

Ю.М. Жук¹, С.О. Васюк¹, І.М. Кейтлін²

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ БІСОПРОЛОЛУ ЗА РЕАКЦІЮ З ТИМОЛОВИМ СИНІМ

¹Запорізький державний медичний університет,²Запорізька державна інспекція з контролю якості лікарських засобів**Ключові слова:** спектрофотометрія, бісопролол, тимоловий синій, кількісне визначення.**Ключевые слова:** спектрофотометрия, бисопролол, тимоловый синий, количественное определение.**Key words:** spectrophotometry, thymol blue, bisoprolol, quantitative determination.

Запропоновано новий метод кількісного визначення бісопрололу в таблетках, що базується на вимірюванні абсорбції забарвлених продуктів реакції з тимоловим синім при 420 нм. Відкривальний мінімум становить 2,19 мкг/мл, коефіцієнт кореляції – 0,9999. Метод характеризується високою чутливістю, точністю та простотою виконання.

Предложен новый метод количественного определения бисопролола в таблетках, который основан на измерении абсорбции окрашенных продуктов реакции с тимоловым синим при 420 нм. Открываемый минимум составляет 2,19 мкг/мл, коэффициент корреляции – 0,9999. Метод характеризуется высокой чувствительностью, точностью и простотой выполнения.

A new spectrophotometric method for the quantitative determination of bisoprolol in pharmaceutical preparations is proposed. This method is based on the reaction with thymol blue and the formation of coloured products that exhibit absorption maxima at 420 nm. The detection limits were found to be 2,19 mcg/ml, the correlation coefficients – 0,9999. The proposed method is highly sensitive, precise and simple for routine quality control.

Бісопролол – високоселективний β_1 -адреноблокатор. Сучасні дані свідчать, що β -адреноблокатори є одними з найефективніших препаратів, що дозволяють покращити прогноз життя хворих, які страждають на серцево-судинні захворювання і мають високий ризик ускладнень. У зв'язку з цим, дуже важливо приділяти увагу методам аналізу цих лікарських засобів.

У спеціалізованій літературі описано метод ВЕРХ [2,6,8] для кількісного визначення бісопрололу, але він потребує дорогого обладнання, що є не у всіх лабораторіях з контролю якості ліків. ДФУ рекомендує для визначення бісопрололу в таблетках застосовувати метод абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області або метод рідинної хроматографії з УФ-детектором [1]. Також опубліковано відомості про вольтамперометричне визначення бісопрололу [5], ТШХ, ГРХ [8,9], РХ [3,4,7], потенціометричний метод [10]. Однак, незважаючи на деякі позитивні характеристики існуючих методів, доцільною є розробка нових, чутливіших і простіших у виконанні.

МЕТА РОБОТИ

Розробка методики спектрофотометричного визначення бісопрололу на основі реакції з тимоловим синім.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження були таблетки «Бісопролол-ратіофарм» 10 мг (Merckle (Німеччина), серія L11797), таблетки «Бісопролол-ратіофарм» 5 мг (Merckle (Німеччина), серія L19033), таблетки «Бісопролол-Лугал» 5 мг (ОАО «Луганський хіміко-фармацевтичний завод», серія 341211), таблетки «Бісопролол-Лугал» 10 мг (ОАО «Луганський хіміко-фармацевтичний завод», серія 691211)

Використані реактиви і розчинники: РСЗ бісопрололу фумарату (Unichem, серія FP/90855), тимоловий синій (кваліфікації чда), хлороформ (кваліфікації чда).

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

Загальна методика кількісного визначення бісопрололу фумарату

Аліквотну частину (0,25–0,375 мг) вміщують у мірну колбу місткістю 10,0 мл, додають 1,0 мл 0,1% розчину ТС у хлороформі і доводять хлороформом до позначки. Оптичну густину вимірюють на фоні компенсаційного розчину, що не містить досліджуваної речовини при довжині хвилі 420 нм. Як розчин порівняння застосовують 0,03% розчин РСЗ.

Визначення бісопрололу в таблетках

Точну наважку (0,0556–0,0823 г) «Бісопролол-ратіофарм» 10 мг, (0,1200–0,1657 г) «Бісопролол-ратіофарм» 5 мг, (0,0700–0,0923 г) «Бісопролол-Лугал» 5 мг, (0,0630–0,0932 г) «Бісопролол-Лугал» 10 мг вносять у мірну колбу місткістю 25,0 мл, перемішують (наважку «Бісопролол-ратіофарм» 5 мг перемішують протягом 20 хв за допомогою магнітної мішалки), доводять хлороформом до позначки, фільтрують. Перші порції фільтрату відкидають, а з наступних беруть 2,0 мл розчину, переносять у мірну колбу на 10,0 мл та аналізують за загальною методикою. Паралельно проводять реакцію з 1,0 мл 0,03% РСЗ. Розрахунок вмісту діючої речовини проводять за типовою формулою.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Експериментально встановлено, що ТС реагує з бісопрололу фумаратом при кімнатній температурі у середовищі хлороформу з утворенням забарвленого продукту з максимумом світлопоглинання при 420 нм (рис. 1).

Лінійну залежність оптичної густини від концентрації досліджуваної речовини спостерігали у межах 2,50–3,75 мг/100 мл. Основні параметри лінійної залежності, а також зна-



Оптичні характеристики та основні параметри лінійної залежності реакції бісопрололу фумарату з ТС

	«Бісопролол- Лугал» 10 мг	«Бісопролол- Ратіофарм» 10 мг	«Бісопролол- Ратіофарм» 5 мг	«Бісопролол- Лугал» 5 мг
Молярний показник поглинання ϵ	7442			
Коефіцієнт Сендела W_s	0,04373			
Відкривальний мінімум C_{\min} (мкг/мл)	2,19			
Рівняння лінійної регресії	$Y = bX + a$			
Кутовий коефіцієнт $b \pm (S_b)$	0,2364 \pm (0,0022)	0,2021 \pm (0,0013)	0,1846 \pm (0,0016)	0,2205 \pm (0,0004)
Вільний член лінійної регресії $a \pm (S_a)$	0,0021 \pm (0,0069)	-0,0030 \pm (0,0042)	-0,0004 \pm (0,0051)	-0,0020 \pm (0,0012)
Залишкове стандартне відхилення S_{x_0}	0,0088	0,0063	0,0087	0,0018
Коефіцієнт кореляції r	0,9999	0,9999	0,9999	1,0000

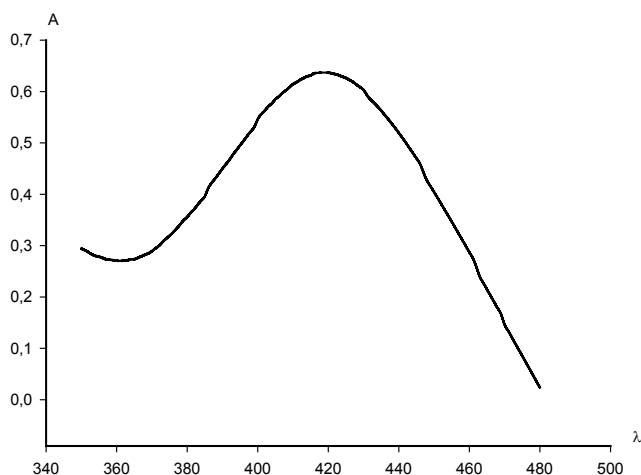


Рис. 1. Спектр поглинання продукту реакції бісопрололу з ТС. Чення молярного показника поглинання, коефіцієнта Сендела та відкривального мінімуму наведено в таблиці 1.

Прецизійність методики визначали на рівні збіжності згідно вимог ДФУ. З даних, наведених у таблиці 2, видно, що значення довірчого інтервалу менше максимально допустимої невизначеності методики $\Delta_{As}\%$, тому методика можна вважати точною на рівні збіжності.

Таблиця 2

Визначення збіжності результатів кількісного визначення бісопрололу фумарату в таблетках

Лікарська форма	\bar{X} (n=9)	S	RSD%	Δ_x	$\Delta_{As}\%$
«Бісопролол-Лугал» 10 мг	0,00947	$8,82 \cdot 10^{-5}$	0,931	$1,64 \cdot 10^{-4}$	3,20
«Бісопролол-Ратіофарм» 10 мг	0,00942	$9,55 \cdot 10^{-5}$	1,01	$1,78 \cdot 10^{-4}$	3,20
«Бісопролол-Ратіофарм» 5 мг	0,00478	$9,09 \cdot 10^{-5}$	1,90	$1,69 \cdot 10^{-4}$	3,20
«Бісопролол-Лугал» 5 мг	0,00487	$8,43 \cdot 10^{-5}$	1,73	$1,57 \cdot 10^{-4}$	3,20

Відповідно ДФУ правильність результатів встановлено методом додавання для кожної з лікарських форм. Отримані дані наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Визначення правильності результатів кількісного визначення бісопрололу фумарату в таблетках

Лікарська форма	\bar{Z} (n=9)	RSD%	Δ_z	$\bar{Z} - 100$	$0,32 \cdot \Delta_{As}$
«Бісопролол-Лугал» 10 мг	99,73	0,372	0,690	0,27	1,02
«Бісопролол-Ратіофарм» 10 мг	100,05	0,343	0,637	0,05	1,02
«Бісопролол-Ратіофарм» 5 мг	100,25	0,577	1,08	0,25	1,02
«Бісопролол-Лугал» 5 мг	99,53	0,345	0,638	0,47	1,02

Отже, методика є правильною, тому що критерій практичної незначущості не перевищує максимально припустимую невизначеність аналізу.

ВИСНОВКИ

Запропонована методика характеризується високою чутливістю, простотою виконання і може бути застосована в лабораторіях Державної інспекції за контролем якості ліків і ВТК хіміко-фармацевтичних заводів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доповнення 2. – 575 с.
2. Saleem Shaikh. A simple and rapid high-performance liquid chromatographic method for the determination of bisoprolol fumarate and hydrochlorothiazide in a tablet dosage form / Saleem Shaikh, O.A. Thusleem, M.S. Muneera, Javeed Akmal, Anand V. Kondaguli, K. Ruckmani // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2008. – Vol. 48, №3. – P. 1055–1057.
3. Modamio P. Development and validation of liquid chromatography methods for the quantitation of propranolol, metoprolol, atenolol and bisoprolol: Application in solution stability studies / P. Modamio, C.F. Lastra, O. Montejo, E.L. Marifio // International Journal of Pharmaceutics. – 2006. – Vol. 130, №1. – P. 137–140.
4. Caudron E. Simultaneous determination of the acid/base antihypertensive drugs celiprolol, bisoprolol and irbesartan in human plasma by liquid chromatography / E. Caudron, S. Laurent, E.M. Billaud, P. Prognon // Journal of Chromatography. – 2004. – Vol. 801, №2. – P. 339–345.
5. Rajendra N. Goyal. Voltammetric determination of bisoprolol fumarate



- in pharmaceutical formulations and urine using single-wall carbon nanotubes modified glassy carbon electrode / *Rajendra N. Goyal, Anuradha Tyagi, Neeta Bachheti, Sunita Bishnoi* // Original Research Article *Electrochimica Acta*. – 2008. – Vol. 53, №6. – P. 2802–2808.
6. *Sneha J. Joshi*. RP-HPLC method for simultaneous estimation of bisoprolol fumarate and hydrochlorothiazide in tablet formulation / *Sneha J. Joshi, Pradnya A. Karbhari, Suvarna I. Bhoir, K.S. Bindu, Chhanda Das* // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2010. – Vol. 52, №3. – P. 362–371.
 7. *Parrilla Vázquez P.* Determination of five beta-blockers in wastewaters by coupled-column liquid chromatography and fluorescence detection / *P. Parrilla Vázquez, M. Martínez Galera, A. Serrano Guirado, M.M. Parrilla Vázquez* // *Analytica Chimica Acta*. – 2010. – Vol. 666, №1–2. – P. 38–44.
 8. *Русинович В.Б.* Изолирование и идентификация бисопролола при судебно-химических исследованиях / *В.Б. Русинович, В.Л. Кнауф, Б.С. Жаркое* // Publication in electronic media: 11.12.2011 under <http://journal.forens-lit.ru/node/569> Publication in print media: Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики. – 2009. – Вып. 15.
 9. Химико-токсикологическое исследование β -адреноблокаторов / *Н.О. Кокорина* // Publication in electronic media: 08.08.2010 under <http://journal.forens-lit.ru/node/187> Publication in print media: Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики. – 2009. – Вып. 15.
 10. *Saad S.M. Hassan*. Polymeric matrix membrane sensors for sensitive potentiometric determination of some β -blockers in pharmaceutical preparations / *Saad S.M. Hassan, M.M. Abou-Sekkina, M.A. El-Ries, A.A. Wassel* // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2003. – Vol. 32, № 1. – P. 175–180.

Відомості про авторів:

Жук Ю.М., ст. лаборант каф. аналітичної хімії ЗДМУ.

Васюк С.О., д. фарм. н., професор каф. аналітичної хімії ЗДМУ.

Кейтлін І.М., к. фарм. н., зав. лабораторії Запорізької державної інспекції з контролю якості лікарських засобів.

Адреса для листування:

Жук Юлія Миколаївна, м. Запоріжжя, пр. 40-річчя Перемоги, 43/6.

Тел.: (0612) 34 21 81.

E-mail: lebed_yuliya@i.ua

Поступила в редакцію 26.03.2012 г.