

УДК 543.422.3

СОВМЕСТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМЛОДИПИНА И РОЗУВАСТАТИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

Т.С. Кырова, магистрант 2-го года обучения гр. хм/о-11-2017,

Е.Н. Иванцов, к.фарм.н.

Пермский государственный национальный исследовательский университет
г. Пермь

Розувастатин (ROS) применяется для лечения заболеваний сердечно – сосудистой системы, а именно замедления прогрессирования атеросклероза и профилактики развития осложнений, хронической сердечной недостаточности, острого инфаркта миокарда, диабетической ангиопатии [1]. Амлодипин (AML) в свою очередь используется для лечения артериальной гипертензии, стенокардии, напряжения, ишемической болезни сердца, в том числе с хронической сердечной недостаточностью. В России зарегистрирован лекарственный препарат под названием «Roxera Combi», содержащий AML и ROS в одной таблетке. Препарат предназначен для лечения пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией [2].

Контроль качества современных лекарственных препаратов осуществляется с применением различных методов анализа. Например, высокоэффективная жидкостная хроматография, высокоэффективная тонкослойная хроматография, капиллярный электрофорез, потенциометрическое титрование, УФ - спектрофотометрия, полярография являются наиболее часто используемыми при анализе лекарственных препаратов. Большинство из указанных методов являются сложными в аппаратном оформлении и процедуре проведения, кроме того используются дорогостоящие, пожароопасные и высокотоксичные реактивы, которые не всегда отвечают требованиям «зелёной химии». Поэтому основной современной тенденцией является разработка методик анализа относительно безопасных для человека и окружающей среды, экспрессных, доступных в аппаратном исполнении и простоте выполнения.

На сегодняшний день в литературе не описаны методики совместного определения амлодипина и розувастатина методом спектрофотометрии.

В данной работе описывается разработка методики определения AML и ROS при совместном присутствии в лекарственном препарате, основанная на реакциях взаимодействия амлодипина с бромкрезоловым пурпурным (БКП) и розувастатина с бромкрезоловым зеленым (БКЗ).

В лекарственных препаратах и биологических объектах розувастатин можно определять на основе реакций с хинализарином, 2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохиноном, йодом, н-бромсукцинмидом и родамином-В, 2,4-динитрофенолом, перманганатом калия, 7,7,8,8-тетрацианохинодиметан, пара-диметиламино-бензальдегидом, БКЗ, пикриновой кислотой и индигокар-

мином. Амлодипин же можно определять на основе реакций с бромфеноловым синим, с хлораниловой кислотой, ализарином, перманганатом калия, индигокармином, БКП, эозином Y, бромтимоловым голубым, крезоловым красным. Для совместного определения AML и ROS нами были выбраны БКП и БКЗ соответственно. Выбор данных реагентов связан с высокой чувствительностью, а также селективностью применяемых реагентов.

В связи с различной природы молекул AML и ROS растворяются в разных растворителях. Амлодипин растворим в воде, 2-пропанол, метаноле и 0,1 М соляной кислоте. Не растворим в ацетонитриле, этаноле, метаноле и хлороформе [3]. Розувастатин, в свою очередь, растворим в метилхлориде, ацетонитриле и хлороформе. Не растворим в воде, 0,1 М соляной кислоте, практически не растворим в метаноле, этаноле и воде [4]. Исходя из выше сказанного, нами были выбраны следующие растворители: раствор 0,1 М HCl для амлодипина и хлороформ для розувастатина.

Количественное определение AML и ROS, входящих в состав лекарственного препарата, проводили методом градуировочного графика. Построение градуировочного графика для определения розувастатина с БКЗ проводили путем разведения стандартного раствора розувастатина с концентрацией 0,5 мг/мл до концентраций в интервале от 0,05 до 5 мг/25 мл. Измерение оптической плотности приготовленных растворов проводили при длине волны 432 нм и длине оптического пути, равного 1 см, на фоне холостого раствора, содержащего 2 мл раствора БКЗ с концентрацией 0,35 мг/мл. Полученные результаты представлены на рисунке 1.

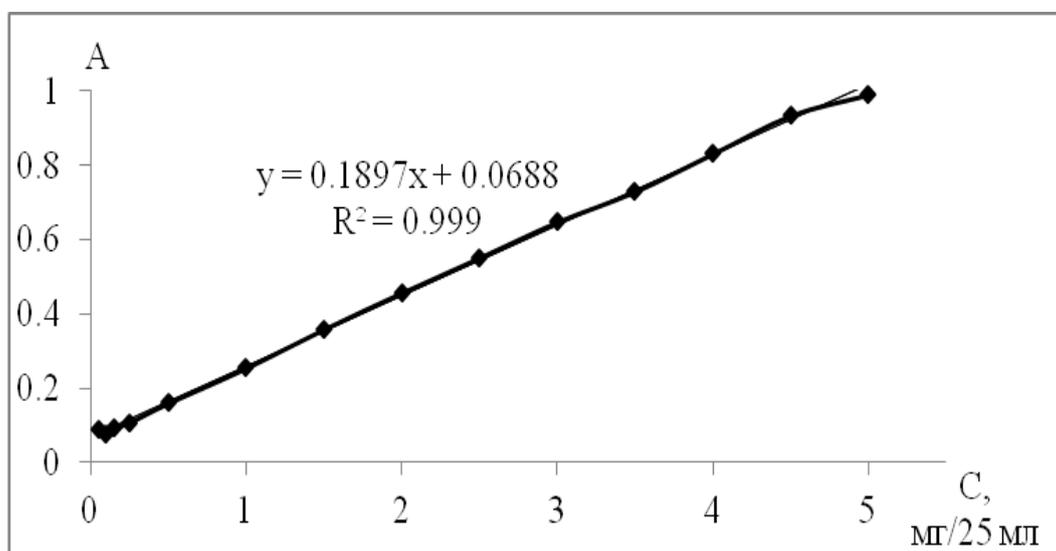


Рис.1. Градуировочный график для определения розувастатина с БКЗ (СФ-2000, $l = 1$ см, $T_{ROS} = 0,5$ мг/мл, $T_{БКЗ} = 0,35$ мг/мл, $\lambda = 432$ нм, $n = 3$)

Оценку правильности градуировочного графика для количественного определения проводили на таблетках розувастатина с содержанием действующего вещества 20 мг. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Оценка правильности градуировочного графика, (P = 95 %, n = 9)

Заложенное содержание, мг/25 мл	Найденное содержание, мг/25 мл
2,0	2,001 ± 0,020
3,0	3,005 ± 0,038
4,0	4,006 ± 0,097

Построение градуировочного графика для определения амлодипина с БКП проводили путем разведения стандартного раствора амлодипина с концентрацией 0,28 мг/мл до концентраций в интервале от 0,14 до 3,64 мг/25 мл. Измерение оптической плотности приготовленных растворов проводили при длине волны 333 нм и длине оптического пути, равного 1 см, на фоне холостого раствора, содержащего 5 мл раствора БКП с концентрацией 0,28 мг/мл и буферного раствора с рН 2,4. Полученные результаты представлены на рисунке 2.

Оценка правильности градуировочного графика для количественного определения проводилось на таблетках амлодипина с содержанием действующего вещества 20 мг.

Для этого из таблеток амлодипина готовили растворы с концентрациями 1,96, 3,08 и 3,64 мг/25 мл, измеряли оптическую плотность и рассчитывали ошибку определения. Полученные результаты представлены в таблице 2.

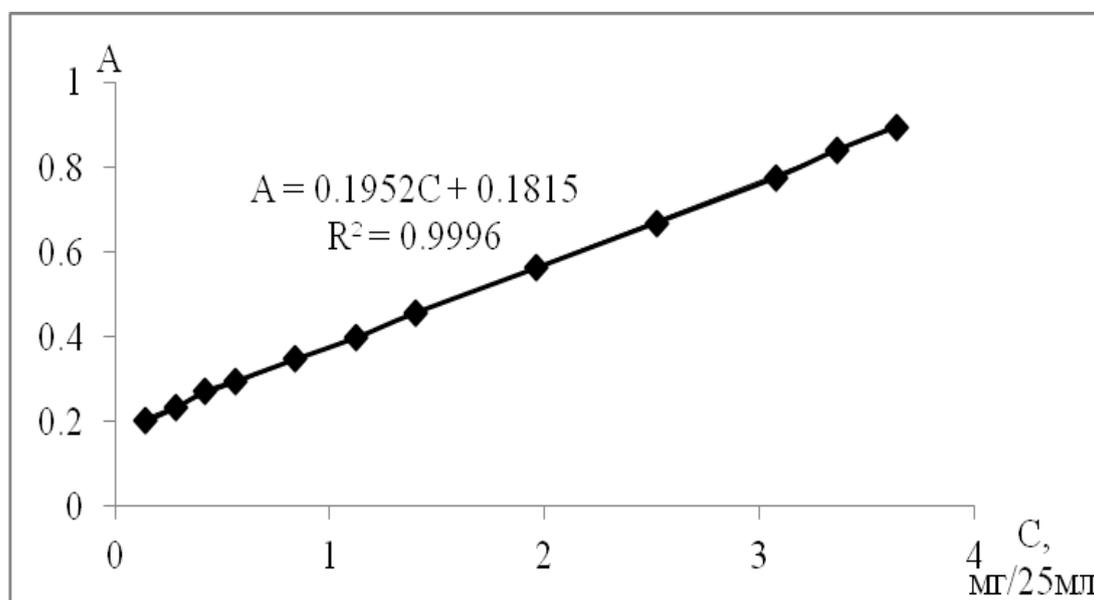


Рис.2. Градуировочный график для определения амлодипина с БКП (СФ-2000, l = 1 см, T_{AML} = 0,28 мг/мл, T_{БКП} = 0,28 мг/мл, λ = 333 нм, n = 3)

Таблица 2

Оценка правильности градуировочного графика, ($P = 95\%$, $n = 9$)

Заложенное содержание, мг/25 мл	Найденное содержание, мг/25 мл
1,96	$1,84 \pm 0,010$
3,08	$3,09 \pm 0,008$
3,64	$3,59 \pm 0,017$

На основании полученных результатов совместное определение АМЛ и ROS в таблетках «Roxera Combi» проводили по следующей схеме:

1. Измельчение таблеток растиранием в ступке.
2. Разделение порошка растертых таблеток на две части.
3. Растворение первой части порошка растертых таблеток в растворе 0,1 М соляной кислоты, а второй части – в хлороформе.
4. Нерастворимые компоненты, входящие в состав таблеток, отфильтровывали через фильтр синяя лента и фильтр промывают несколько раз соответствующим растворителем.
5. В солянокислом растворе таблеток определяли амлодипин с использованием БКП, а в хлороформном растворе определяли розувастатин с использованием БКЗ по предварительно полученным градуировочным графикам путем измерения оптической плотности полученных растворов при длине волны 432 нм и 333 нм соответственно на фоне холостого раствора.

Оценку правильности методики совместного количественного определения АМЛ и ROS проводили на таблетках комбинированного лекарственного препарата «Roxera Combi» с содержанием 10 мг амлодипина и 10 мг розувастатина.

Для этого из таблеток готовили растворы с концентрациями 2,0; 3,0 и 3,5 мг/25 мл амлодипина и 2,0; 3,0 и 4,0 мг/25 мл розувастатина, измеряли оптическую плотность и рассчитывали ошибку определения. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Определение правильности количественного определения АМЛ и ROS в комбинированном препарате

Действующее вещество	Заложенное содержание, мг/25 мл	Найденное содержание, мг/25 мл
Амлодипин	2,0	$1,98 \pm 0,010$
	3,0	$3,01 \pm 0,006$
	3,5	$3,49 \pm 0,003$
Розувастатин	2,0	$2,04 \pm 0,04$
	3,0	$2,94 \pm 0,07$
	4,0	$3,97 \pm 0,04$

Список литературы

1. Wright J.T. Jr., Harris-Haywood S., Pressel S. et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2008; 168(2), 207-217.
2. Schwartz G.G., Bolognese M.A., Tremblay B.P. et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and a high risk of coronary heart disease: a randomized, controlled trial. // Am. Heart J. 2004; 148–154.
3. Asgar A., Pasha K., Raju A.S. Visible spectrophotometric determination of amlodipine in pharmaceutical formulation and bulk drug by using bromocresol purple// International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences – 2010 – Vol. 8, № 1, P. 645-648.
4. Ramadan A.A., Mandil H., Alsayed R. Spectrophotometric determination of rosuvastatin in pure form and pharmaceutical formulations through ion-pair complex formation using bromocresol green // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences– 2015 – Vol. 7, № 11, P. 191-198.