отже, максимально припустима невизначеність аналізу ( $\Delta_{As}\%$ ) у такому випадку дорівнює 3,20%.

Прецизійність і правильність методики визначали

Таблиця 2

## Визначення прецизійності та правильності результатів кількісного визначення каптоприлу в лікарських формах

Лікарська форма	$\bar{X}$ , %	RSD, %	$\Delta_x$	$ 100 - \bar{X} $	$\Delta_x$	$\Delta_{As}$ , %
Супозиторії з каптоприлом 0,050	99,87	0,420	0,78	0,13	0,710	3,20
Гель із каптоприлом 2,5%	100,2	0,572	1,07	0,21	0,441	3,20

одночасно для кожної лікарської форми. У випадку кожної лікарської форми виконували дев'ять паралельних визначень (три наважки, три повтори), за результатами розраховували метрологічні характеристики (табл. 2). Оскільки однобічний довірчий інтервал  $\Delta_x$  не перевищує максимально припустиму невизначеність аналізу ( $\Delta_{As}$  %), запропонована методика є точною на рівні збіжності. Методика також є правильною, оскільки, як видно з таблиці 2, відхилення  $\bar{X}$  від 100% у всіх випадках не перевищує свій довірчий інтервал. Отже, результати не обтяжені значущою систематичною похибкою.

Для перевірки *робастності* методики кількісного визначення вивчали стабільність розчинів у часі. Випробовувані розчини та розчин порівняння є стійкими протягом щонайменше трьох годин.

**Висновки**

Запропоновано нову чутливу, економічну й експресну спектрофотометричну методику кількісного визначення каптоприлу у нових лікарських формах, котрі розробили вітчизняні вчені. Визначено окремі валідаційні характеристики методики і доведено її відповідність до вимог ДФУ.

**Список літератури**

1. British Pharmacopoeia. – Her Majesty's Stationery Office. – London, 2009.
2. United States Pharmacopoeia 26. – USP Convention Inc. – Rockville, 2007.

3. Sultana N. Liquid chromatographic method for the simultaneous determination of captopril, piroxicam, and amlodipine in bulk drug, pharmaceutical formulation, and human serum by programming the detector / N. Sultana, M.S. Arayne, S.N. Ali // J. Sep. Sci. – 2013. – Vol. 36 (19). – P. 3176–3183.
4. Mazurek S. Quantitative determination of captopril and prednisolone in tablets by FT-Raman spectroscopy / S. Mazurek, R. Szostak // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2006. – Vol. 40 (5). – P. 1225–1230.
5. Спектрофотометричне визначення каптоприлу в субстанції / Ю.В. Бурлака, О.А. Тарханова, С.О. Васюк, В.В. Гладышев // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV. – № 1. – С. 17–19.
6. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – X. : РІПЕГ, 2001. – 556 с.
7. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – X. : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доповнення 2. – 2008. – 620 с.
8. Изучение влияния вида носителя и поверхностно-активных веществ на биофармацевтические свойства суппозиториев с каптоприлом / Абдуллах Жумаа Алмохамад, В.В. Гладышев, А.П. Лисянская, И.Л. Кечин // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – 2011. – Вип. XXIY. – № 2. – С. 102–104.
9. Изучение влияния основ-носителей на интенсивность высвобождения каптоприла из назальных мягких лекарственных форм / В.В. Гладышев, Алмохамад Жумаа Абдуллах, А.П. Лисянская, И.Л. Кечин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 5. – С. 69–73.
10. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – X. : РІПЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.

**Відомості про авторів:**

Монайка Ю.В., к. фарм. н., асистент каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: monaykina@gmail.com.

Васюк С.О., д. фарм. н., професор, зав. каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет. Алмохамад Жумаа Абдуллах, аспірант каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет.

Гладышев В.В., д. фарм. н., професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет.

Надійшла в редакцію 09.10.2013 р.