



Н. В. Парнюк¹, Л. І. Кучеренко^{1,2}, З. Б. Моряк¹

Щодо стандартизації таблеток антигіпертензивної дії

¹Запорізький державний медичний університет,

²НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя

Ключові слова:

бромід 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію, таблетки, кількісне визначення, спектрофотометрія.

Гіпертонічна хвороба – одна з найбільш важливих проблем медицини через її поширеність, несвоєчасну діагностику та неефективність лікування. Антигіпертензивне лікування є найбільш ефективним шляхом профілактики серцево-судинних ускладнень і зниження смертності населення. Більшість препаратів для лікування серцево-судинних захворювань застосовують у вигляді таблеток. Тому для нової лікарської речовини броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію обрали раціональну лікарську форму – таблетки. Мета дослідження – розроблення методів стандартизації, зокрема кількісного визначення вмісту діючої речовини в таблетках, що одержали, спектрофотометричним методом. Досліджували таблетки із вмістом діючої речовини 20 мг, які отримали в лабораторних умовах, виконали 6 дослідів. Встановили: таблетки за вмістом діючої речовини відповідають вимогам Державної Фармакопеї України. Розроблена нами методика визначення кількісного вмісту діючої речовини в таблетках броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію спектрофотометричним методом є зручною, простою у виконанні, точною та відтворюваною й запропонована для введення в МКЯ (Методи контролю якості).

О стандартизации таблеток антигипертензивного действия

Н. В. Парнюк, Л. И. Кучеренко, З. Б. Моряк

Гипертензивная болезнь – это одна из самых значимых проблем медицины, что связано с её распространённостью, несвоевременной диагностикой и неэффективностью лечения. Антигипертензивное лечение является наиболее эффективным путём профилактики сердечно-сосудистых осложнений и снижения смертности населения. Большинство препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний применяются в виде таблеток. Поэтому для нового лекарственного вещества бромид 1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия была подобрана рациональная лекарственная форма – таблетки. Цель исследования – разработка методов стандартизации, в частности количественного определения содержания действующего вещества в полученных таблетках спектрофотометрическим методом. Были исследованы таблетки с содержанием действующего вещества 20 мг, полученные в лабораторных условиях, проведено 6 опытов. Установлено, что полученные таблетки по содержанию действующего вещества соответствуют требованиям Государственной Фармакопеи Украины. Разработанная нами методика определения количественного содержания действующего вещества в таблетках бромид 1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия спектрофотометрическим методом является удобной и простой в исполнении, точной и воспроизводимой и предложена для введения в МКК (Методы контроля качества).

Ключевые слова: бромид 1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия, таблетки, количественное определение, спектрофотометрия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 3 (19). – С. 25–29

Regarding antihypertensive tablets standardization

N. V. Parnyuk, L. I. Kucherenko, Z. B. Moryak

Hypertension is one of the most important problems of medicine related to its prevalence, late diagnosis and inefficient treatment. Antihypertensive treatment is the most effective way to prevent cardiovascular complications and reduce mortality. Most drugs for the treatment of cardiovascular diseases are used in tablet form. So rational dosage form namely tablets has been created for this new drug, namely bromide 1-(β-phenylethyl)-4-amino-1,2,4-triazole.

The aim of our study was to develop methods for standardization, in particular quantitation of the content of bromide 1-(β-phenylethyl)-4-amino-1,2,4-triazole in obtained tablets by spectrophotometric method.

Methods and results. We have investigated tablets containing 20 mg of active substance obtained in the laboratory and conducted six experiments. As a result, the obtained tablets containing the active substance meet the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Conclusion. Our method of quantitation of the content of active substance in bromide 1-(β-phenylethyl)-4-amino-1,2,4-triazole tablets by spectrophotometric method is convenient and simple in execution, accurate and reproducible and is proposed for Drug master file.

Key words: 1,2,4-triazole, Tablets, Analysis, Spectrophotometry.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 3 (19): 25–29

Велика поширеність артеріальної гіпертензії (АГ), високий ризик ускладнень від неї та визначальний вплив на смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) зумовлюють першочергове медико-соціальне значення профілактики, лікування підвищеного артеріального тиску (АТ) у більшості країн, зокрема і в Укра-

їні. Гіпертонічна хвороба – одна з найбільш значущих проблем медицини через поширеність, несвоєчасну діагностику та неефективність лікування [7].

Антигіпертензивне лікування є найбільш ефективним шляхом профілактики серцево-судинних ускладнень і зниження смертності населення. Численні дослідження

показали, що за допомогою регулярної терапії антигіпертензивними препаратами вдається на 40–45% знизити летальність від інсульту мозку та на 15–20% – від інфаркту міокарда.

Відповідно до рекомендацій Європейського співтовариства гіпертонії (ESH), Європейського кардіологічного товариства (ESC) та Української асоціації кардіологів для лікування АГ необхідно застосовувати антигіпертензивні лікарські препарати 5 основних класів — препарати першої лінії, котрі при застосуванні в еквівалентних дозах сприяють зниженню АТ та суттєво знижують ризик серцево-судинних ускладнень [10].

Співробітники НВО «Фарматрон» (м. Запоріжжя) у співпраці з фахівцями кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету синтезували нову оригінальну сполуку з хімічною назвою – бромід 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію, одержали свідоцтво на товарний знак під назвою «Гіпертрил». У ході фармакологічних досліджень виявили: сполука, що отримали, має поєднані властивості кардіоселективного β_1 -адреноблокатора та периферичного вазодилатора, а отже, проявляє антигіпертензивні, протишемічні та антиоксидантні властивості. На основі броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію вже створені парентеральні лікарські форми, котрі пройшли доклінічні дослідження [1,5,6].

Відомо, що препарати для лікування артеріальної гіпертензії здебільшого потрібно застосовувати протягом довготривалого часу, а іноді й усього життя. Більшість препаратів для лікування серцево-судинних захворювань застосовують у вигляді таблеток. Тому для нової лікарської речовини броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію обрали раціональну лікарську форму – таблетки.

Мета роботи

Розроблення методів стандартизації, зокрема кількісного визначення вмісту броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію в отриманих таблетках спектрофотометричним методом.

Матеріали і методи дослідження

У результаті технологічних досліджень розробили технологію таблеток броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію з середньою масою таблетки 100,0 мг, із вмістом діючої речовини 20,0 мг і допоміжних речовин 80,0 мг. Попередньо розробили методику визначення діючої речовини в таблетковій масі спектрофотометричним методом, котра нині застосовується при поетапному контролі якості таблеток [4]. Наша методика є сучасною й перспективною з погляду на фармацевтичний аналіз. Її характеризує невелика тривалість виконання аналізу та можливість автоматизації, комп'ютеризації, що значно спрощує процес здійснення аналізу [2,3,8,9]. Виходячи з фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей допоміжних речовин, припустили і надалі довели, що вони не впливають на результати аналізу як таблеткової

маси, так і готового таблетованого лікарського засобу. Для цього дослідили таблетки із вмістом діючої речовини 20 мг, котрі отримали в лабораторних умовах, та виконали 6 дослідів.

Результати та їх обговорення

У попередніх дослідженнях розробили методику спектрофотометричного визначення броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію в таблетковій масі. З цією метою підібрали найоптимальніші умови виконання аналізу. Концентрацію розчину, що випробовували, підбирали в такий спосіб, щоб значення оптичної густини перебували в діапазоні 0,2–1,0. За цих умов паралельно вимірювали значення оптичної густини Фармакопейного стандартного зразка (ФСЗ) броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію, котрий одержали з ДП «Завод хімічних реактивів» (м. Харків).

Доведено, що крива поглинання в УФ-ділянці Фармакопейного стандартного зразка броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію має три максимуми поглинання: $\lambda_1=252$ нм, $\lambda_2=258$ нм, $\lambda_3=263$ нм. Для аналітичних досліджень доцільно використовувати показник довжини хвилі $\lambda=258$ нм. Крива поглинання в УФ-ділянці ФСЗ броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію наведена на *рисунок 1*.

Під час наступних досліджень здійснили спектрофотометричне визначення броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію в отриманих таблетках. З кривої поглинання видно: максимуми поглинання в УФ-ділянці водного вилучення з таблеток броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію та ФСЗ броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію збігаються. Це свідчить, що допоміжні речовини у складі таблеток не впливають на результати аналізу. Крива поглинання в УФ-ділянці таблеток броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію наведена на *рисунок 2*.

Для кількісного визначення вмісту броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію в таблетках, що отримали, апробували методику спектрофотометричного визначення, котру розробили та використовували для стандартизації таблеткової маси, виконали 6 дослідів.

Методика визначення вмісту діючої речовини в таблетках методом спектрофотометрії.

Приготування робочого розчину. Майже 0,25 (точна наважка) порошку подрібнених таблеток броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію вносять у мірну колбу на 100 мл, розчиняють у воді очищеній, доводять водою очищеною до мітки, ретельно перемішують і фільтрують через фільтр із діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм. Першу порцію фільтрату (15–20 мл) відкидають. Вимірюють оптичну густину розчину таблеток броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію при довжині хвилі $\lambda=258$ нм.

Приготування стандартного розчину (розчин порівняння). 0,05 г (точна наважка) робочого стандартного зразка (ФСЗ) броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію (ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України) поміщають у мірну

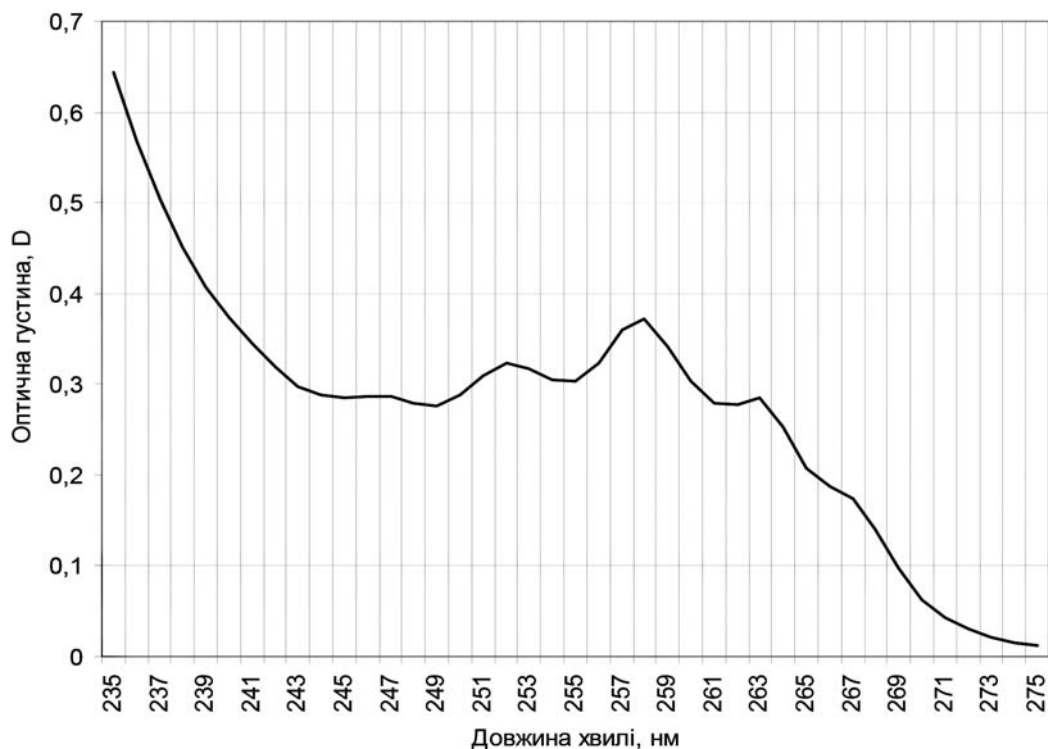


Рис. 1. УФ-спектр ФСЗ броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію у воді.

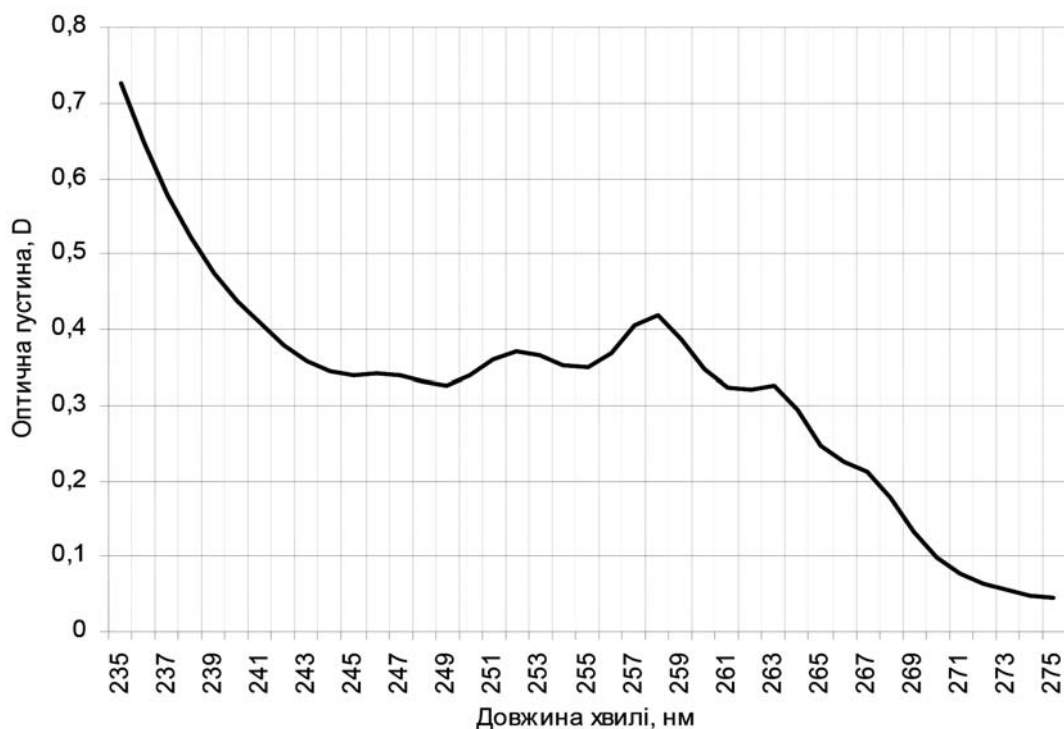


Рис. 2. УФ-спектр розчину таблеток броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію у воді.

колбу на 100 мл, розчиняють у воді очищеній, доводять до мітки тим самим розчинником, ретельно перемішують і фільтрують через фільтр із діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм. Першу порцію фільтрату (15–20 мл) відкидають. Вимірюють оптичну густину РСЗ при довжині хвилі $\lambda=258$ нм.

Розчини застосовують одразу після приготування. Як стандартний зразок використали ФСЗ броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію (ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України).

Умови спектрофотометричного визначення.

Таблиця 1

Результати аналізу зразків таблеток броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію методом спектрофотометрії

№ п/п	Наважка порошку, г	Оптична густина, D	Грамований вміст у таблетці, г	Статистика
1	0,2510	D ₁ = 0,410 D ₂ = 0,413 D ₃ = 0,413 D̄ = 0,412	0,02016	X = 0,02001 S ² = 2,116*10 ⁻⁸ S = 0,0001455 ΔX = 0,0001455
2	0,2507	D ₁ = 0,408 D ₂ = 0,410 D ₃ = 0,406 D̄ = 0,408	0,01999	
3	0,2502	D ₁ = 0,406 D ₂ = 0,399 D ₃ = 0,401 D̄ = 0,402	0,01974	
4	0,2505	D ₁ = 0,408 D ₂ = 0,407 D ₃ = 0,409 D̄ = 0,408	0,02001	
5	0,2507	D ₁ = 0,410 D ₂ = 0,412 D ₃ = 0,408 D̄ = 0,410	0,02009	
6	0,2504	D ₁ = 0,409 D ₂ = 0,408 D ₃ = 0,410 D̄ = 0,409	0,02007	
PC3	0,0500	D ₁ = 0,408 D ₂ = 0,407 D ₃ = 0,406 D̄ = 0,407		

Вимірювання оптичної густини розчину, що випробували, та розчину порівняння здійснили на сканувальному спектрофотометрі Optizen POP, в кюветах із товщиною шару 10 мм при довжині хвилі λ=258 нм, використовуючи воду очищену як компенсаційний розчин.

Вміст діючої речовини в одній таблетці розраховували за формулою:

$$X = \frac{D_x \times m_0 \times m \times P}{D_0 \times m_x \times 100}$$

де D_x – оптична густина робочого розчину;
m₀ – наважка стандартного зразка, г;
m – маса однієї таблетки, г;
P – відсотковий вміст речовини у стандартному зразку, %;
D₀ – оптична густина розчину порівняння;
m_x – наважка порошку подрібнених таблеток, г.
Результати аналізу таблеток броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію методом спектрофотометрії наведені в таблиці 1.

Розглянувши результати (табл. 1), можна зробити висновок: розроблена нами методика визначення кількісного вмісту діючої речовини в таблетках броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію спектрофотометричним методом є зручною та простою у виконанні, точною та відтворюваною й запропонована для внесення до МКЯ (Методи контролю якості) [3].

Висновки

1. У ході досліджень розробили методику визначення кількісного вмісту броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію в таблетованій лікарській формі методом спектрофотометрії.

2. Розроблена методика спектрофотометричного визначення є чутливою, об'єктивною, надійною, відтворюваною та запропонована для введення в МКЯ.

Перспективи подальших досліджень. У планах – здійснити валідацію розробленої методики визначення кількісного вмісту броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію в таблетованій лікарській формі методом спектрофотометрії, яку надалі буде внесено до МКЯ таблеток.

Список літератури

1. Некоторые аспекты кардиопротекторного действия нового β-адреноблокатора с NO-миметическим эффектом «Гипертрил» на модели инфаркта миокарда / И.Ф. Беленичев, Л.И. Кучеренко, Ю.А. Волчик, А.В. Абрамов, Н.В. Бухтиярова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – №4–5(40). – С. 11–16.
2. Георгиевский Г.В. Разработка комплекса физико-химических методик, обеспечивающих создание и контроль качества оригинальных отечественных препаратов, производных 1,2,4-триазола / Г.В. Георгиевский // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. – №1. – С. 58–69.
3. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доповнення 2. – 620 с.
4. 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.
5. Патент 2532394 Российская Федерация. МПК А61К31/4196 (2006.01) А61Р9/10 (2006.01) А61Р43/00 (2006.01). Применение бромидов 1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия (Гипертрил) как активной основы лекарственных средств для коррекции нарушений функционирования нитроксидагической системы органов мишеней при гемоцистеинемии и острых нарушениях мозгового кровообращения / И.А. Мазур, И.Ф. Беленичев, И.С. Чекман и др.; заявитель и патентообладатель ООО НПО «Фарматрон». – №2013148306; заявл. 29.10.2013, опубл. 10.11.2014.
6. Патент 84351 Україна. МПК А61К 31/41 (2006.01), А61Р 9/10 (2006.01). Застосування броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію як активної основи лікарських засобів для корекції порушень функціонування нітросидергічної системи при атеросклерозі і цукровому діабеті / І.А. Мазур, І.Ф. Беленічев, І.С. Чекман та ін.; заявник і патенто власник ТОВ НВО «Фарматрон». – № а201212500; заяв. 02.11.2012, опубл. 25.10.2013.
7. Метаболитотропные препараты / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев, Н.А. Волошин и др. – Запорожье, 2007. – 304 с.
8. European Pharmacopoeia. – 6th-ed. Council of Europe. – Strasbourg, 2007. – 3857.
9. Ulu S. T. Spectrophotometric method for the determination, validation, spectroscopic and thermal analysis of diphenhydramine in pharmaceutical preparation / S.T. Ulu, F.T. Elmali // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and

- Biomolecular Spectroscopy. – 2010. – Vol. 77. – P. 324–329.
10. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics / W. White. – New Jersey: Humana Press, 2011. – 308 p.
- References**
1. Belenichev, I. F., Kucherenko, L. I., Volchik, Yu. A., Abramov, A. V., & Bukhtiyarova, N. V. Nekotorye aspekty kardioprotekornogo dejstviya novogo β -adrenoblokatora s NO-mimeticheskim e'ffektom «Gipertril» na modeli infarkta miokarda [Some aspects of cardioprotective activity of new β -adrenoblocker with NO-mimetic effect «Hypertril» on myocardial infarction model]. *Farmakologiya ta likarska toksikologiya*, 4–5(40), 11–16. [in Ukrainian].
 2. Georgievskij, G. V. (2011) Razrabotka kompleksa fiziko-khimicheskikh metodik, obespechivayuschikh sozdanie i kontrol' kachestva original'nykh otechestvennykh preparatov, proizvodnykh 1,2,4-triazola [Development of the complex physical and chemical methods, ensuring the creation and control of the quality of the original domestic products, 1,2,4-triazole]. *Zaporozhskiy medicinskij zhurnal*, 13(1), 58–69. [in Ukrainian].
 3. (2008) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Ukrainian Pharmacopeia]*. Kharkiv, 2, 620. [in Ukrainian].
 4. Kucherenko, L. I., Parniuk, N. V., Moriak, Z. B. (2015) Rozrobka metody kilkinsnogo vyznachennia dlia postadiinoho kontroliu vyrobnytstva tabletok «Hipertril» [Development of quantitative determination methods for the stepwise control of «Hypertril» tablets production]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 2, 60–63. [in Ukrainian].
 5. Mazur, I. A., Belenichev, I. F., Chekman, I. S., et al. (patentee) (2014) *Patent 2532394 Rossijskaya Federaciya. MPK A61K31/4196 (2006.01) A61P9/10 (2006.01)*
 6. Mazur, I. A., Belenichev, I. F., Chekman, I. S., et al. (patentee) (2013) *Patent 84351 Ukraina. MPK A61K 31/41 (2006.01), A61P 9/10 (2006.01). Zastosuvannia bromidu 1-(β -feniletilyl)-4-amino-1,2,4-triazoliu yak aktyvnoi osnovy likarskykh zasobiv dlia korektsii porushen funktsionuvannia nitroksyderhichnoi systemy pry aterosklerozi i tsukrovomu diabeti [Patent UA 84351. Using of 1-(β -phenylethyl)-4-amino-1,2,4-triazolium bromide as an active base of drug preparations for correcting dysfunctions of the nitroxydergic system of target organs accompanying homocysteinemia and acute cerebrovascular disorders]*. [in Russian].
 7. Mazur, I. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., & Voloshin, N. A. (2007) *Metabolitotropnye preparaty [Metabolitotropnye drugs]*. Zaporozh'e. [in Ukrainian].
 8. (2007) *European Pharmacopoeia*. Strasbourg.
 9. Ulu, S. T., & Elmali, F. T. (2010) Spectrophotometric method for the determination, validation, spectroscopic and thermal analysis of diphenhydramine in pharmaceutical preparation. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 77, 324–329. doi: 10.1016/j.saa.2010.05.031.
 10. White, W. (2011) *Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics*. New Jersey: Humana Press.

Відомості про авторів:

Парнюк Н. В., асистент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Кучеренко Л. І., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, віце-президент НВО «Фарматрон», E-mail: pharm_chem@bigmir.net.
Моряк З. Б., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Парнюк Н. В., ассистент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет.
Кучеренко Л. И., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, вице-президент НПО «Фарматрон», E-mail: pharm_chem@bigmir.net.
Моряк З. Б., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Parnyuk N. V., Assistant, Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.
Kucherenko L. I., MD, PhD, Doctor of Pharmacy, Associate Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Vice-President «Pharmatron» Scientific-and-Production Corporation, E-mail: pharm_chem@bigmir.net.
Moryak Z. B., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 09.09.2015 р.