



О. С. Бідненко¹, Л. І. Кучеренко^{1,2}, І. А. Мазур^{1,2}, Г. І. Ткаченко¹

Щодо стандартизації таблеткової маси L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату

¹Запорізький державний медичний університет,

²НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя

Ключові слова:

L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат, таблеткова маса, таблетки, спектрофотометрія.

На сьогодні, незважаючи на постійні зусилля з оптимізації лікування захворювань ЦНС і серцево-судинної системи, проблема залишається невирішеною. L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат – представник метаболітогotropних препаратів із вираженим впливом на ендотелій судин головного мозку та серця. Кардіопротективні властивості препарату спрямовані на підвищення виживання кардіоцитів у період гострої ішемії міокарда, поліпшення показників ЕКГ. Відомо, що препарати для лікування серцево-судинних захворювань у більшості випадків потрібно застосовувати протягом тривалого часу, а іноді й усього життя. Тому для нового лікарського засобу обрали раціональну лікарську форму – таблетки. Під час виробництва таблеток велику увагу приділяють постадійному контролю якості. Отже, метою нашого дослідження стало розроблення методів стандартизації L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату в таблетковій масі методом спектрофотометрії. У ході роботи дослідили 6 серій таблеткової маси L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату. Встановили, що всі серії за вмістом діючої речовини відповідають вимогам Державної Фармакопеї України. У результаті досліджень розробили чутливий, об'єктивний, надійний, відтворюваний метод спектрофотометричного визначення L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату в таблетковій масі.

О стандартизации таблеточной массы L-лизиний 3-метил-1,2,4-тиазолил-5-тиоацетата

А. С. Бидненко, Л. И. Кучеренко, И. А. Мазур, Г. И. Ткаченко

На сегодняшний день, несмотря на постоянные усилия по оптимизации лечения заболеваний ЦНС и сердечно-сосудистой системы, проблема остаётся нерешённой. L-лизин 3-метил-1,2,4-тиазолил-5-тиоацетат – представитель метаболитотропных препаратов с выраженным влиянием на эндотелий сосудов головного мозга и сердца. Кардиопротективные свойства препарата направлены на повышение выживаемости кардиомиоцитов в период острой ишемии миокарда, улучшение показателей ЭКГ. Известно, что препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в большинстве случаев нужно применять в течение длительного времени, а иногда и всей жизни. Поэтому для нового лекарственного средства избрана рациональная лекарственная форма – таблетки. При производстве таблеток большое внимание уделяется постадийному контролю качества. Целью исследования стала разработка методов стандартизации L-лизин 3-метил-1,2,4-тиазолил-5-тиоацетата в таблетированной массе методом спектрофотометрии. В ходе работы исследовано 6 серий таблеточной массы L-лизин 3-метил-1,2,4-тиазолил-5-тиоацетата. Установлено, что все серии по содержанию действующего вещества отвечают требованиям Государственной Фармакопеи Украины. В результате исследований разработали чувствительный, объективный, надёжный, воспроизводимый метод спектрофотометрического определения L-лизин 3-метил-1,2,4-тиазолил-5-тиоацетата в таблеточной массе.

Ключевые слова: L-лизиний 3-метил-1,2,4-тиазолил-5-тиоацетат, таблеточная масса, таблетки, спектрофотометрия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2016. – № 1 (20). – С. 35–38

About standardization of L-lysine 3-methyl-1,2,4-thiazolyl-5-thioacetate tablet mass

O. S. Bidnenko, L. I. Kucherenko, I. A. Mazur, G. I. Tkachenko

Aim. These days despite the constant efforts to optimize treatment of CNS and cardio - vascular system diseases the problem still remains unsolved. Taking into consideration the rising cost of medical care and accompanying social problems the development and launching of new approaches, methods and treatment regimens to increase clinical effectiveness of therapy are actual. L-lysine-3-methyl-1,2,4-thiazolyl-5-thioacetate is the representative of metabolite drugs with marked effect on the endothelium of the brain and heart blood vessels. Cardioprotective properties of the medication are aimed to ameliorate the persistence of cardiomyocytes during acute myocardial ischemia and to improve the ECG measurements. It is well known that medications for the cardiovascular disease treatment in most cases should be used during a long time period, and even lifelong. Therefore, rational drug dosage form – tablet – has been chosen for new drug. It is also known that great attention in the production of tablets is paid to stepwise quality control.

Methods and results. Therefore, the purpose of our study was the development of standardization methods of L-lysine-3-methyl-1,2,4-thiazolyl-5-thioacetate in the tablet mass by spectrophotometry. During the work 6 series of L-lysine-3-methyl-1,2,4-thiazolyl-5-thioacetate tablet mass were studied.

Conclusions. Thus, we established that all series meet the requirements of the State Pharmacopeia of Ukraine concerning the content of the active substance. Our research resulted in the development of a sensitive, objective, reliable and reproducible method of the spectrophotometric determination of L-lysine-3-methyl-1,2,4-thiazolyl-5-thioacetate in the tablet mass.

Key words: L-lysine-3-methyl-1,2,4-thiazolyl-5-thioacetate, Tablet Mass, Tablets, Spectrophotometry.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; № 1 (20): 35–38

На сьогодні, зважаючи на роль оксидативного стресу в механізмах пошкодження клітини при більшості захворювань людини, практично обов'язковим є включення антиоксидантів у комплекс медикаментозного лікування з метою потенціювання дії засобів базової терапії. Враховуючи низку серйозних побічних ефектів базових засобів, що спрямовані на порушення тонких ланок метаболізму органів і тканин, призначення до комплексної терапії антиоксидантів може підвищити безпеку пропонованого медикаментозного лікування [3,5,6,8]. У цьому зв'язку одним із перспективних підходів до створення лікарських засобів, що розробляються на НВО «Фарматрон», є зв'язування діючих речовин у молекулярний комплекс із сумісними за фізико-хімічними та фармакологічними характеристиками антиоксидантами або метаболітами й створення препарату на основі фіксованої комбінації, що забезпечує захист базового препарату від швидкого метаболізму в організмі та покращує його транспорт через біологічні мембрани [10].

В основі патологічних процесів, що розвиваються в міокарді при ішемії, лежать метаболічні порушення. Лікарські засоби, котрі здатні переривати або зменшувати каскад несприятливих метаболічних реакцій, що викликані ішемією та об'єднані назвою «метаболітопротектори», чинять захисну дію на міокард і мають безсумнівні перспективи у клінічній практиці. Здійснений співробітниками НПО «Фарматрон» (президент – професор І. А. Мазур) цілеспрямований пошук засобів кардіопротекції в ряду похідних 1,2,4-триазоліл-5-тіокарбонових кислот завершився створенням потенційного препарату L-лізінній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату (умовна назва ангіолін) [1,4]. Відомо, що препарати для лікування серцево-судинних захворювань у більшості випадків потрібно застосовувати протягом тривалого часу, а іноді й усього життя. Тому для нового лікарського засобу обрали раціональну лікарську форму – таблетки.

Мета роботи

Розроблення методів стандартизації, зокрема кількісного вмісту, L-лізінній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату в таблетковій масі фізико-хімічними методами.

Матеріали і методи дослідження

У ході технологічних досліджень у лабораторних умовах розробили лікарський засіб (таблетки середньої масою 0,32 г), що містить діючої речовини 0,2 г. Під час постадійного контролю виробництва таблеток найбільшу увагу приділяють контролю якості таблеткової маси [3]. Одними з найсучасніших методів фармацевтичного аналізу є інструментальні методи, зокрема спектральні. До переваг спектральних методів аналізу можна віднести об'єктивність, високу чутливість і точність вимірювань, селективність. Також спектральні методи характеризуються невеликою тривалістю здійснення аналізу та можливістю їх автоматизації та комп'ютеризації, що значно спрощує процес аналізу [1,2,4,5].

Зважаючи на фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості допоміжних речовин, котрі входять до складу таблеткової маси, припустили і надалі підтвердили, що допоміжні речовини не мають впливу на результати аналізу. Для цього в лабораторних умовах виготовили 6 серій таблеток L-лізінній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату із вмістом діючої речовини 0,2 г та допоміжних речовин 0,12 г у перерахунку на одну таблетку, котрі надалі були використанні для спектрофотометричного визначення.

Результати та їх обговорення

Під час попередніх досліджень нами розроблена методика спектрофотометричного визначення субстанції L-лізінній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату. Для цього підібрані оптимальні умови здійснення аналізу. Концентрацію випробуваного розчину підбирали з розрахунком, щоб оптична густина знаходилася в оптимальному діапазоні (0,2–1А). Паралельно (за тих самих умов) здійснювали вимірювання оптичної густини фармакопейного стандартного зразка (ФСЗ) L-лізінній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату, котрий отримали на ДП «Завод хімічних реактивів» (м. Харків) [1,2,7]. Результати досліджень показали, що спектр поглинання в УФ-області фармакопейного стандартного зразка L-лізінній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату має максимум поглинання, а саме: $\lambda_1=238$ нм. Для аналітичних досліджень доцільно використовувати довжину хвилі $\lambda=238$ нм. Спектр поглинання в УФ-області ФСЗ L-лізінній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату наведений на *рисунку 1* [8,9].

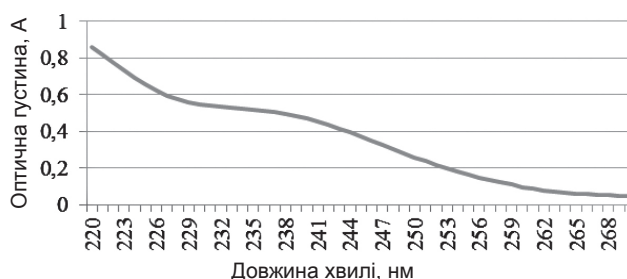


Рис. 1. УФ-спектр ФСЗ L-лізінній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату у воді.

Здійснили спектрофотометричне визначення L-лізінній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату та допоміжних речовин у таблетковій масі.

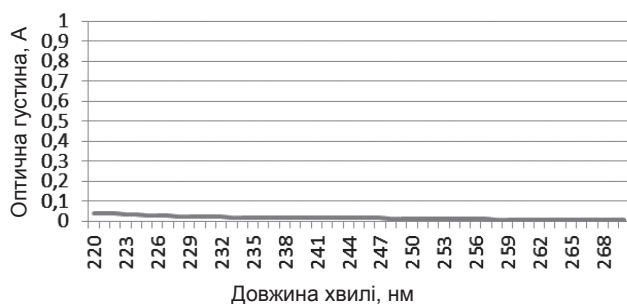


Рис. 2. УФ-спектр допоміжних речовин у воді.

Як видно зі спектра поглинання на *рисунку 2*, допоміжні речовини не впливають на результати аналізу.

Зі спектра поглинання на *рисунку 3* видно, що спектр поглинання таблеткової маси L-лізиний 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату та ФСЗ L-лізиний 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату збігаються. Це доводить, що допоміжні речовини у складі таблеткової маси не впливають на результати аналізу.

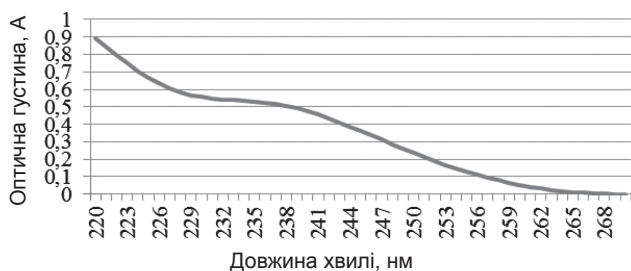


Рис. 3. УФ-спектр таблеткової маси L-лізиний 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату у воді.

Для кількісного визначення L-лізиний 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату у таблетковій масі вдосконалили методику спектрофотометричного визначення, котру розробили та використали для стандартизації субстанції L-лізиний 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату.

Визначення вмісту L-лізиний 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату у таблетковій масі методом спектрофотометрії.

Приготування розчинів таблеткової маси L-лізиний 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату. Майже 0,073 г (точна наважка) таблеткової маси L-лізиний 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату вносять у мірну колбу ємкістю на 250 мл, розчиняють у 10 мл води очищеної, доводять водою очищеною до мітки, ретельно перемішують і фільтрують через фільтр із діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм, перші 5–10 мл відкидаємо. Далі 10 мл розчину, що одержали, переносимо у колбу ємкістю на 25 мл і доводимо до мітки. Вимірюють оптичну густину розчину таблеткової маси L-лізиний 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату при довжині хвилі $\lambda=238$ нм.

Приготування стандартного розчину (розчин порівняння). 0,05 г (точна наважка) робочого стандартного зразка (РСЗ) L-лізиний 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату (ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України) вносять у мірну колбу ємкістю на 250 мл, розчиняють у 10 мл води очищеної, доводять до мітки тим же розчинником, ретельно перемішують. Далі 10 мл розчину, що одержали, переносимо у колбу ємкістю на 25 мл і доводимо до мітки. Вимірюють оптичну густину РСЗ при довжині хвилі $\lambda=238$ нм. Як стандартний зразок використали ФСЗ 2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату (ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України) [2,7].

Розчини застосовують одразу після приготування.

Умови спектрофотометричного визначення.

Вимірювання оптичної густини розчинів здійснили на сканувальному спектрофотометрі Optizen POP стосовно розчинника води, товщина кювети – 1 см, довжина хвилі – $\lambda=238$ нм. Вміст L-лізиний 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату в таблетковій масі у перерахунку на одну таблетку розраховують за формулою:

$$X = \frac{A_x \cdot m_0 \cdot m \cdot 250 \cdot 25 \cdot 10 \cdot P}{A_0 \cdot m_x \cdot 10 \cdot 250 \cdot 25 \cdot 100} = \frac{A_x \cdot m_0 \cdot m \cdot P}{A_0 \cdot m_x \cdot 100}$$

де A_x – оптична густина розчину таблеткової маси;
 m_0 – наважка стандартного зразка L-лізиний 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату, г;
 m – маса однієї таблетки, г;
 P – відсотковий вміст L-лізиний 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату у ФСЗ;
 A_0 – оптична густина РСЗ;
 m_x – наважка таблеткової маси, г

Результати аналізу шести серій таблеткової маси методом спектрофотометрії наведені в *таблиці 1*.

Таблиця 1

Результати аналізу зразків таблеткової маси L-лізиний 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату методом спектрофотометрії

N п/п	Наважка таблеткової маси, г	Оптична густина, нм, А	Грамівий вміст у таблетці, г	Статистика
1	0,0852	0,527	0,1991	$\bar{x}=0,2014$ $S^2=1,25 \cdot 10^{-5}$ $S=0,003541$ $\Delta x=0,003542$
2	0,0853	0,522	0,1970	
3	0,0837	0,531	0,2039	
4	0,0841	0,527	0,2017	
5	0,0803	0,516	0,2068	
6	0,0815	0,506	0,1998	
Розчин порівняння	РСЗ Ангіоліну 0,0500	0,497		

Згідно з результатами (*табл. 1*), можна зробити висновок, що розроблена нами методика визначення кількісного вмісту L-лізиний 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату в таблетковій масі методом спектрофотометрії є зручною, простою у виконанні та доволі точною. Дослідження надалі також здійснені на всіх серіях виготовленої таблеткової маси. За результатами спектрофотометричного дослідження таблетованої маси вміст діючої речовини становив у межах від 0,195 до 0,207 у перерахунку на 1 таблетку, що відповідає всім вимогам Державної Фармакопеї України та міжнародним стандартам.

Висновки

У ході досліджень розробили методику стандартизації кількісного вмісту L-лізиний 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату в таблетковій масі методом спектрофотометрії, котра є чутливою, об'єктивною, надійною та відтворюваною.

Перспективи подальших досліджень. У наступних дослідженнях планується застосувати розроблену нами методику спектрофотометричного визначення L-лізиний 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату в таблетковій масі для стандартизації таблеток ангіоліну.

Список літератури

1. 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.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х., 2008. – Додаток 2. – 2008. – 620 с.
3. Комpendиум. Лекарственные препараты 2012 / под ред. проф. В.Н. Коваленко. – К. : Морнон, 2012. – 2320 с.
4. Кучеренко Л.І. Щодо постадійного контролю виробництва таблеток / Л.І. Кучеренко, О.В. Хромильова, З.Б. Моряк та ін. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – №2. – С. 31–34.
5. Мазур І.А. Метаболитотропные препараты / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев. – Запорожье, 2007. – 304 с.
6. Подходы к разработке и созданию метаболитотропных препаратов – производных 1,2,4-триазола / И.А. Мазур, И.Ф. Беленичев, Л.И. Кучеренко и др. / Материалы докладов XII научно-практического семинара «Научные основы создания лекарственных средств» (28–30 травня 2012 р.). – Гурzuf.
7. European Pharmacopoeia. – 6th-ed. Council of Europe. – Strasbourg, 2007. – 3857.
8. Go A.S. Heart disease and stroke statistics 2013 update: a report from the merican Heart Association / Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. // Circulation. – 2013. – Vol. 127. – P. e6–e245.
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.
1. 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]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 13(1), 58–69. [in Ukrainian].
2. (2008) *Derzhavna farmakopeia Ukrainy [State Ukrainian Pharmacopoeia]*, (Ad. 2). Kharkiv. [in Ukrainian].
3. Kovalenko, V. N. (2012) (Ed.). *Kompendium. Lekarstvennyye preparaty 2012 [Compendium. Medicinal Preparations. 2012]*. Kyiv: Morion. [in Ukrainian].
4. Kucherenko, L. I., Khromylova, O. V., Moriak, Z. B., Tkachenko, G. I., & Vaschenko, O. V. (2014) Shchodo postadiinoho kontroliu vyrobnytstva tabletok [Stage control of tablets manufacturing]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 2, 31–34. [in Ukrainian].
5. Mazur, I. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., & Voloshin, N. A. (2007) *Metabolitotropnye preparaty [Metabolitotropnye drugs]*. Zaporozhye. [in Ukrainian].
6. Mazur, I. A., Belenichev, I. F., Kucherenko, L. I., Georgievskij, G. V., Chekman, I. S., Buchtiyarova, T. A., & Avramenko, N. A. (2012) *Podhody k razrabotke i sozdaniyu metabolitotropnykh preparatov – proizvodnykh 1,2,4-triazola [Approaches to the development and creation of metаболитотропных drugs - derivatives of 1,2,4-triazole]*. *Nauchnye osnovy sozdaniya lekarstvennykh sredstv*. Proceedings of the 12th scientific and practical seminar. Gurzuf. [in Ukrainian].
7. (2007) *European Pharmacopoeia. Council of Europe. Strasbourg*.
8. Go A.S. Heart disease and stroke statistics 2013 update: a report from the merican Heart Association / Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. // Circulation. – 2013. – Vol. 127. – P. e6–e245.
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.

References

Відомості про авторів

Бідненко О. С., асистент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Кучеренко Л. І., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет.

E-mail: farm_chem@bigmir.net.

Мазур І. А., д. фарм. н., професор каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Ткаченко Г. І., к. фарм. н., старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Бидненко А. С., ассистент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Кучеренко Л. И., д. фарм. н., профессор, зав. каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

E-mail: farm_chem@bigmir.net.

Мазур И. А., д. фарм. н., профессор каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Ткаченко Г. И., к. фарм. н., старший преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Bidnenko O. S., Assistant, Department of Pharmaceutical Chemistry of Zaporizhzhia State Medical University.

Kucherenko L. I., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University,

E-mail: farm_chem@bigmir.net.

Mazur I. A., MD, PhD, DSci, Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Tkachenko G. I., MD, PhD, Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 05.02.2016 р.