

УДК

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГРУППЫ ФТОРХИНОЛОНОВ

© 2004 г. В.Л. Дорофеев, И.В. Титов, А.П. Арзамасцев

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Показано, что метод УФ-спектрофотометрии можно использовать для количественного определения спарфлоксацина и моксифлоксацина в лекарственной форме “таблетки”. Извлечение действующего вещества проводили с использованием 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной. Концентрация испытуемых и стандартных растворов составляла около 5 мкг/мл. Измерение оптической плотности проводили при 298 нм для спарфлоксацина и 296 нм для моксифлоксацина. Относительная погрешность количественного определения спарфлоксацина составила 3,85%, моксифлоксацина – 2,91%.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ведущие зарубежные фармакопеи [2-4] для количественного определения субстанций фторхинолонов обычно используют неводное титрование, а для препаратов – метод ВЭЖХ. Действительно, жидкостная хроматография позволяет одновременно проводить анализ по разделам “подлинность”, “посторонние примеси” и “количественное определение”.

В то же время в фармакопейном анализе метод УФ-спектрофотометрии используется как для установления подлинности, так и для количественного определения готовых лекарственных препаратов. В ряде случаев данный метод выступает в нормативной документации в качестве альтернативы в разделе “количественное определение”.

Лекарственные средства группы фторхинолонов имеют характерное поглощение в рабочей области УФ-спектра. Задачей настоящей работы являлась разработка методик количественного определения фторхинолонов с использованием метода УФ-спектрофотометрии.

Исследование проводили на примере двух нефармакопейных лекарственных средств, одно из которых применяется в виде соли (моксифлоксацина гидрохлорид), другое в виде основания (спарфлоксацин).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объекты исследования (таблетки)

Содержащие Спарфлоксацин:

- Спарфло 200 мг, Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Индия.

Содержащие моксифлоксацина гидрохлорид:

- Авелокс 400 мг, Bayer, Германия.

Подготовка проб для анализа

Таблетки Спарфло

Испытуемый раствор. Одну таблетку взвешива-

ли на аналитических весах. Масса таблетки около 300 мг. Номинальное содержание спарфлоксацина 200 мг. Измельчали таблетку в агатовой ступке. Готовили 5 испытуемых растворов из одной таблетки следующим образом.

Около 38 мг (точная навеска) порошка измельченной таблетки помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли около 50 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и интенсивно перемешивали в течение 25 мин. Доводили объем раствора до метки тем же растворителем. 2,0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем раствора до метки 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной. Полученный раствор фильтровали через фильтр типа “белая лента”, отбрасывая первые 10 мл фильтрата. Концентрация полученного раствора около 5 мкг/мл.

Стандартный раствор. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца спарфлоксацина (Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Индия) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и доводили объем раствора до метки тем же растворителем. 2,0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем раствора до метки 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной. Полученный раствор фильтровали через фильтр типа “белая лента”, отбрасывая первые 10 мл фильтрата. Концентрация полученного раствора около 5 мкг/мл.

Таблетки Авелокс

Испытуемый раствор. Одну таблетку взвешивали на аналитических весах. Масса таблетки около 700 мг. Номинальное содержание моксифлоксацина гидрохлорида 436,3 мг, что соответствует 400 мг

моксифлоксацина. Измельчали таблетку в агатовой ступке. Готовили 5 испытуемых растворов из одной таблетки следующим образом.

Около 40 мг (точная навеска) порошка измельченной таблетки помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли около 50 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и интенсивно перемешивали в течение 25 мин. Доводили объем раствора до метки тем же растворителем. 2,0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем раствора до метки 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной. Полученный раствор фильтровали через фильтр типа “белая лента”, отбрасывая первые 10 мл фильтрата. Концентрация полученного раствора около 5 мкг/мл в пересчете на моксифлоксацина гидрохлорид.

Стандартный раствор. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца моксифлоксацина гидрохлорида (Bayer, Германия) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и доводили объем раствора до метки тем же растворителем. 2,0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем раствора до метки

0,01 М раствором кислоты хлористоводородной. Полученный раствор фильтровали через фильтр типа “белая лента”, отбрасывая первые 10 мл фильтрата. Концентрация полученного раствора около 5 мкг/мл в пересчете на моксифлоксацина гидрохлорид.

Измерение оптической плотности

В работе использовали однолучевой УФ-Вид спектрофотометр Аквилон СФ 103. Измерение оптической плотности проводили при длине волны 298 нм для спарфлоксацина и 296 нм для моксифлоксацина гидрохлорида. В качестве раствора сравнения использовали 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор растворителя для экстракции фторхинолонов из препаратов был основан на кислотно-основных свойствах данных лекарственных веществ. Фторхинолоны являются амфолитами, так как содержат в молекуле одновременно кислотные и основные центры. В случае спарфлоксацина и моксифлоксацина – это вторичный алифатический атом азота и карбоксильная группа (рис. 1).

Неионизированные фторхинолоны мало раство-

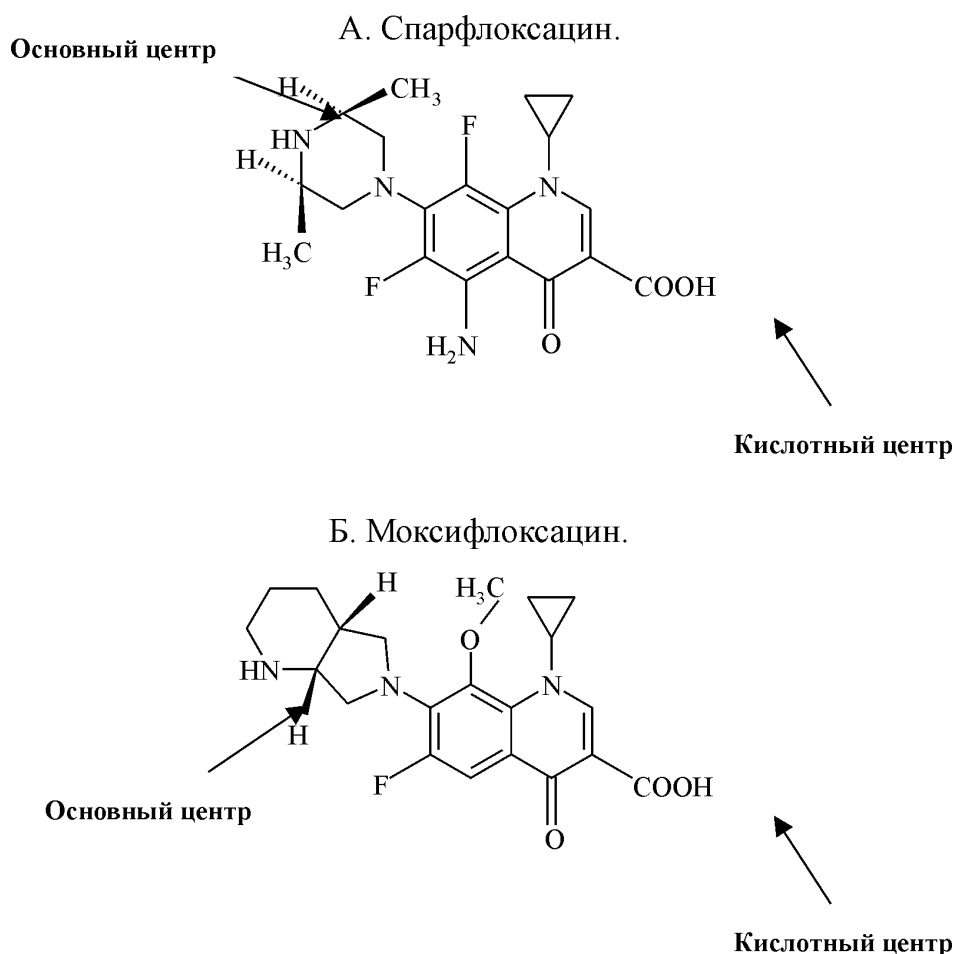


Рис. 1. Структура спарфлоксацина и моксифлоксацина.

римы в воде. Однако в кислой среде происходит протонирование вторичного алифатического атома азота, и растворимость данных соединений значительно увеличивается. Поэтому для извлечения спарфлоксацина использовали 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной. Несмотря на то, что моксиф-

локсацин входит в лекарственный препарат уже в форме гидрохлорида, для полноты его извлечения применяли тот же растворитель.

Длины волн для измерения оптической плотности были выбраны на основании данных спектрального анализа, согласно которым максимумы поглощения в

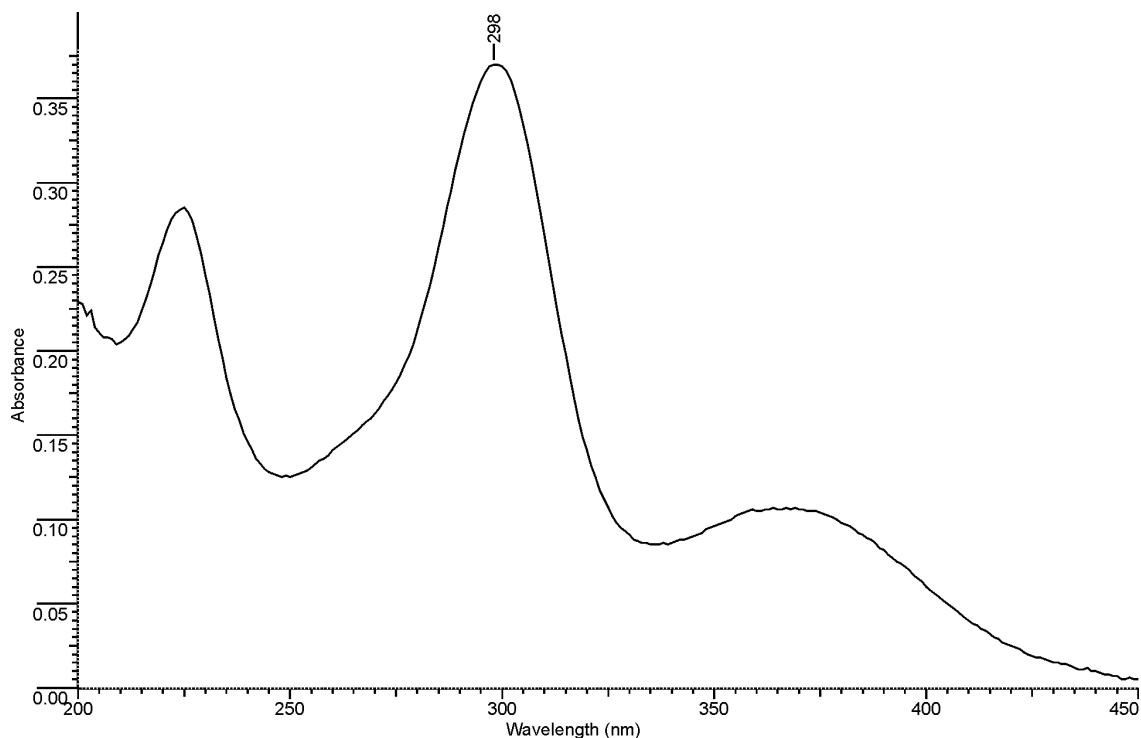


Рис. 2. УФ-Вид спектр раствора спарфлоксацина в 0,01 М НСl (5 мкг/мл).

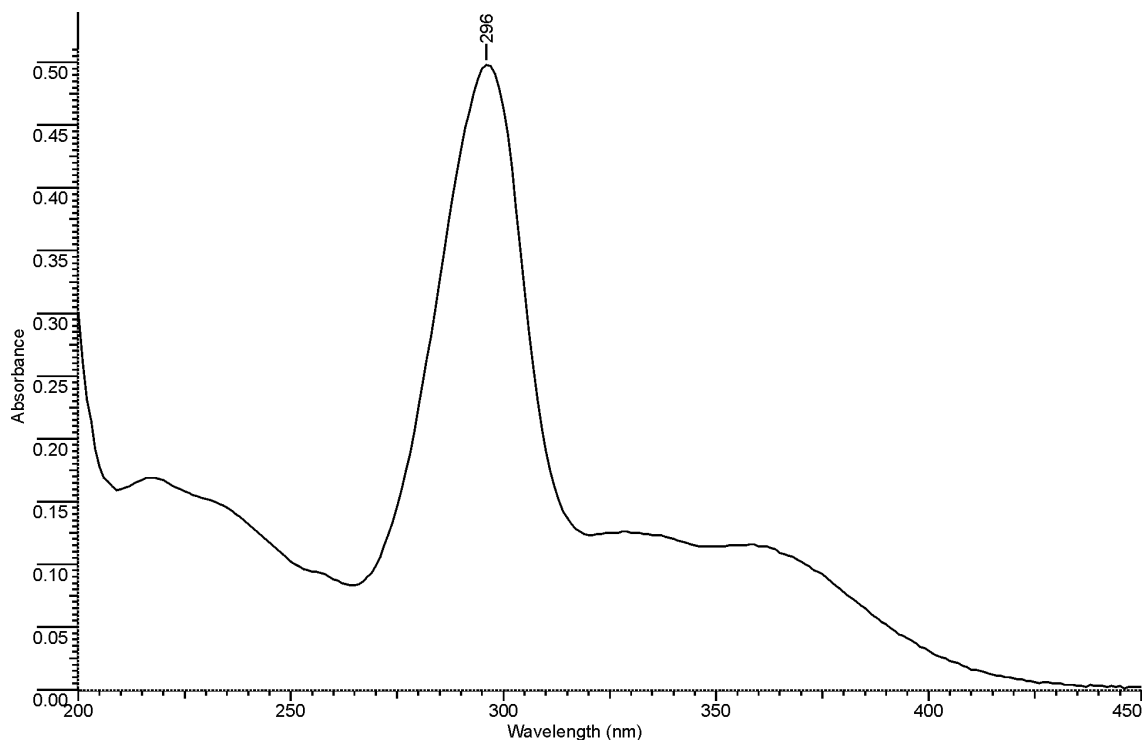


Рис. 3. УФ-Вид спектр раствора моксифлоксацина г/хл в 0,01 М НСl (5 мкг/мл).

среде 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной находятся для спарфлоксацина при длине волны 298 нм и моксифлоксацина – 296 нм. (рис. 2 и 3).

Методика пробоподготовки предусматривает получение испытуемого и стандартного растворов в концентрации около 5 мкг/мл. При этом оптическая плотность раствора спарфлоксацина составляет около 0,4, моксифлоксацина – около 0,5. Работа при таких значениях оптической плотности снижает ошибку спектрофотометрического анализа.

Расчет содержания спарфлоксацина (мг) в таблетках Спарфло осуществляли по формуле:

$$\frac{A_x \times m_{ST} \times m_{TAB}}{A_{ST} \times m_x}, \text{ где:}$$

A_x – оптическая плотность испытуемого раствора;
 A_{ST} – оптическая плотность стандартного раствора спарфлоксацина;
 m_{ST} – масса навески стандартного образца спарфлоксацина, мг;
 m_x – масса навески порошка растертых таблеток, мг;

m_{TAB} – масса таблетки, мг.

Расчет содержания моксифлоксацина (мг) в таблетках Авелокс осуществляли по формуле:

$$\frac{A_x \times m_{ST} \times m_{TAB} \times 0,917}{A_{ST} \times m_x}, \text{ где:}$$

A_x – оптическая плотность испытуемого раствора;
 A_{ST} – оптическая плотность стандартного раствора моксифлоксацина г/хл;
 m_{ST} – масса навески стандартного образца моксифлоксацина г/хл, мг;
 m_x – масса навески порошка растертых таблеток, мг;
 m_{TAB} – масса таблетки, мг;
 0,917 – коэффициент пересчета моксифлоксацина г/хл на моксифлоксацин.

В табл. 1 и 2 представлены результаты количественного определения.

В табл. 3 представлены результаты метрологической оценки методик количественного определения моксифлоксацина и спарфлоксацина.

Таким образом, относительная погрешность ко-

Таблица 1

Результаты количественного определения спарфлоксацина

№ испытуемого раствора	Оптическая плотность испытуемого раствора	Содержание спарфлоксацина, мг
1	0,409	224
2	0,382	209
3	0,403	221
4	0,386	211
5	0,388	212

Таблица 2

Результаты количественного определения моксифлоксацина

№ испытуемого раствора	Оптическая плотность испытуемого раствора	Содержание моксифлоксацина, мг
1	0,530	410
2	0,513	397
3	0,520	402
4	0,513	397
5	0,541	419

Таблица 3

Метрологическая оценка методик количественного определения спарфлоксацина в таблетках Спарфло и моксифлоксацина в таблетках Авелокс

Препарат	f	X _{ср}	S ²	S	S _{xcp}	α%	t(α, f)	ΔX	ε%
Спарфло	4	215	44,3	6,66	2,98	95	2,78	8,28	3,85
Авелокс	4	405	89,5	9,46	4,23	95	2,78	11,8	2,91

Примечание: f – количество степеней свободы, X_{ср} – выборочное среднее, S² – исправленная выборочная дисперсия, S – исправленное выборочное среднее квадратическое отклонение (стандартное отклонение), S_{xcp} – исправленное среднее квадратическое отклонение средней выборочной (стандартная ошибка), α% – доверительная вероятность в %, t(α, f) – коэффициент Стьюдента, ΔX – полуширина доверительного интервала, ε% – относительная погрешность.

личественного определения спарфлоксацина составила 3,85%, моксифлоксацина – 2,91%. Поскольку в общем случае Государственная фармакопея [1] при дозировке таблеток от 0,1 г и более дает допуск на отклонение в содержании действующего вещества $\pm 5\%$, разработанные методики пригодны для анализа таблеток, содержащих спарфлоксацин и моксифлоксацин, по разделу нормативной документации “количественное определение”.

Можно предположить, что аналогичные методики пригодны для анализа других фторхинолонов в лекарственной форме “таблетки”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственная фармакопея СССР XI: Выпуски 1, 2: репринтное издание. – М.: Тимотек, 1998.
2. British Pharmacopoeia (2001).
3. European Pharmacopoeia, 4th ed (2002).
4. The United States Pharmacopoeia, 27th revision (2004).