

## РАЗРАБОТКА ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАПАВЕРИНА

Е. Ю. Жеребцова, С. В. Терентьева, Е. А. Ивановская, Т. Г. Шинко

ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России  
Поступила в редакцию 07.10.2020 г.

**Аннотация.** Для цели усовершенствования оценки фармакокинетических параметров папаверина наиболее перспективным является метод вольтамперометрии.

Целью работы является разработка вольтамперометрической методики количественного определения папаверина в модельных растворах и апробация ее на образце лекарственного препарата.

В качестве объекта исследования для подбора оптимальных условий электролиза использовали субстанцию папаверина гидрохлорида (6,7-Диметокси-1-(3,4-диметоксибензил)-изохинолина гидрохлорид), М.м. 375.86, с содержанием действующего вещества 99.9%, Sigmaaldrich.com, каталожный номер Р3510, годен до 12.05.2021г., стандартизованную в соответствии с Европейской Фармакопеей.

Экспериментальные данные получены на полуавтоматическом анализаторе ТА-4 (ООО НПП «Техноаналит», г. Томск). В работе использовали стеклоуглеродный электрод в качестве индикаторного, и хлорсеребряный (Ag/AgCl) – электродом сравнения. Источником информации служили вольтамперные кривые. Спектры поглощения и значения оптической плотности получены на однолучевом автоматизированном спектрофотометре СФ-56 (Россия). Каждое из приведённых цифровых значений является средним из трёх измерений.

Экспериментальным путём установили оптимальное значение потенциала электролиза, которое составило 0.4 В, оптимальное время электролиза - 25 с. Область развёртки потенциала соответствовала значениям: от (-2.0) до (0.2) В. Наряду с имеющимися параметрами экспериментальным путем определили рациональную скорость развёртки потенциала, равную 25 мВ/с. Предел обнаружения папаверина составил 0.385 мг/л. Минимальная определяемая концентрация папаверина составила 1.182 мг/л.

Правильность всех подобранных условий оценена способом «введено – найдено». Погрешность методики составляет не более 4.3%, что соответствует погрешности вольтамперометрического метода, причём коэффициент Стьюдента, полученный расчётным путём, не превышает табличный.

Специфичность методики оценивали на основе результатов десяти параллельных определений суппозитория с папаверина гидрохлоридом 20 мг № 10 («Дальхимфарм», серия 40819, срок годности до 09.21), спектрофотометрическим и вольтамперометрическим методами. Относительная ошибка среднего результата определения папаверина в лекарственном препарате «Суппозитории с папаверина гидрохлоридом 20 мг №10» не превышает 4%.

Таким образом, разработана методика вольтамперометрического количественного определения папаверина в модельных растворах и лекарственных препаратах.

**Ключевые слова:** папаверин, вольтамперометрия, лекарственный препарат, валидация, электролиз.

Современной тенденцией фармацевтической технологии является создание композиций направленного действия, то есть молекулу лекарственного средства закрепляют на индифферентном носителе с метками для направленного действия. Данный способ позволяет существенно

но уменьшить количество вводимого в организм ксенобиотика, тем самым значительно снижая его побочные эффекты. Создание таких лекарственных форм требует всестороннего изучения их фармакокинетических свойств, что подразумевает разработку высокочувствительных методик. На сегодняшний день в области стандартизации лекарственных средств наблюдается расширение

арсенала методов контроля качества, что позволяет варьировать аналитическую область определяемых концентраций в широком диапазоне. В первую очередь такой подход коснулся лекарственных средств, хорошо зарекомендовавших себя на фармацевтическом рынке в течение многих лет. К таким препаратам можно отнести папаверина гидрохлорид, который в настоящее время не потерял своей актуальности и используется для лечения многих заболеваний. Папаверин зарекомендовал себя как эффективное и безвредное лекарственное средство. Первоначально применявшийся в качестве спазмолитика в отношении гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, в последующем нашел применение как гипотензивное средство, а также средство, снимающее спазмы гладкой мускулатуры бронхов [1,2]. Также папаверин является одним из немногих препаратов, разрешенных к применению у беременных. Кроме того, он входит в состав комбинированных средств для понижения давления [3,4,5].

Интерес представляет усовершенствование фармакокинетических параметров папаверина за счет его введения в лекарственные формы с пролонгацией терапевтического эффекта. Это требует получения данных о концентрации исследуемого вещества в крови, которая может достигать 0.0036 г/л. Алгоритм исследования включает разработку методики на стандартном образце с апробацией на примере лекарственной формы, с последующим перенесением на биологические объекты.

Для этой цели наиболее перспективным является метод вольтамперометрии, характеризующийся высокой чувствительностью и селективностью, быстротой отклика на изменение состава анализируемого объекта, легкостью автоматизации и возможностью дистанционного управления. Он не требует дорогостоящего аналитического оборудования и может применяться в лабораторных, производственных и полевых условиях. Нижняя граница определяемых концентраций в методе вольтамперометрии с линейным изменением потенциала индикаторного электрода (классической вольтамперометрии) составляет  $10^{-6} - 10^{-5}$  М. Для ее снижения до  $10^{-8} - 10^{-7}$  М используют усовершенствованные инструментальные варианты вольтамперометрии: переменноточковую (с наложением переменного напряжения) и дифференциальную импульсную (с наложением импульсов напряжения) [6,7].

Для определения папаверина предложено большое количество различных методов [8]: фар-

макопейный метод неводного кислотно-основного титрования с 0.1 М раствором хлорной кислоты в качестве титранта [9]; спектрофотометрический метод, основанный на реакциях образования окрашенных соединений папаверина с различными реагентами [10-14]; прямая потенциометрия на папаверин-селективном электроде и кондуктометрия [15,16]; капиллярный электрофорез с прямым фотометрическим детектированием [17]; хроматографические методы в комбинациях [18,19]; вольтамперометрия [20,21]. Предложенный вольтамперометрический метод определения папаверина [20] разработан на модельных растворах и на лекарственных формах - таблетках (40 мг). Нижняя граница определяемых концентраций составила  $7.88 \cdot 10^{-6}$  М. Рабочим электродом служил графитовый, методом сравнения - кулонометрия.

При перенесении предложенных авторами условий на прибор ТА-4 (НПП «Томьаналит», Томск) столкнулись с проблемой отсутствия сигналов определяемого вещества на вольтамперограмме, так как модификации приборов и электродов значительно различаются. Данный аспект послужил поводом для разработки методики применительно к серийно выпускаемому ТА-4.

Цель работы: Разработка вольтамперометрической методики количественного определения папаверина в модельных растворах и апробация ее на образце лекарственного препарата.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объекта исследования для подбора оптимальных условий электролиза использовали субстанцию папаверина (6,7-Диметокси-1-(3,4-диметоксибензил)-изохинолина гидрохлорид), М.м. 375.86, с содержанием действующего вещества 99.9 %, Sigmaaldrich.com, каталожный номер P3510, годен до 12.05.2021г., стандартизованную в соответствии с Европейской Фармакопеей.

Экспериментальные данные получены на полуавтоматическом анализаторе ТА-4 (ООО НПП «Томьаналит», г.Томск). В работе использовали стеклоуглеродный электрод в качестве индикаторного и хлорсеребряный (Ag/AgCl) – в качестве электрода сравнения. Источником информации служили поляризационные кривые.

Спектры поглощения и значения оптической плотности получены на однолучевом автоматизированном спектрофотометре СФ-56 (Россия).

Каждое из приведённых цифровых значений является средним из трёх измерений.

Статистическую обработку полученных данных выполнили согласно ОФС 1.1.0013.15 "Статистическая обработка результатов количественного анализа" [22].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Для подбора оптимальных условий обнаружения аналитического сигнала папаверина выбрали стеклоуглеродный электрод, так как на нем вывели сигнал папаверина и линейную зависимость силы тока от концентрации папаверина.

Дальнейший подбор условий заключался в нахождении оптимальных условий обнаружения аналитического сигнала, к которым относят природу фонового электролита, время электролиза, потенциал и скорость его развертки.

При выборе фонового электролита руководствовались основными требованиями: составные элементы фона не должны вступать в реакцию с анализируемым веществом, а также давать собственные сигналы на вольтамперограммах.

В качестве фоновых электролитов исследовали растворы хлоридов лития, калия, алюминия; сульфатов цинка, магния квалификации х.ч. Однако аналитические сигналы папаверина на данных фоновых электролитах были нечеткими и невоспроизводимыми, либо отсутствовали. Тогда как раствор натрия тетрабората обеспечивал широкую область, хорошую электропроводность и необходимую площадь для обработки сигнала, был прост в приготовлении, кроме того, характеризовался продолжительным сроком годности. Оптимальная концентрация натрия тетрабората составила 0.05 М (рис.1).

Ввиду того, что раствор натрия тетрабората характеризуется рН порядка 9, что предположительно может привести к осаждению основания папаверина, нами апробирован вариант подкисления фонового электролита хлористоводородной или серной кислотой. В результате чего сигнал папаверина гидрохлорида значительно уменьшался. Данную особенность можно объяснить электрохимическим растворением папаверина при рН 9, а также тем, что при добавлении в электролитическую ячейку с 10 мл раствора фонового электролита 10 мкл 10 мг/л раствора папаверина гидрохлорида, папаверина гидрохлорид присутствует в концентрации 10 мкг/мл.

В данной работе использован метод катодной вольтамперометрии, так как в данном направлении сигнал папаверина более выражен в отличие от анодного.

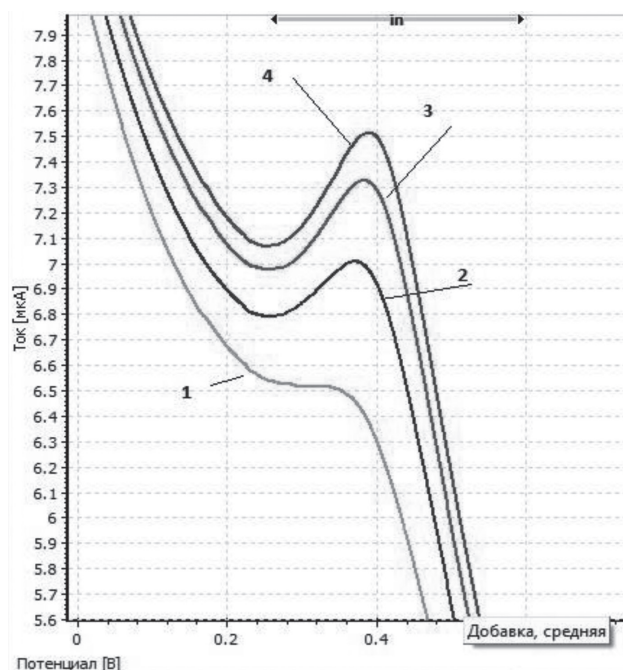


Рис.1. Вид вольтамперных кривых для раствора стандартного образца папаверина в концентрации 10 мг/л при подобранных условиях. 1 – линия фона; вольтамперограммы, соответствующие: 2 –  $1 \cdot 10^{-6}$  г вещества в электролитической ячейке; 3 –  $2 \cdot 10^{-6}$  г вещества в электролитической ячейке; 4 –  $3 \cdot 10^{-6}$  г вещества в электролитической ячейке.

На следующем этапе исследования установили оптимальные условия электролиза, к которым относят время и потенциал, а также оптимальные границы его развёртки.

Определяющим фактором методики является потенциал, который должен способствовать максимально полному осаждению определяемого вещества на электроде без мешающего влияния других ионов. Данный параметр выбрали в соответствии с общепринятым подходом для реализации катодных вариантов вольтамперометрии. Экспериментальным путём установили оптимальное значение потенциала начала развёртки вольтамперограммы, соответствующее 2.0 В, смещение которого в более отрицательную или положительную область приводило к уменьшению величины регистрируемого тока (рис.2).

Для определения оптимального времени электролиза, с целью получения более выраженного сигнала, апробировали область значений данного показателя от 25 до 300 с. Экспериментальным путём определили оптимальное время электролиза, равное 25 с, что соответствует катодной вольтамперометрии, где не требуется временных затрат на электролиз (рис.3).

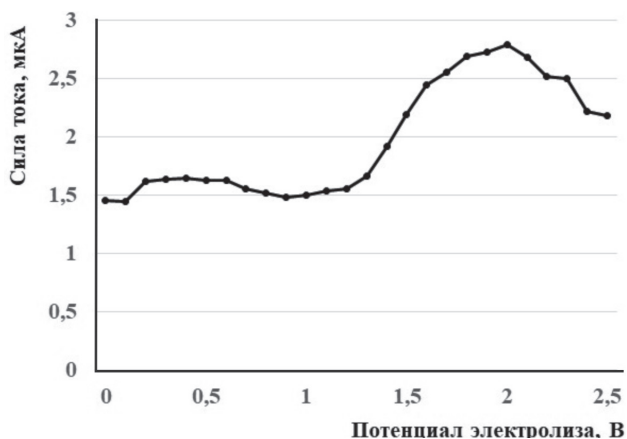


Рис. 2. График зависимости высоты аналитического сигнала папаверина от потенциала накопления. Содержание стандартного образца папаверина в электролитической ячейке  $1.0 \cdot 10^{-5}$  мг

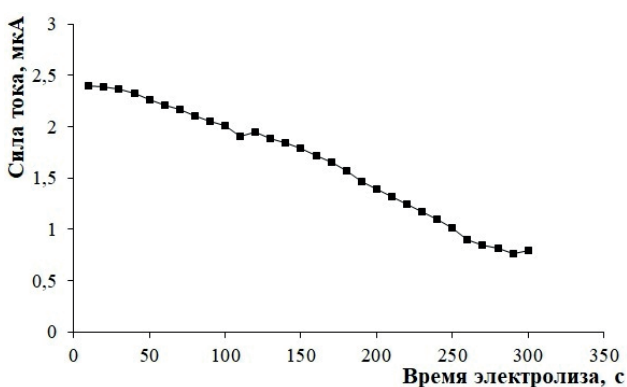


Рис. 3. График зависимости высоты аналитического сигнала папаверина от времени накопления. Содержание стандартного образца папаверина в электролитической ячейке  $1.0 \cdot 10^{-5}$  мг

Важным этапом в подборе условий электрохимического анализа является определение границ развёртки. Поскольку начальный потенциал развёртки соответствовал 2.0 В, развёртку сочли возможным ограничить (-0.2) В, так как максимум

аналитического сигнала папаверина располагался в области от 0,2 до 0,4 В, и границы потенциалов от (-0.2) В до 2.0 В позволяли фиксировать волну сигнала целиком.

Наряду с имеющимися параметрами экспериментальным путем определили рациональную скорость развёртки потенциала, равную 25 мВ/с, при замедлении или ускорении которой границы аналитического сигнала становились нечёткими, что затрудняло обработку вольтамперных кривых (рис.4).

Таким образом, в результате проведённых исследований установили способность и подобрали рациональные условия электрохимического концентрирования папаверина на поверхности стеклоуглеродного электрода, сопровождающиеся регистрацией сигнала вещества на вольтамперограмме при 0.4 В.

При валидации методики ее линейность в аналитической области проверяли экспериментально измерением аналитических сигналов для десяти проб с различными количествами определяемого вещества (табл. 1).

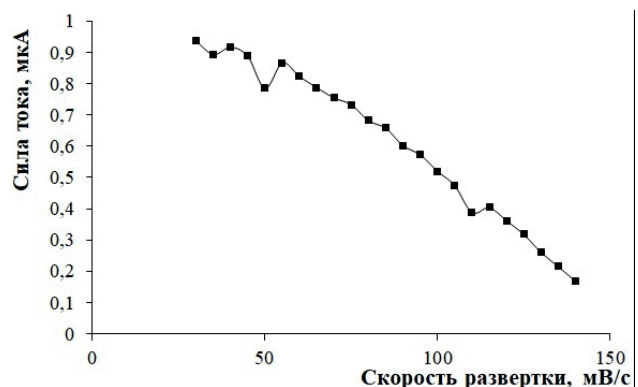


Рис. 4. График зависимости высоты аналитического сигнала от скорости развёртки потенциала. Содержание стандартного образца папаверина в электролитической ячейке  $1.0 \cdot 10^{-5}$  мг

Таблица 1.

Расчет и статистическая оценка параметров линейной зависимости между количеством папаверина, содержащимся в навеске для приготовления модельного раствора, и определенным вольтамперометрическим методом.

№ п/п	Навеска папаверина, взятая для приготовления модельной смеси, мг (X)	Результаты определения количественного содержания, мг (Y)	Расчет основных статистических параметров
1.	1.0	1.25	$\bar{x} = 22.60$ ; $\bar{y} = 22.609$ ; $f = 8$ ; $b = 0.999$ ; $a = 0.117$ ; $t [(P; f) \text{ при } P = 95 \text{ \%}] = 2.23$ ; $\Delta b = 0.009$ ; $\Delta a = 0.247$ ; $S_0^2 = 3.487 \cdot 10^{-2}$ ; $r = 0.999$ $S_x (\text{при } n_j = 1, y_j = \bar{y}) = 0.117$ ; $\Delta x = 0.260$ ; $\frac{\Delta x \cdot 100}{x} = 1.15$ .
2.	5.0	4.82	
3.	10.0	10.12	
4.	15.0	15.07	
5.	20.0	19.72	
6.	25.0	25.15	
7.	30.0	29.82	
8.	35.0	35.18	
9.	40.0	39.94	
10.	45.0	45.02	
S	226.0	226.09	



В соответствии с полученными параметрами линейной зависимости рассчитали предел обнаружения и предел количественного определения, которые составили 0.386 мг/л и 1.182 мг/л, соответственно [22].

По тесту "Прецизионность" методика валидирована на основе анализа тридцати проб с концентрацией 1; 10 и 100 мг/л, по десять проб для каждой. Для этого в кварцевый стаканчик ёмкостью 20 мл, помещали 10 мл 0.05 М раствора натрия тетрабората. Проводили электролиз при следующих условиях: потенциал электролиза 0.4 В, время электролиза – 25 с. Фиксировали вольтамперограмму при постоянноточковой форме развертки потенциала со скоростью 25 мВ/с. Отсутствие пиков на вольтамперной кривой свидетельствовало о чистоте фона [22].

Затем добавляли 0,01 мл стандартного раствора папаверина гидрохлорида определённой концентрации, перемешивали и проводили электролиз при тех же условиях. Аналитический сигнал папаверина регистрировали как пробу в диапазоне потенциалов от 0.2 до 0.6 В при 0.4 В.

В качестве внутреннего стандарта использовали такое же количество раствора папаверина гидрохлорида и высоту суммарного сигнала измеряли как пробу с добавкой. Время единичного анализа не превышало 5 – 10 мин. (табл. 2)

Как видно из представленных данных, погрешность методики составляет не более 4.3%, что соответствует средней погрешности физико-химического метода, причём коэффициент Стьюдента, полученный расчётным путём, не превышает табличный, таким образом, подтверждая отсутствие систематической ошибки.

Специфичность всех подобранных условий оценивали по результатам десяти параллельных определений для суппозитория ректальных папаверина гидрохлорида 20 мг № 10 (ОАО «Дальхимфарм», Россия, Р N002255/02-040319, серия 40819, срок годности до 09.21), спектрофотометрическим и вольтамперометрическим методами [22].

Подготовку лекарственной формы выполняли в соответствии с методикой: каждый суппозиторий помещали в коническую колбу, вместимостью 100 мл, прибавляли 25 мл 0.01 М раствора кислоты хлористоводородной. После этого колбу помещали на водяную баню и нагревали до полного растворения суппозиторной основы в течение трех минут, периодически взбалтывая. После расплавления основы, охлаждали данную смесь на ледяной бане и фильтровали через плотный бумажный фильтр в мерную колбу на 100 мл. Таким же образом извлечение повторяли ещё раз для каждого суппозитория. Колбу с оставшейся массой промывали 0.1 М раствором кислоты хлористоводородной, присоединяя промывные воды к фильтрату. Объем раствора в мерной колбе доводили до метки 0.1 М раствором кислоты хлористоводородной.

Из каждой колбы отбирали аликвоты по 5 мл и переносили их в мерные колбы на 50 мл, после чего объемы растворов в мерных колбах доводили 0.1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки.

Приготовление стандартного раствора. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца папаверина гидрохлорида помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 0.1 М растворе хлористоводородной кислоты и доводили объём раствора тем же растворителем до метки. 2.0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объём раствора 0.1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

Измеряли оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 309 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм.

Раствором сравнения служила 0.1 М хлористоводородная кислота.

Содержание папаверина гидрохлорида в мг в лекарственной форме (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 99.9 \cdot G \cdot 100 \cdot 50 \cdot 2}{A_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 50}$$

Таблица 2

Метрологические характеристики разработанной методики количественного определения папаверина (*f*, число степеней свободы, - 19; *P*, доверительная вероятность, - 95 %; *t* (*P*; *S*), критерий Стьюдента (табл.), - 2.09)

№ п/п	Истинное значение измеряемой величины, мг/л $\mu$	Среднее выборочное, $\bar{x}$	Дисперсия, $S^2$	Стандартное отклонение, $S$	Полуширина доверительного интервала, величина, $\Delta X$	Относительная погрешность отдельной варианты, $\epsilon$ , %	Относительная погрешность среднего результата, $\bar{\epsilon}$ , %	Коэффициент Стьюдента, полученный расчётным путём, $t_{\text{выч}}$
1	99.51	99.48	$4.20 \cdot 10^{-3}$	$6.48 \cdot 10^{-1}$	1.35	1.35	0.30	0.14
2	9.95	9.946	$42.16 \cdot 10^{-5}$	$2.053 \cdot 10^{-1}$	$42.91 \cdot 10^{-2}$	4.31	0.1	0.42
3	$9.95 \cdot 10^{-1}$	$99.46 \cdot 10^{-2}$	$11.69 \cdot 10^{-7}$	$1.081 \cdot 10^{-2}$	$22.59 \cdot 10^{-3}$	2.27	0.51	0.16

где  $A_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;  $A_0$  – оптическая плотность стандартного раствора;  $a_1$  – масса суппозитория, мг;  $a_0$  – навеска стандартного образца папаверина гидрохлорида, мг; 99.9 – содержание папаверина гидрохлорида в стандартном образце папаверина гидрохлорида, %;  $G$  – средняя масса суппозитория, мг [23].

Полученные результаты внесли в таблицу 3.

Для выполнения вольтамперометрического анализа все полученные растворы дополнительно последовательно разводили 0.1 М раствором хлористоводородной кислоты. Из каждой из одиннадцати колб (включая раствор стандартного образца) отбирали аликвоты по 10 мл и переносили их в соответствующие мерные колбы на 50 мл, после чего объемы растворов в мерных колбах доводили 0.1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки.

Анализ каждого из десяти полученных растворов выполняли в соответствии с предлагаемой методикой:

В кварцевый стаканчик ёмкостью 20 мл, помещали 10 мл 0.05 М раствора натрия тетрабората и проводили электролиз в следующих условиях: потенциал электролиза 0.4 В, время электролиза – 25 с. Фиксировали вольтамперограмму при постоянноковой форме развертки потенциала со скоро-

стью 25 мВ/с. Отсутствие сигналов на вольтамперной кривой свидетельствовало о чистоте фона.

Затем добавляли 0.01 мл полученного для вольтамперометрического анализа извлечения из суппозитория, перемешивали и проводили электролиз при тех же условиях. Аналитический сигнал папаверина гидрохлорида регистрировали как пробу в диапазоне потенциалов от 0.2 до 0.6 В при 0.4 В.

В качестве внутреннего стандарта использовали такое же количество стандартного раствора папаверина гидрохлорида в концентрации 5 мг/л и высоту суммарного сигнала измеряли как пробу с добавкой.

При внесении в базу программного обеспечения прибора исходных данных, таких как степень чистоты стандартного образца в %, навеска стандартного образца для приготовления раствора, масса суппозитория и средняя масса суппозитория, порядок разведения растворов, расчет содержания папаверина гидрохлорида в отдельно взятом суппозитории выполнялся автоматически.

Полученные результаты внесли в соответствующие исследуемым пробам ячейки таблицы 3 и выполнили расчет параметров линейной зависимости. Кроме того, полученные данные валидированы по тесту прецизионности (табл. 4) [22].

Таблица 3

Расчет и статистическая оценка параметров линейной зависимости между количеством папаверина в суппозиториях 20 мг, определенным спектрофотометрическим и вольтамперометрическим методами

№ п/п	Результаты вольтамперометрического определения, мг (X)	Результаты спектрофотометрического определения, мг (Y)	Расчет основных параметров линейной зависимости
1.	19.76	19.75	$\bar{x} = 20.12;$ $\bar{y} = 20.109;$ $f = 8;$ $b = 0.996;$ $a = 0.068;$ $t [(P; f) \text{ при } P = 95 \text{ \%}] = 2.23;$ $\Delta b = 0.116;$ $\Delta a = 2.33;$ $S_0^2 = 9.28 \cdot 10^{-3};$ $r = 0.989;$ $S_x (\text{при } n_j = 1, y_j = \bar{y}) = 1.099$ $\Delta x = 2.45;$ $\frac{\Delta x \cdot 100}{\bar{x}} = 12.18.$
2.	19.84	19.86	
3.	19.96	19.95	
4.	20.09	20.05	
5.	20.12	20.04	
6.	20.15	20.18	
7.	20.20	20.21	
8.	20.28	20.26	
9.	20.34	20.32	
10.	20.46	20.47	
$\Sigma$	201.20	201.09	

Таблица 4

Метрологические характеристики разработанной методики количественного определения папаверина в суппозиториях ( $f$ , число степеней свободы, – 19;  $P$ , доверительная вероятность, – 95 %;  $t (P; S)$ , критерий Стьюдента (табл.), – 2,09)

Истинное значение измеряемой величины, мг/л $\mu$	Среднее выборочное, $\bar{x}$	Дисперсия, $S^2$	Стандартное отклонение, $S$	Полуширина доверительного интервала, величина, $\Delta X$	Относительная погрешность отдельной варианты, $\epsilon$ , %	Относительная погрешность среднего результата, $\bar{\epsilon}$ , %	Коэффициент Стьюдента, полученный расчетным путём, $t_{\text{выч}}$
20	20.12	$4.79 \cdot 10^{-2}$	$2.19 \cdot 10^{-1}$	$4.95 \cdot 10^{-1}$	2.45	0.77	1.73

Из данных таблицы видно, что ошибка определения папаверина в лекарственном препарате «Суппозитории с папаверина гидрохлоридом 20 мг №10» не превышает 4%.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана методика вольтамперометрического количественного определения папаверина в модельных растворах и апробирована лекарственным препаратом. Экспериментально определены оптимальные условия электролиза: потенциал и время; состав и pH фонового электролита; границы и скорость развёртки потенциала. Разработанная методика валидирована по параметрам линейности и прецизионности.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liu J.K., Couldwell W.T. // *Neurocritical Care*. 2005. Vol. 2, № 2, pp. 124-132.
2. Dong H.H., Guang Y.B., Tae K.Y., Byung S.S., Chul J.K., Yong G.K. // *Neurological Research*. 2007. Vol. 29, №6, pp. 544-550.
3. Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник. Москва, ГЭОТР-Медиа, 2003, 724 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Москва, РИА «Новаяволна», 2007, 1206 с.
5. Регистр лекарственных средств России. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/> (дата обращения: 10.12.2020).
6. Hodges J., Ray F. // *Chemistry in Australia*. 2012. №10, pp. 397-412.
7. Выдра Ф., Штулик К., Юлакова Э. Инверсионная вольтамперометрия. Москва, Мир, 1980, 278 с.
8. Yan J., Zhao M., Li Y., Chang W. // *Progress in Chemistry*. 2005. Vol. 17, № 5, pp. 897-904.
9. Государственная фармакопея Российской Федерации. МЗ РФ. XIV изд., Т.3, Москва, 2018, 1814 с.
10. Ахмедова М.С., Мирзаева Х.А., Рамазанов А.Ш. Патент РФ, № 2237237, 2004.
11. Кулешова М.И., Сивицкая О.К., Царева В.А. Авторское свидетельство СССР № 237447, 1969.
12. Сизова Н.М., Чурина Т.П., Холап А.Х. Авторское свидетельство СССР № 981876, 1982.
13. Gindy A. // *Farmaco*. 2005. Vol. 60, № 9, pp. 745-753.
14. Abdel-Ghani N.T., Shoukry A.F., Issa Y.M., Wahdan O.A. // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2002. Vol. 28, № 2, pp. 373-378.
15. El-Nashar R.M., Rizk M.S., Abdel-Ghani N.T., Hamed S.M. // *Pharmaceutical chemistry journal*. 2007. Vol. 41, №8, pp. 49-56.
16. Kharitonov S.V. // *Analytical Letters*. 2006. Vol. 39, № 2, pp. 259-273.
17. Никитина Т.Г., Апраксин В.Ф., Михайлова Н.В. «Инновации в здоровье нации», сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Санкт-Петербург, 2018, с. 251-253.
18. Peng Z., Song W., Han F., Chen H., Zhu M., Chen Y. // *International Journal of Mass Spectrometry*. 2007. Vol. 266, № 1-3, pp. 114-121.
19. Badea I.A., Vladescu L., David I.G., David V., Litescu S.C. // *Analytical Letters*. 2010. Vol. 43, № 7, pp. 1217-1229.
20. Зиятдинова Г.К., Самигуллин А.И., Будников Г.К. // *Журнал аналитической химии*. 2007. Т. 62. № 8. С. 858-861.
21. Будников Г.К., Каргина О.Ю., Хакимова Е.Е. Авторское свидетельство СССР, № 1190248, 1985.
22. Государственная фармакопея Российской Федерации. МЗ РФ. XIV изд., Т.1, Москва, 2018, 1814 с.
23. Проект фармакопейной статьи «Папаверина гидрохлорид, суппозитории ректальные». Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-farmakopee> (дата обращения: 22.04.20).

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

\*Жеребцова Е. Ю., ст. преподаватель кафедры фармацевтической химии фармацевтического факультета

E-mail: [iphruy@mail.ru](mailto:iphruy@mail.ru)

Терентьева С. В., д.фарм.н, профессор кафедры фармацевтической химии

E-mail: [terentyeva\\_sv@mail.ru](mailto:terentyeva_sv@mail.ru);

Novosibirsk state medical university

\*Zhrebtsova E. Y. senior teacher of department of pharmaceutical chemistry

E-mail: [iphruy@mail.ru](mailto:iphruy@mail.ru)

Terentyeva S. V., PhD., DSci., Full Professor, department of pharmaceutical chemistry

E-mail: [terentyeva\\_sv@mail.ru](mailto:terentyeva_sv@mail.ru);

Жеребцова Е. Ю., Терентьева С. В., Ивановская Е. А., Шинко Т. Г.

Ивановская Е. А., д.фарм.н., профессор, зав.  
кафедрой фармацевтической химии  
E-mail: el-ivanovskaja@yandex.ru

Ivanovskaya Y. A., PhD., DSci., Full Professor,  
head of the department of pharmaceutical chemistry  
E-mail: el-ivanovskaja@yandex.ru

Шинко Т. Г., аспирант кафедры фармацевти-  
ческой химии  
E-mail: shinko.tatiana@yandex.ru

Shinko T. G., post-graduate student of  
pharmaceutical chemistry department  
E-mail: shinko.tatiana@yandex.ru

## DEVELOPMENT OF A VOLTAMPEROMETRIC METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF PAPAVERIN

E. Yu. Zherebtsova, S. V. Terent'eva, E. A. Ivanovskaya, T. G. Shinko

*FSBEI HE "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia*

**Abstract.** The most perspective method for the purpose of improving identification of pharmacokinetic parameters of papaverine is the voltammetric method.

This work aims at developing a voltammetric method of quantitative determination of papaverine in model solutions and testing this method on drug products.

As an object of the research for the selection of optimal conditions of electrolysis, the substance of papaverine hydrochloride (6,7-Dimethoxy(3,4-dimethoxybenzyl) isoquinoline hydrochloride, M.m.= 375.86 with 99.9% active ingredient content), Sigmaaldrich.com, № P3510 was used.

Experimental data were obtained on the semi-automatic analyzer TA-4 (LLC Scientific Production Enterprise "Technoanalit", Tomsk). The working electrode was the glass-carbon electrode. The reference electrode was silver-silver chloride electrode (Ag/AgCl). The source of information was the polarization curves. The absorption spectra and optical density values were obtained using a single-beam automated spectrophotometer SF-56 (Russia). Each of these provided values is an average of three measurements.

The optimal value of the potential of electrolysis and the optimal time of electrolysis were determined experimentally and represented 0.4 V and 25s respectively. The initial potential was 2.0 V and the final potential was (-0,2) V. Along with the listed parameters, the rational sweep rate, equal to 25 mV/s was determined experimentally. The minimum detectable concentration of papaverine was 1.182 mg/l. The limit of papaverine detection was 0.386 mg/l.

To verify the accuracy of all the selected conditions the "entered - found" method was used. The error of the method is not more than 4.3%, which corresponds to the error of the voltammetric method, and the Student's coefficient, obtained by calculation, does not exceed the tabular one.

The specificity of all the selected conditions was verified using the ten parallel definitions of suppositories with papaverine hydrochloride 20 mg № 10 ("Dalkhimpharm") with use of spectrophotometric and voltammetric methods were carried out. The error of papaverine determination in the drug product "Papaverine hydrochloride suppositories 20 mg №10" does not exceed 4%.

The method of voltammetric quantitative determination of papaverine in model solutions and drug products has been developed.

**Keywords:** papaverine, voltammetry, drug, validation, electrolysis

## REFERENCES

1. Liu J.K., Couldwell W.T., Neurocritical Care, 2005, Vol. 2, No 2, pp. 124-132.
2. Dong H.H., Guang Y.B., Tae K.Y., Byung S.S., Chul J.K., Yong G.K., Neurological Research, 2007, Vol. 29, No 6, pp. 544-550.
3. Harkevich D.A. Farmakologija. Uchebnik. Moscow, GEOTR, Media, 2003, 724 p.
4. Mashkovskij M.D. Lekarstvennye sredstva, Moscow, RIA «Novaja volna», 2007, 1206 p.
5. Registr lekarstvennyh sredstv Rossii. Availabl at: <https://www.rlsnet.ru> (accessed 13 December 2019).
6. Hodges J., Ray F., Chemistry in Australia, 2012, No.10, pp. 397-412.
7. Vydra F., Shtulik K., Julakova Je. Inversionnaja vol'tamperometrija. Moscow, Mir, 1980, 278 p.



8. Yan J., Zhao M., Li Y., Chang W., Progress in Chemistry, 2005, Vol. 17, No 5, pp. 897-904.
9. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. MZ RF. XIV izd., Vol.3, Moscow, 2018, 1814 p.
10. Ahmedova M.S., Mirzaeva H.A., Ramazanov A.Sh. Patent RF, no. 2237237, 2004.
11. Kuleshova M.I., Sivickaja O.K., Careva V.A. Avtorskoe svidetel'stvo SU, no. 237447, 1969.
12. Sizova N.M., Churina T.P., Holap A.H. Avtorskoe svidetel'stvo SU, no. 981876, 1982.
13. Gindy A., Farmaco, 2005, Vol. 60, No. 9, pp. 745-753.
14. Abdel-Ghani N.T., Shoukry A.F., Issa Y.M., Wahdan O.A., Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2002, Vol. 28, No. 2, pp. 373-378.
15. El-Nashar R.M., Rizk M.S., Abdel-Ghani N.T., Hamed S.M., Pharmaceutical chemistry journal, 2007, Vol. 41, No. 8, pp. 49-56.
16. Kharitonov S.V., Analytical Letters, 2006, Vol. 39, No. 2, pp. 259-273.
17. Nikitina T.G., Apraksin V.F., Mihajlova N.V. "Innovations in the health of the nation", collection of materials of the VI All-Russian scientific and practical conference with international participation, St. Petersburg, 2018, pp. 251-253.
18. Peng Z., Song W., Han F., Chen H., Zhu M., Chen Y., International Journal of Mass Spectrometry, 2007, Vol. 266, No. 1-3, pp. 114-121.
19. Badea I.A., Vladescu L., David I.G., David V., Litescu S.C., Analytical Letters, 2010, Vol. 43, No. 7, pp. 1217-1229.
20. Zijatdinova G.K., Samigullin A.I., Budnikov G.K., J. of Analytical Chemistry, 2007, Vol. 62, No. 8, pp. 858-861.
21. Budnikov G.K., Kargina O.Ju., Hakimova E.E. Avtorskoe svidetel'stvo SU, no. 1190248, 1985.
22. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. MZ RF. XIV izd., Vol.1, Moscow, 2018, 1814 p.
23. Proekt farmakopejnoj stat'i «Papaverina gidrohlid, suppozitorii rektal'nye». Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-farmakopee> (accessed 22 April 2020).