

### СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СОТАЛОЛУ В ТАБЛЕТКАХ

**Ключові слова:** спектрофотометричний аналіз, кількісне визначення, соталолу гідрохлорид, бромкрезоловий пурпурний

Соталол – 4'-[1-окси-2-(ізопропіламіно)етил]метансульфонанілід є неселективним блокатором  $\beta_1$ - та  $\beta_2$ -адренорецепторів, водночас за електрофізіологічними властивостями його відносять до антиаритмічних засобів [1]. Цю групу лікарських препаратів широко використовують для лікування хворих із серцево-судинними захворюваннями. У зв'язку з цим, розроблення та валідація методик контролю якості цих лікарських засобів є актуальною.

Британська фармакопея рекомендує для визначення соталолу гідрохлориду в субстанції використовувати неводне титрування з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування, а для визначення соталолу гідрохлориду в таблетках – спектрофотометрію в УФ-області спектра [2]. Фармакопея США рекомендує для кількісного визначення соталолу в субстанції та таблетках метод ВЕРХ з УФ-детекцією за 238 нм [3]. У літературі трапляються дані про вольтамперометричне визначення соталолу гідрохлориду у складі лікарських форм [4]. Також є дані про кількісне визначення  $\beta$ -блокаторів методом ВЕРХ та спектрофотометрії [5]. Але, незважаючи на переваги зазначених методів, деякі з них виявляються недостатньо чутливими, селективними або ж потребують високоякісного обладнання.

Тому метою нашої роботи було розроблення високочутливої, простої у виконанні, економічної та валідованої спектрофотометричної методики кількісного визначення соталолу гідрохлориду в лікарських формах на основі реакції з бромкрезоловим пурпурним (БКП). Для реалізації мети було поставлено такі завдання:

- ✓ визначити оптимальні умови фотометричної реакції соталолу гідрохлориду з БКП і розрахувати аналітичні показники чутливості реакції;
- ✓ встановити коефіцієнти стехіометричних співвідношень «соталолу гідрохлорид – БКП»;
- ✓ розробити методики кількісного визначення соталолу гідрохлориду у складі лікарських форм;
- ✓ виконати валідацію розроблених методик.

#### Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були таблетки Соритмік 80 мг (серія 10315) та Соритмік 160 мг (серія 90715), ПАТ «Київський вітамінний завод», Україна.

У роботі використовували такі реагенти і розчинники: стандартний зразок соталолу гідрохлориду (серія 421112), БКП (Шосткінський завод хімреактивів, партія 47), ацетон (Lab-Scan, Posh Ірландія, партія 4164/11).

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200 (Німеччина), ваги електронні АВТ-120-5DM, ультразвукова баня ELMASONICE60 Н.

#### Загальна методика визначення соталолу гідрохлориду

Аліквотну частину соталолу гідрохлориду (0,48–0,78мг) вміщують у мірну колбу на 10,00 мл, додають 2,00 мл 0,2%-го розчину БКП в ацетоні та доводять ацетоном

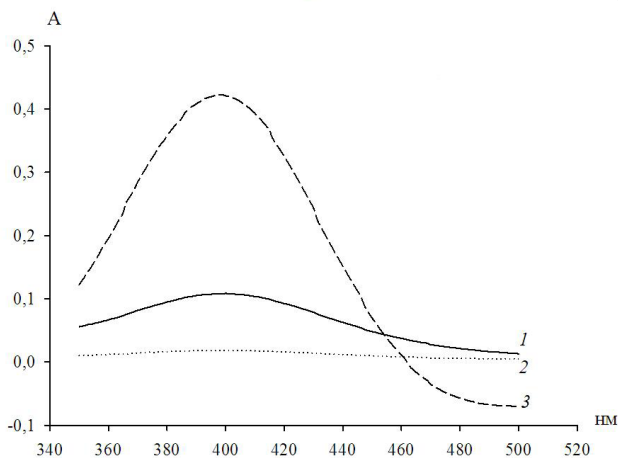
до позначки. Оптичну густину вимірюють на фоні компенсаційного розчину, який не містить досліджуваної речовини, за довжини хвилі 399 нм. Як розчин порівняння використовують 0,06%-й розчин стандартного зразка соталолу гідрохлориду в ацетоні, що містить 2% води.

#### *Визначення соталолу гідрохлориду в таблетках*

Точну наважку ретельно розтертої таблеткової маси (близько 0,1360 г Соритміку 80 мг та близько 0,1363 г Соритміку 160 мг) переносять у мірну колбу на 100,00 мл, доводять ацетоном до позначки, озвучують в ультразвуковій бані за кімнатної температури протягом 2 хв. Після цього розчин фільтрують («Синя стрічка»), відкидаючи перші порції фільтрату. Із наступних порцій фільтрату беруть 1,00 мл розчину, переносять у мірну колбу на 10,00 мл, додають 2,00 мл розчину БКП, доводять ацетоном до позначки та аналізують за загальною методикою. Паралельно здійснюють реакцію з 1,00 мл 0,06%-го розчину стандартного зразка соталолу гідрохлориду. Розрахунок кількісного вмісту діючої речовини виконують за загальноприйнятою формулою.

#### **Результати дослідження та обговорення**

Сульфоталеїнові барвники (бромкрезоловий пурпурний, бромкрезоловий зелений (БКЗ), бромтимоловий синій (БТС)) здатні утворювати забарвлені комплекси з переносом заряду з лікарськими речовинами різних фармакологічних груп, що містять у своїй структурі основний атом азоту [6–8]. У ході експерименту встановлено, що соталолу гідрохлорид вступає в реакцію з сульфоталеїновими барвниками й утворює забарвлені продукти. Підбір реагенту здійснювали шляхом порівняння спектрів поглинання продуктів реакції соталолу гідрохлориду з надлишком вищевказаних реагентів. Незважаючи на те, що БКЗ та БТС виявляли більшу активність відносно соталолу гідрохлориду, підпорядкування основному закону світлопоглинання в цьому разі не спостерігали. Отже, для проведення реакції було обрано БКП. Оптимальну кількість реагенту підбрано на основі максимального виходу продукту реакції, тобто за найбільшою величиною оптичної густини (рис. 1).



**Рис. 1. Спектри поглинання БКП (1), соталолу гідрохлориду (2) та продукту реакції соталолу гідрохлориду з БКП (3)**

Вибір розчинника для цієї реакції ґрунтувався на даних про розчинність соталолу гідрохлориду та сульфоталеїнових барвників, а також на експериментальних результатах. Дослідним шляхом встановлено, що ацетон, що містить 2% води, є оптимальним розчинником для перебігу реакції, тому що в метанолі та етанолі реакція не відбувається, а в хлороформі не розчиняється соталолу гідрохлорид. Реакція пере-

бігає швидко за кімнатної температури, тому температурний та часовий режими не потребували корекції у цьому разі.

Стехіометричні співвідношення реагуючих речовин визначено методами неперервних змін (метод ізомолярних серій) і насичення (метод молярних співвідношень) [9].

Аналіз кривих насичення (рис. 2) свідчить, що перегин кривих спостерігається за співвідношення компонентів БКП – соталолу гідрохлорид 1:1.

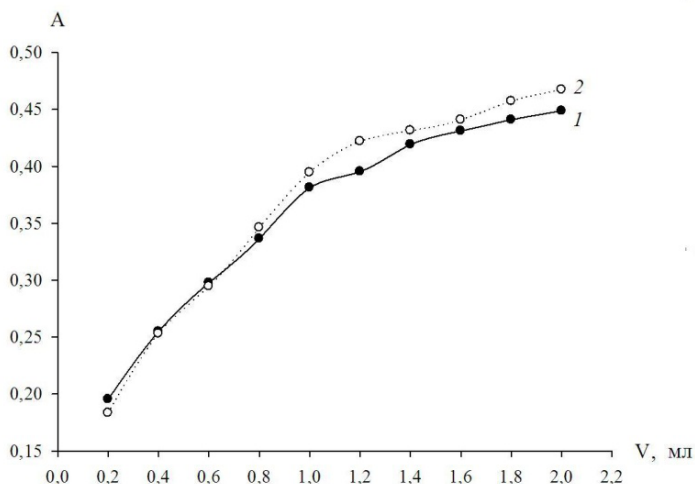


Рис. 2. Криві насичення:

1 – БКП за постійної концентрації соталолу гідрохлориду (1 мл 0,0035 М розчину);  
2 – соталолу гідрохлориду за постійної концентрації БКП (1 мл 0,0035 М розчину)

Результати, одержані методом ізомолярних серій, підтверджують зазначене співвідношення, бо саме тоді спостерігають максимальні значення величини оптичної густини продуктів реакції (рис. 3).

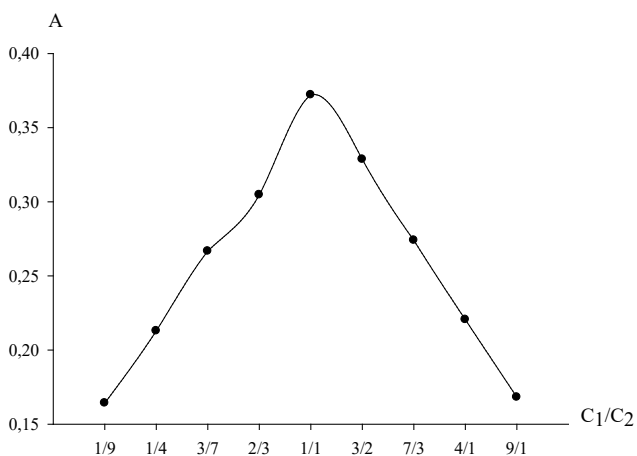


Рис. 3. Графік залежності величини оптичної густини від складу ізомолярного розчину :

C<sub>1</sub> – 0,0035 М розчин БКП, C<sub>2</sub> – 0,0035 М розчин соталолу гідрохлориду

*Визначення валідаційних характеристик.* Згідно з вимогами Державної фармакопеї України [10], методики кількісного визначення лікарських препаратів, які будуть включені до МКЯ, мають бути валідовані. Валідація методик кількісного аналізу лікарських препаратів є основною умовою забезпечення надійності результатів аналізу.

Тому для перевірки коректності запропонованої методики визначено основні валідаційні характеристики, а саме – лінійність, прецизійність, правильність та робастність.

*Лінійність і діапазон застосування методики.* Визначення лінійності виконували в межах концентрацій, в яких спостерігається підпорядкування основному закону світлопоглинання, а саме, 4,8–7,8 мг/100 мл. Шляхом розведення стандартного розчину соталолу гідрохлориду отримували розчини з відомою концентрацією і здійснювали визначення за загальною методикою. За результатами будували графік залежності абсорбції від концентрації досліджуваної речовини (рис. 4).

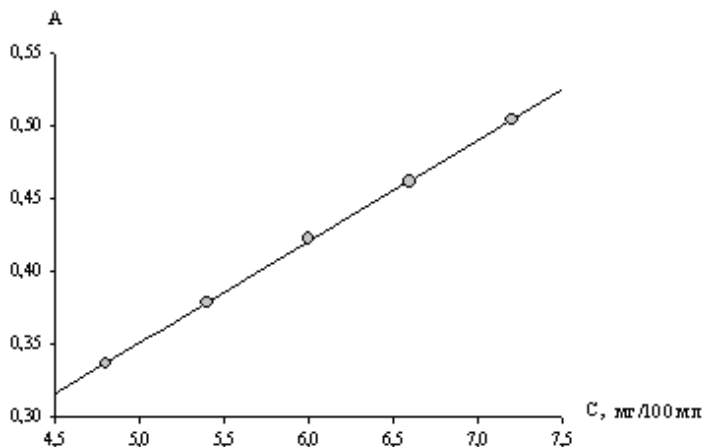


Рис. 4. Графік залежності оптичної густини від концентрації соталолу гідрохлориду

Як видно з даних, наведених у табл. 1, лінійність методики підтверджується у всьому вищезазначеному інтервалі концентрацій. Отже діапазон застосування методики становить 77–123% від номінального вмісту соталолу гідрохлориду в лікарському засобі.

Таблиця 1

**Оптичні характеристики та основні параметри лінійної залежності реакції соталолу гідрохлориду з БКП**

Оптичні характеристики	Параметри
Молярний показник поглинання, $\epsilon$	2624
Коефіцієнт Сендела, $W_s$	0,1174
Відкривальний мінімум, $C_{min}$ (мкг/мл)	5,88
Рівняння лінійної регресії	$Y = bX + a$
Кутовий коефіцієнт, $b \pm (S_b)$	$0,0698 \pm (0,0006)$
Вільний член лінійної регресії, $a \pm (S_a)$	$0,0018 \pm (0,0038)$
Залишкове стандартне відхилення, $S_{x,o}$	0,0172
Коефіцієнт кореляції, $r$	0,9999

*Прецизійність.* Прецизійність методики визначали для кожної лікарської форми на рівні збіжності. У кожному випадку робили дев'ять паралельних визначень (три наважки, три повтори), за результатами розраховували метрологічні характеристики

(табл. 2). У всіх випадках однобічний довірчий інтервал  $\Delta_x$  не перевищував максимально допустиму невизначеність аналізу, тому методика є точною на рівні збіжності.

Т а б л и ц я 2

**Визначення збіжності результатів кількісного визначення соталолу гідрохлориду в таблетках**

Лікарський засіб	$\bar{X}(n=9)$	$S$	$RSD\%$	$\Delta_x$
Соритмік 80 мг	$8,09 \cdot 10^{-2}$	$7,07 \cdot 10^{-5}$	$8,74 \cdot 10^{-2}$	$1,31 \cdot 10^{-4}$
Соритмік 160 мг	0,159	$9,72 \cdot 10^{-4}$	0,608	$1,81 \cdot 10^{-3}$

*Правильність.* Для встановлення правильності методики використано метод добавок, у ході якого до трьох рівних проб лікарської форми додавали різні кількості розчину порівняння соталолу гідрохлориду й аналізували тричі. Як свідчать дані табл. 3, отримані критерії практичної незначущості для кожної з лікарських форм не перевищують максимально допустиму невизначеність аналізу.

Т а б л и ц я 3

**Визначення правильності результатів кількісного визначення соталолу гідрохлориду в таблетках**

Лікарський засіб	$\bar{Z}(n=9)$	$RSD\%$	$\Delta_z$	$\bar{Z} - 100$
Соритмік 80 мг	99,36	0,123	0,227	0,64
Соритмік 160 мг	99,89	0,457	0,850	0,11

*Робасність.* Оцінювання робасності було здійснено на стадії розроблення методики шляхом визначення факторів, які впливають на величину оптичної густини, а саме кількості доданих реагентів та стабільності досліджуваних розчинів у часі.

Було встановлено, що досліджувані розчини стабільні впродовж не менш ніж 30 хв (рис. 5).

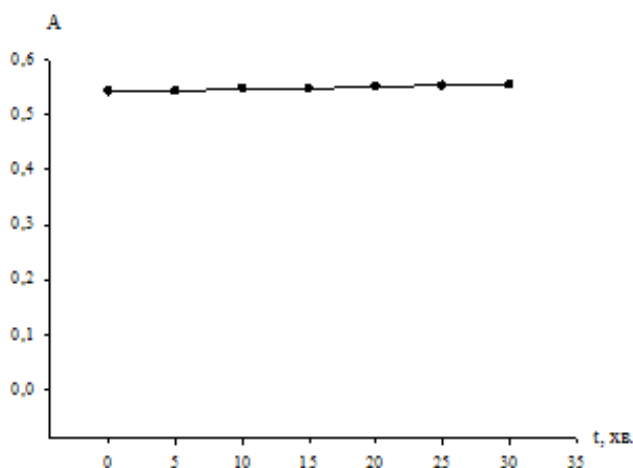


Рис. 5. Залежність оптичної густини продукту реакції соталолу гідрохлориду з БКП від часу

Було встановлено, що у разі додавання до досліджуваного розчину  $\pm 10\%$  БКП від оптимального оптична густина практично не змінюється.

## В и с н о в к и

1. Розроблено методику спектрофотометричного кількісного визначення соталолу гідрохлориду в таблетках вітчизняного виробника. У результаті роботи встановлено, що соталолу гідрохлорид взаємодіє з БКП за кімнатної температури у середовищі ацетону, що містить 2% води. Досліджувана реакція є високочутливою – молярний коефіцієнт світлопоглинання становить  $2,62 \cdot 10^3$ .

2. Доведено, що за такими валідаційними характеристиками як лінійність, прецизійність, правильність та робастність розроблена методика є коректною і може бути застосована у відділах технічного контролю хіміко-фармацевтичних підприємств.

### Список використаної літератури

1. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2014. – 1216 с.
2. British Pharmacopoeia. – Her Majesty's Stationery Office. – London, 2000.
3. United States Pharmacopoeia 26. – USP Convention Inc. – Rockville, 2003.
4. *Ali A. Ensafi, Ali R. Allafchian, B. Rezaei et al.* Characterization of carbon nanotubes decorated with NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles as a novel electrochemical sensor: Application for highly selective determination of sotalol using voltammetry // *Materials Science and Engineering*. – 2013. – V. 33, N 1. – P. 202–208.
5. *Abdel Hameed E. A., Abdel Salam R. A., Hadad G. M.* Chemometric-assisted spectrophotometric methods and high performance liquid chromatography for simultaneous determination of seven  $\beta$ -blockers in their pharmaceutical products: a comparative study // *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2015. – V. 141. – P. 278–286.
6. *Загородній С. Л., Васюк С. О.* Спектрофотометричне визначення димедролу в таблетках // *Акт. питання фармац. мед. науки та практики*. – 2013. – № 2 (12). – С. 98–101.
7. *Загородній С. Л., Васюк С. О., Монайкіна Ю. В.* Quantitative determination of ketotifen in drug dosage forms by spectrophotometric method // *ІАРВС*. – 2015. – N 4 (2). – P. 373–377.
8. *Загородній С. Л., Васюк С. О.* Спектрофотометричне визначення циклодолу в таблетках // *Фармац. часопис*. – 2014. – № 4 (32). – С. 58–63.
9. *Булатов М. И., Калинин И. П.* Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. 5-е изд. – Л.: Химия, 1986. – 432 с.
10. Державна фармакопея України. 1-е вид. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доп. 2. – 2008. – 620 с.

Надійшла до редакції 1 лютого 2016 року.

*Ю. Н. Жук, С. А. Васюк*

*Запорожский государственный медицинский университет*

### СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОТАЛОЛА В ТАБЛЕТКАХ

**Ключевые слова:** спектрофотометрия, количественный анализ, соталолу гидрохлорид, бромкрезоловый пурпурный

### А Н Н О Т А Ц И Я

Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения соталолу, основанная на измерении оптической плотности окрашенного продукта реакции между соталолу гидрохлоридом и бромкрезоловым пурпурным в среде ацетона при 399 нм. Были установлены оптимальные условия количественного определения соталолу гидрохлориду в составе лекарственных препаратов. Определены стехиометрические коэффициенты реагирующих веществ. Проведена валидация разработанных методик по таким валидационным характеристикам как линейность, точность, правильность и робастность.

Целью работы была разработка высокочувствительной, простой в исполнении, экономичной и валидной методики количественного определения соталолу гидрохлориду в лекарственных формах.

Использовали спектрофотометрический метод исследования в видимой области спектра.

Были рассчитаны оптические показатели и основные параметры линейной зависимости. Разработанные методики дают результат с точностью, достаточной для надежного определения исследуемого

вещества в лекарственных препаратах. Правильность была установлена методом добавок. Определены факторы, влияющие на величину оптической плотности – количество добавленного реагента и устойчивость во времени. Исследуемые растворы стабильны в течение 30 мин. Добавление к исследуемому раствору  $\pm 10\%$  раствора БКП не влияет на величину оптической плотности. Установлено, что реакция между сotalола гидрохлоридом и БКП протекает в среде ацетона при комнатной температуре. Молярный коэффициент светопоглощения составляет  $2,62 \cdot 10^3$ .

*Y. M. Zhuk, S. O. Vasyuk*

*Zaporizhzhia State Medical University*

#### SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF SOTALOL IN TABLETS

**Key words:** spectrophotometry, quantitative determination, sotalol, bromcresol purple

#### ABSTRACT

In this investigation a visible spectrophotometric method for the determination of sotalol based on the absorbance of colored product of the reaction between sotalol hydrochloride and bromcresol purple in acetone medium at 399 nm measurement was developed. The optimal conditions for the quantitative determination of sotalol hydrochloride in the content of pharmaceutical drugs were established. The stoichiometric relationship coefficients between sotalol hydrochloride and bromcresol purple were determined. The validation of the worked out procedure on such validated characteristics as linearity, precision, accuracy and robustness was carried out.

The aim. To develop a highly sensitive, easy to use, cost-effective and valid method for quantitative determination of sotalol hydrochloride in dosage forms.

The analysis method. Visible spectrophotometry.

The analytical parameters such as molar absorptivity, Beer's law limits and Sandell's sensitivity values were calculated. The developed methods give the result with repeatability sufficient for dependable determination the investigated substance in pharmaceutical formulations. Accuracy established by analyte addition technique. Determined factors that influence on the absorbance value: reagent quantity and timing stability. Sample solutions stable during 30 min. Addition to sample solution  $\pm 10\%$  bromcresol purple solution is not change the absorbance value. Established that reaction between sotalol hydrochloride and bromcresol purple proceeds in acetone medium at room temperature. Molar absorption coefficient is  $2,62 \cdot 10^3$ .

*Електронна адреса для листування з авторами: lebed\_yuliya@i.ua*