



УДК 543.422.3:615.453`273

СПЕКТОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АТОРВАСТАТИНУ КАЛЬЦІЮ В ТАБЛЕТКАХ

Студ. К.О. Журавель, Ю.Ю. Шульга, гр. БХФ-1-13
Науковий керівник доц. Т.А. Пальчевська
Київський національний університет технологій та дизайну

Мета і завдання. Огляд літератури за останні 15 років, присвяченій застосуванню спектрофотометричного методу для визначення аторвастатину кальцію в таблетках. Аналіз застосування спектрофотометричної методики визначення аторвастатину кальцію в таблетках на основі реакції з бромкрезоловим пурпуровим.

Об'єкт дослідження. Таблетки («Аторис» 0,1 г «KRKA» (Словенія); «Аторвакор» 0,1 г Фармак (Україна); «Торвакард» 0,1 г Zentiva (Чехія); «Атокор» 0,1 г Dr. Reddy's (Індія).

Методи і засоби дослідження. Реагенти й розчинники: стандартний зразок аторвастатину кальцію (SunPharmaceutical), бромкрезоловий пурпуровий (БКП) (Шосткинський завод хімреактивів), ацетон (Lab -Scan, Poch Ірландія).

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord, ваги електронні, хімічний посуд першого класу.

Наукова новизна та практичне значення отриманих результатів. Вперше було розроблено методику кількісного визначення лікарських форм аторвастатину кальцію в таблетках спектрофотометрією у видимій області спектра із застосуванням нових кольорореагентів (сульфаталеїнових барвників, а саме бромкрезолового пурпурового). Ця методика може бути використана в роботі контрольно-аналітичних лабораторій та у відділах технічного контролю хіміко-фармацевтичних підприємств при виробництві лікарських речовин.

Результати дослідження. Аторвастатин кальцію – (4-фторфеніл)-β,δдигідрокси-(1-метилетил)-3-феніл-4- [(феніламіно) карбоніл]-пірол-1-гептанова кислота (й у вигляді кальцієвої солі) – знижує рівні холестерину і ліпопротеїнів у плазмі крові, інгібуючи 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазу (ГМГ-КоАредуктазу), а також гальмує синтез холестерину в печінці, збільшуючи число рецепторів до ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин, сприяє посиленню захоплення і катаболізму ЛПНЩ, пригнічує їх утворення і число частинок ЛПНЩ.

На базі Запорізького державного медичного університету, авторами статті «Спектрофотометрична методика визначення аторвастатину кальцію в таблетках» було розроблено методику спектрофотометричного визначення аторвастатину кальцію у видимій області спектра, що базується на вимірюванні оптичної густини забарвленого продукту реакції аторвастатину кальцію і БКП при довжині хвилі 399 нм в середовищі ацетону.

Загальна методика визначення аторвастатину кальцію. Аліквотну частину аторвастатину (0,00425 г) поміщують в мірну колбу на 10,00 мл, додають 1,00 мл 0,4% розчину БКП в ацетоні та доводять ацетоном до мітки. Оптичну густину вимірюють відносно компенсаційного розчину, що не містить досліджуваної речовини, при довжині хвилі 399 нм. Як розчин порівняння використовують 0,017 % розчин робочого стандартного зразка аторвастатину в ацетоні.

Кількісне визначення аторвастатину кальцію в таблетках. Точну наважку розтертої таблеткової маси (близько 0,0454 г «Аторис» 0,1 г, близько 0,0504 г «Аторвакор» 0,1 г, близько 0,0433 г «Торвакард», близько 0,0376 г «Атокор» 0,1 г) промивають дистильованою водою та просушують на фільтрі «синя стрічка», потім переносять в мірну колбу на 25,00 мл, додають 1,00 мл метанолу, доводять ацетоном до позначки. З наступних порцій беруть 1,00 мл розчину, переносять у мірну колбу на 10,00 мл, додають 1,00 мл розчину БКП, доводять ацетоном до мітки та аналізують за загальною методикою. Паралельно проводять реакцію з 1,00 мл 0,017 % розчину робочого стандартного зразка аторвастатину кальцію.

Обираючи розчинник, враховували розчинність аторвастатину кальцію і БКП, а також максимальне значення оптичної густини розчину. Експериментально встановили, що аторвастатин кальцію взаємодіє з БКП у середовищі ацетону з утворенням забарвленого продукту з максимумом світлопоглинання при довжині хвилі 399 нм. Величина молярного коефіцієнта світлопоглинання становить $3,8 \cdot 10^3$, що свідчить про високу чутливість реакції.

Для визначення співвідношення стехіометричних коефіцієнтів між аторвастатином кальцію і БКП використали метод молярних співвідношень (метод «насичення») і метод безперервних змін (метод ізомолярних серій). Встановлено, що аторвастатин взаємодіє з БКП у співвідношенні 1:1.

Валідація методик кількісного аналізу лікарських препаратів є головною умовою забезпечення надійності результатів аналізу. Тому для перевірки коректності запропонованої методики визначили основні валідаційні характеристики: лінійність, прецизійність, правильність і робасність.

Лінійна залежність оптичної густини від концентрації досліджуваної речовини знаходиться в межах 1,4–2,0 мг/100 мл. За даними, що отримали, будували графік залежності оптичної густини від концентрації аторвастатину кальцію. Результати, що опрацьовані методом найменших квадратів, свідчать про лінійність методики в усьому діапазоні її застосування. Прецизійність визначили на рівні збіжності. Результати свідчать про те, що методика дає можливість отримувати результати зі збіжністю, що є достатньою для надійного визначення речовини у складі лікарських засобів.

Правильність результатів встановили методом добавок. Отримані критерії практичної незначущості для кожної з лікарських форм не перевищують максимально допустиму невизначеність аналізу.

Робасність аналітичної методики повинна доводити надійність результатів аналізу при невеликих змінах параметрів методики. Оцінювання робасності здійснене на стадії розробки методики шляхом визначення фактора, котрий впливає на величину оптичної густини – кількості доданих реагентів. Встановили, що коливання доданих реагентів у межах 10% від оптимальних не впливає на величину оптичної густини.

Висновки. Встановлено, що аторвастатин кальцію реагує з бромкрезоловим пурпуровим при кімнатній температурі в середовищі ацетону. Досліджувана реакція є високочутливою: молярний коефіцієнт поглинання становить $3,8 \cdot 10^3$. Аторвастатин кальцію і БКП реагують у співвідношеннях 1:1.

Розроблена методика спектрофотометричного кількісного визначення аторвастатину кальцію в таблетках. Ця методика є валідною за досліджуваними валідаційними характеристиками.

Ключові слова. Спектрофотометричний метод, аторвастатин, холестерин, бромкрезоловий пурпуровий, валідаційні.