

УДК: 615.074:[615.214+615.31792]-033.2-047.58

Кучеренко Л.И.<sup>1,2</sup>, Нищенко А.Р.<sup>1</sup>, Портная Е.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

<sup>2</sup> НПО «Фарматрон», Запорожье, Украина

Kucherenko L.<sup>1,2</sup>, Nimenko A.<sup>1</sup>, Portnaya E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

<sup>2</sup> SPA "Farmatron", Zaporozhye, Ukraine

## Разработка методов контроля качества смеси карбамазепина и тиотриазолина

Development of quality control methods of a mixture consisting of carbamazepine thiotriazoline

### Резюме

Основными препаратами для лечения эпилепсии являются противосудорожные препараты. Одним из наиболее активных и хорошо зарекомендовавших себя на практике противозепитических средств является карбамазепин. Наряду с антиконвульсантной активностью он обладает такими психотропными свойствами, как антидепрессивные, тимолептические и нормотимические действия, поэтому его назначают при аффективных расстройствах. Болевые раздражения являются активными факторами стимуляции процессов пероксидации, поэтому использование препаратов со значительной антиоксидантной способностью может считаться вполне логичным и целесообразным для борьбы с болевыми состояниями, а значит, может быть перспективным при совместном применении с карбамазепином для лечения невропатической боли. Таким адекватным антиоксидантным препаратом является тиотриазолин. Создание и анализ нового комбинированного фиксированного лекарственного средства на основе карбамазепина и тиотриазолина целесообразно и является актуальной задачей.

**Целью** нашей работы является разработка методов стандартизации, в частности количественного определения содержания карбамазепина и тиотриазолина в модельной смеси методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

**Материалы и методы исследования.** В ходе исследования нами в лабораторных условиях было изготовлено 6 серий модельной смеси карбамазепина и тиотриазолина в соотношении 1,5:1 (содержание действующих веществ в таблетках «Карбатрил» составляет: карбамазепина 150 мг, тиотриазолина 100 мг).

**Результаты и их обсуждение.** Был проведен анализ 6 серий модельной смеси. На каждой серии модельной смеси проводили 6 опытов. По указанной методике мы проанализировали все приготовленные серии модельной смеси. В результате исследования определили содержание карбамазепина от 151,18 до 149,16, тиотриазолина от 101,72 до 99,90, что соответствует требованиям действующей нормативной документации.

**Ключевые слова:** карбамазепин, тиотриазолин, модельная смесь, количественное определение.

### Abstract

The main drugs for the treatment of epilepsy are anticonvulsant drugs. One of the most active and well-established antiepileptic drugs is carbamazepine. Along with anticonvulsant activity it has

psychotropic properties such as the antidepressant, mood stabilizing and timoleptic action. Therefore, it is prescribed for mood disorders. Painful irritations are active factors for the stimulation of peroxidation processes. Therefore, the use of drugs with a significant antioxidant capacity may be considered as a logical and appropriate in order to deal with painful conditions, and therefore may be a promising, combined with carbamazepine, for the treatment of neuropathic pain. Such adequate antioxidant drug is thiotriazoline. Creation and analysis of a new fixed combination medicinal product on the basis of carbamazepine and thiotriazoline is appropriate and urgent task.

**The aim** of our work is to develop methods of standardization, in particular the quantitative determination of carbamazepine and thiotriazoline in model mixture with the use of highly effective liquid chromatography.

**Materials and methods.** During the study, in the laboratory 6 series of model mixture of carbamazepine and thiotriazoline in the ratio of 1.5:1 (the content of active ingredients in the tablets "Karbatril" is: Carbamazepine 150 mg, Thiotriazoline 100 mg) have been made.

**Results and its discussion.** Analysis of the 6 series of model mixture was held. Each series of model mixture was carried out through 6 experiments. With the use of the proposed method, we analyzed all series of model mixture. The study determined the content of carbamazepine at the range between 151.18 and 149.16, of thiotriazoline – between 101.72 and 99.90, which complies with the requirements of the current regulatory documentation.

**Keywords:** carbamazepine, thiotriazoline, model mixture, quantification.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Как известно, первостепенной задачей противосудорожных средств является подавление постоянных эпилептических разрядов, дезорганизующих работу интеграционных систем мозга. Среди различных противосудорожных средств одним из наиболее активных и хорошо зарекомендовавших себя на практике является карбамазепин (Carbamazepine) [1, 2].

Карбамазепин оказывает положительное воздействие при различных формах припадков: как простых (без изменения сознания), так и сложных (связанных с нарушением сознания), что свидетельствует о его эффективности как при симптоматической, так и при криптогенной эпилепсии. Наряду с антиконвульсантной активностью он обладает такими психотропными свойствами, как антидепрессивные, тимолептические и нормотимические действия, поэтому его назначают при аффективных расстройствах. Положительное действие отмечается при терапии карбамазепином маниакально-депрессивного состояния [2, 3].

Болевые раздражения являются активными факторами стимуляции процессов перекисидации, поэтому использование препаратов со значительной антиоксидантной способностью может считаться вполне логичным и целесообразным для борьбы с болевыми состояниями, а значит, может быть перспективным при совместном применении с карбамазепином для лечения невропатической боли. Таким адекватным антиоксидантным препаратом является тиотриазолин – высокоэффективный препарат с широким спектром действия, обладающий антиоксидантной, противоишемической, мембраностабилизирующей, иммуномоду-

лирующей, антиаритмической, противовоспалительной, противовирусной и стимулирующей регенерацию клеток активностью. Тиотриазолин усиливает компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, снижает угнетение процессов окисления в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного фонда АТФ. Он, оказывая выраженное нормализующее действие на патобиохимические процессы в головном мозге, обладает церебропротекторным действием в условиях патологии ЦНС, проявляя ноотропное, антиоксидантное, противоишемическое действия [3, 4].

Ввиду того что, эпилепсия – это хроническая патология, которая вызывает нарушение всех показателей деятельности ЦНС, при которой страдает память, мышление, эмоциональная сфера, нейропротекторные свойства тиотриазолина будут играть не последнюю роль.

Исходя из вышеперечисленного, создание и анализ нового комбинированного, фиксированного, таблеточного лекарственного средства на основе карбамазепина и тиотриазолина (1,5:1) является своевременной и актуальной задачей.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка методов стандартизации комбинированного лекарственного средства, действующими веществами которого являются карбамазепин и тиотриазолин, в частности количественного определения содержания действующих веществ в модельной смеси методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЖХ).

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее время при анализе лекарственных форм в современном мире все чаще используются физико-химические методы анализа. Известно, что в странах ЕС для определения действующих веществ таблетированных лекарственных форм чаще всего используется метод ВЖХ, который позволяет одновременно идентифицировать и количественно определить действующие вещества в лекарственной форме. Исходя из вышеизложенного, а также из физико-химических свойств действующих веществ, для выполнения поставленной цели нами выбран метод ВЖХ.

В предыдущем исследовании нами были подобраны элюенты и колонка, с помощью которой в определенных условиях возможно провести одновременную идентификацию и количественное определение как карбамазепина, так и тиотриазолина [5, 6].

В ходе работы нами были использованы субстанции карбамазепина (производитель Jubilant Organosys Ltd, Индия, серия 130223342) и тиотриазолина (производитель Государственное предприятие «Завод химических реактивов» Научно-технологического комплекса «Институт монокристаллов» НАН Украины, серия 2341112). В качестве рабочего стандартного образца использовали стандартизированный рабочий стандартный образец карбамазепина, фирмы «Zhejiang Jiuzhou Pharmaceutical Co., Ltd» (Китай) с содержанием карбамазепина 100% и рабочий стандартный образец тиотриазолина (производитель Государственное предприятие «Завод химических реактивов» Научно-технологического комплекса «Институт монокристаллов» НАН Украины) с содержанием тиотриазолина 100%.

В ходе исследования нами в лабораторных условиях было изготовлено 6 серий модельной смеси карбамазепина и тиотриазолина в соотношении 1,5:1 (содержание действующих веществ в таблетках «Карба-трил» составляет: карбамазепина 150 мг, тиотриазолина 100 мг).

Для проведения как идентификации, так и количественного определения действующих веществ модельной смеси методом ВЖХ мы использовали:

- модульную систему для ВЖХ Bischoff (Bischoff Analysetechnik GmbH, Германия) со спектрофотометрическим детектором Lambda 1010 на обратной фазе;
- колонку Zorbax SB-C18 размером 250×4,6 мл, с размером частиц 5 мкм или аналогичную, для которой выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы»;
- подвижную фазу: подвижная фаза А: 0,01 М раствор тетрабутиламмония сульфата; подвижная фаза В 60% метанола Р: 40% 0,01 М раствор тетрабутиламмония сульфата в градиентном режиме дегазированной любым способом;
- скорость подвижной фазы – 1 мл / мин;
- длину волны детектора 230 нм;
- объем вводимой пробы 20 мкл;
- температуру термостата колонки – 25°C;

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для идентификации и количественного определения действующих веществ в модельной смеси (карбамазепин и тиотриазолин 1,5:1) мы использовали метод ВЖХ. В ходе исследования нами был проведен анализ 6 серий приготовленной в лабораторных условиях модельной смеси. На каждой серии модельной смеси проводили 6 опытов. Исследования проводились согласно методике, которая приведена ниже [5, 6].

Приготовление раствора модельной смеси карбамазепина с тиотриазолином.

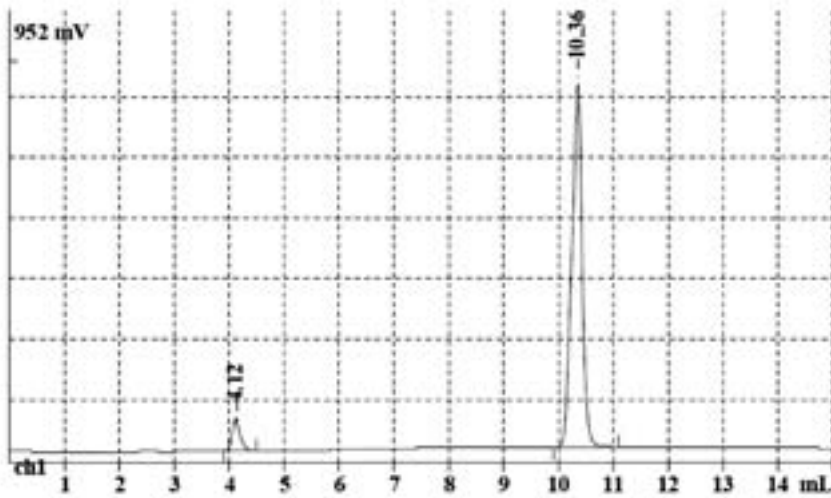
Около 250 мг (точная навеска) модельной смеси помещают в мерную колбу вместимостью 25,0 мл, добавляют 15,0 мл метанола Р, взбалтывают в течение 15 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до отметки.

1,0 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, доводят объем раствора подвижной фазой А до метки и перемешивают.

Пример хроматограммы рабочего раствора модельной смеси карбамазепина с тиотриазолином приведен на рис. 1.

В ходе исследования рабочего раствора модельной смеси карбамазепина и тиотриазолина в качестве элюента использовали: элюент А: 0,01 М раствор тетрабутиламмония сульфата; элюент В 60% метанола Р, 40% 0,01 М раствор тетрабутиламмония сульфата. Колонку Zorbax SB-C18 размером 250×4,6 мл, с размером частиц 5 мкм. Удерживаемый объем тиотриазолина в этих условиях около 4,1 мл, карбамазепина – около 10,4 мл. Пример хроматографии модельной смеси приведен на рис. 1. Коэффициент разделения пиков равняется 6.

Приготовление раствора сравнения (стандартного раствора).



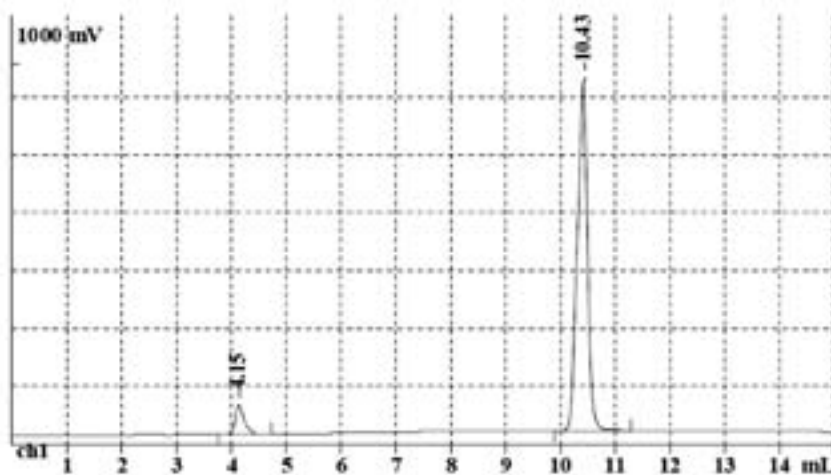
**Рис. 1. Хроматограмма рабочего раствора модельной смеси карбамазепина и тиотриазолина**

Около 150 мг (точная навеска) карбамазепина и около 100 мг (точная навеска) тиотриазолина помещают в мерную колбу вместимостью 25,0 мл, растворяют в 15,0 мл метанола Р, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, доводят объем раствора подвижной фазой А до метки и перемешивают.

Раствор применяют сразу после приготовления.

Пример хроматограммы стандартного раствора модельной смеси карбамазепина с тиотриазолином приведен на рис. 2.



**Рис. 2. Хроматограмма рабочего стандартного раствора модельной смеси карбамазепина и тиотриазолина**

Содержание карбамазепина и тиотриазолина ( $X_2$ ) в модельной смеси, в мг, рассчитывают по формуле:

$$X_2 = \frac{S_1 \times m_0 \times 1 \times 25 \times 100 \times b \times P}{S_0 \times 25 \times 100 \times m_1 \times 1 \times 100} = \frac{S_1 \times m_0 \times b \times P}{S_0 \times m_1 \times 100}$$

где  $S_1$  – среднее значение площадей пиков карбамазепина (тиотриазолина), рассчитано из хроматограмм испытуемого раствора;

$S_0$  – среднее значение площадей пиков карбамазепина (тиотриазолина), рассчитано из хроматограмм раствора сравнения;

$m_1$  – масса навески препарата, в мг;

$m_0$  – масса навески ФСО или РСО карбамазепина (тиотриазолина), в мг;

$P$  – содержание основного вещества в ФСО или РСО карбамазепина (100%); тиотриазолина (100%), в %;

$b$  – среднее содержание карбамазепина (тиотриазолина) в мг в расчете на 1 таблетку.

Результаты проведенных исследований, количественного содержания действующих веществ модельной смеси серии 1 приведены в таблице.

**Результаты количественного определения модельной смеси карбамазепина и тиотриазолина (серия 1) методом ВЖХ**

№ п/п	Карбамазепин				Тиотриазолин			
	Площадь пика	Средняя площадь пика	Найдено, мг	Статистика	Площадь пика	Средняя площадь пика	Найдено, мг	Статистика
1	2759761	2759775	151,04	$\bar{x}=150,12$ $S=0,964711$ $S^2=0,930667$ $\Delta x=0,964912$ $\pm \Delta x=150,12 \pm 0,964912$	474289	474302	101,19	$\bar{x}=100,62$ $S=0,726085$ $S^2=0,5272$ $\Delta x=0,726237$ $\pm \Delta x=100,62 \pm 0,726237$
	2759781				474307			
	2759783				474313			
2	2757216	2757223	151,18		476553	476560	100,71	
	2757225				476559			
	2757228				476568			
3	2765083	2765090	150,75		471848	471851	101,72	
	2765089				471850			
	2765098				471855			
4	2789352	2789366	149,44		478847	478853	100,23	
	2789369				478849			
	2789377				478863			
5	2794586	2794593	149,16	480419	480424	99,90		
	2794589			480426				
	2794604			480427				
6	2794408	2794411	149,17	480089	480095	99,97		
	2794410			480097				
	2794415			480099				
PCO	2778942	2778956		479954	479957			
	2778961			479956				
	2778965			479961				

В дальнейшем по указанной методике мы проанализировали все приготовленные в лабораторных условиях серии модельной смеси. В результате исследования определили содержание карбамазепина от 151,18 до 149,16, тиотриазолина от 101,72 до 99,90, что соответствует требованиям действующей нормативной документации.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования по разработке методов анализа модельной смеси карбамазепина и тиотриазолина был разработан высокочувствительный, воспроизводимый, объективный, надежный, точный метод определения карбамазепина и тиотриазолина при совместном присутствии, который планируется использовать при поэтапном контроле качества таблеток «Карбатрил».

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Zenkov L.R. (2007). Lechenie e'pilepsii u detej [The treatment of epilepsy in children]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 15(10), 7–15. [in Russian].
2. Dzyak L.A., Zenkov L.R., Kirichenko A.H. (2001) *Epilepsiya [Epilepsy]*. Kyiv: Knuga plyus. [in Ukrainian].
3. Kucherenko L.I., Bielenichev I.F., Mamchur V.Y., Opryshko V.I., Portna O.O., Nimenko H.R. (2015) *Pidvyshchennia efektyvnosti likuvannia epilepsii [Improved treatment of epilepsy]*, (№225–2015, Vyp. 19 z problemy «Farmatsiia»). Kyiv. [in Ukrainian].
4. Georgievskij G.V. (2011) *Razrobotka kompleksa fiziko-khimicheskikh metodik, obespechivayushchikh sozdanie i control' 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]*. *Zaporozhye medical journal*, 13(1), 58–69. [in Ukrainian].
5. Georgievskij V.P. (Ed) (2012) *Analiticheskaya khimiya v sozdanii, standartizacii i kontrole kachestva lekarstvennykh sredstv [Analytical chemistry in creating standardization and quality control of medicine s]*. (Vol. 2 Hromatograficheskie metody), (P. 474). Kharkiv. [in Ukrainian].
6. Kucherenko L.I., Nimenko H.R., Vashchenko O.V., Vashchenko V.V. (2016) *Shchodo sumisnoho vyznachennia karbamazepinu ta tiotriazolinu v modelnii sumishi metodom VERKh. Povidomlennia 1: pidbir fazy dlia sumisnoho vyznachennia karbamazepinu ta tiotriazolinu u modelnoi sumishi metodom VERKh [Carbamazepine and thiotriazoline simultaneous definition in model mixture by HPLC. Message 1: phase selection for the simultaneous determination of carbamazepine and thiotriazolin in model mixture by high performance liquid chromatography]*. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 1, 54–58. [in Ukrainian].

Поступила / Received: 12.12.2016

Контакты / Contacts: farm\_chem@bigmir.net, nimenko.anna@gmail.com