

В.М. Ёршик, А.И. Жебентяев,
О.А. Ёршик, М.И. Королевич

**РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ
МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО
ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУЛЬПИРИДА
ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТА
«РАСТВОРЕНИЕ»**

Витебский государственный
медицинский университет

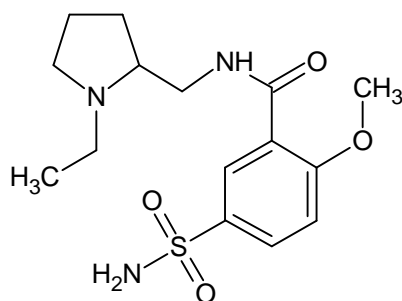
Разработана простая и экспрессная методика количественного определения сульпирида методом производной спектрофотометрии. Методика валидирована по параметрам специфич-

ность, точность, правильность и предназначена для исследования кинетики растворения in vitro капсул, содержащих сульпирид. Диапазон применения составляет 2,0-24,0 мкг/мл.

Ключевые слова: сульпирид, производная спектрофотометрия, валидация, тест «растворение».

ВВЕДЕНИЕ

Сульпирид – 5-(аминосульфонил)-N-[(1-этил-2-пирролидинил) метил]-2-метоксибензамид применяется как антипсихотическое средство при невротических состояниях, острых и хронических психозах, при шизофрении [1].



Количественное определение сульпирида в лекарственных средствах проводят методом ВЭЖХ [2], вольтамперометрическим [3], потенциометрическим методами [4], фотометрическим методом после проведения реакции с п-хлораниловой кислотой [5], методом прямой спектрофотометрии [6]. Предлагаемые в литературе методики неудобны для исследования «кинетики растворения», т.к. требуют значительных затрат времени, наличия труднодоступного оборудования или специальных поверенных ион-селективных электродов.

Целью настоящей работы является разработка и валидация простой и экспрессной методики определения сульпирида, применимой при проведении теста «кинетики растворения».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали стандартный образец сульпирида (СП, серия 20070914, W=100,1%, влажность 0,07%).

Реактивы: вода очищенная, калия гидроксид (ч.д.а.), калия фосфат двузамещенный (ч.д.а.), спирт этиловый 96%. Для приготовления растворов плацебо использовали крахмал 1500 (НД 42-11973-01), магния стеарат (ГФ РБ, т. II, с. 185), целлюлозу микрокристаллическую (ГФ РБ, т. II, с. 276), капсулы твердые желатиновые (ГФ РБ, т. II, с. 146).

Исследование проводили на спектрофотометре Specord 250 и определителе растворения лекарственных средств НФРр.

Методика количественного определения сульпирида. Исследуемые пробы разбавляют 0,05М фосфатным буферным раствором (рН 6,8) таким образом, чтобы содержание сульпирида в полученном растворе составляло 2-24 мкг/мл. Измеряют спектр поглощения полученных растворов в диапазоне длин волн 200-300 нм с шагом 1 нм относительно 0,05М фосфатного буферного раствора (рН 6,8). Рассчитывают значение второй производной спектра поглощения при 258 нм. Содержание суль-

пирида в растворе рассчитывают по уравнению градуировочного графика.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке 1 представлен спектр поглощения раствора сульпирида (20 мкг/мл) и соответствующего раствора плацебо. Поскольку спектр поглощения раствора сульпирида незначительно зависит от значения рН [7], исследования проводились при значении рН одной из сред растворения (6,8). Спектр поглощения раствора сульпирида имеет два максимума поглощения: около 293 нм и 214 нм. Кроме того, на спектре поглощения имеется плечо в области 230-245 нм. При исследовании кинетики растворения определение сульпирида методом прямой УФ-спектрофотометрии не представляется возможным, т.к. удельный коэффициент поглощения раствора при 293 нм составля-

ет всего 70 [7]. Поэтому во временных точках, соответствующих степени высвобождения лекарственного средства (R_t , %) менее 70%, на результаты измерений значительное влияние оказывает аналитический сигнал фона. Удельный коэффициент поглощения раствора сульпирида при 214 нм значительно выше, но при уменьшении аналитической длины волны происходит значительное увеличение аналитического сигнала фона, что приводит также к невозможности количественного определения сульпирида. Прямая спектрофотометрия при длинах волн 230-245 нм также невозможна, т.к. в этом диапазоне длин волн происходит постепенное изменение удельного коэффициента поглощения, и результаты измерений в значительной степени зависят от юстировки по длинам волн спектрофотометра, что приводит к значительному снижению внутрилабораторной точности результатов (в разные дни).

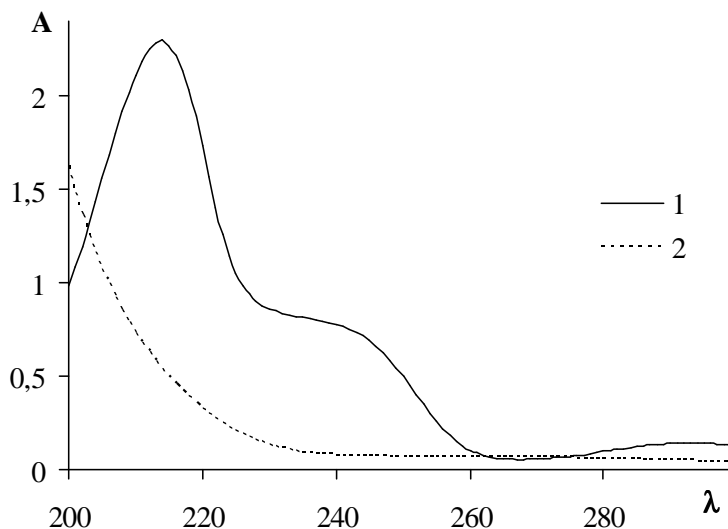


Рисунок 1 – Спектр поглощения раствора сульпирида 20 мкг/мл (1) и раствора плацебо (2)

При использовании второй производной спектра поглощения сульпирида (рисунок 2) наблюдается наименьшая систематическая погрешность определения лекарственного средства.

Минимальный вклад в результаты измерений аналитического сигнала фона наблюдается при 258 нм.

Разработанная методика валидирована по основным валидационным параметрам [8, 9, 10] специфичность, линейность, правильность, точность (внутрила-

бораторная точность) в диапазоне применения, соответствующем степени высвобождения лекарственного вещества от 10 до 120%.

При выполнении процедуры «линейность» нами был построен градуировочный график зависимости аналитического сигнала ($d^2A/d\lambda^2$) от концентрации сульпирида, соответствующей 10, 20, 40, 60, 80, 100 и 120% от концентрации сульпирида, используемой в методике и принятой за 100%.

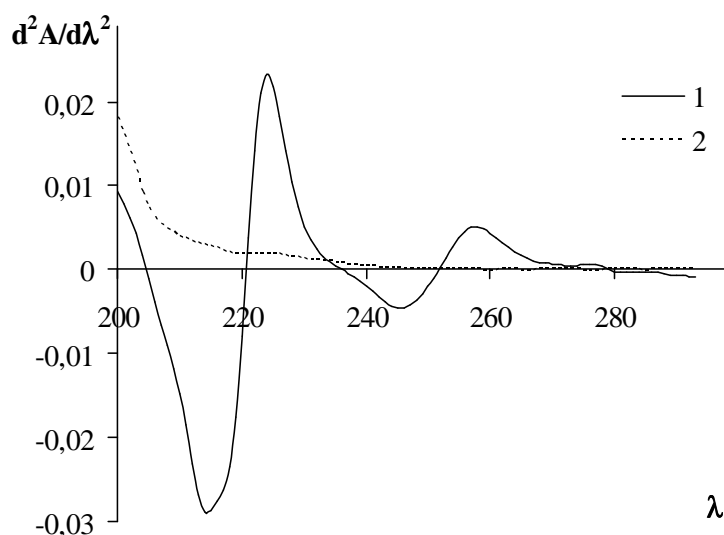


Рисунок 2 – 2-я производная спектра поглощения раствора сульпирида 20 мкг/мл (1) и раствора плацебо (2)

Для выполнения процедуры «специфичность» в три среды растворения помещали капсулы плацебо, соответствующие лекарственному средству, содержащему 50 мг, 100 мг и 200 мг сульпирида, и перемешивали 60 минут. Во всех случаях отношение величины аналитического сигнала плацебо и аналитического сигнала, соответствующего 100% содержанию сульпирида не превышало 2%.

Процедуру «правильность» и «точность» проводили с использованием опре-

делителя растворения лекарственных средств: в стакан для растворения помещали капсулу плацебо 200 мг (т.к. эти капсулы содержат желтый краситель и дают наибольший аналитический сигнал фона), навеску сульпирида, соответствующую степени высвобождения лекарственного вещества 10, 60, 120%, и перемешивали 60 минут. Полученные растворы исследовали. Процедуру повторили трижды в разные дни. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты, полученные при выполнении процедуры «правильность» (n=3, P=0,95)

Степень высвобождения сульпирида, %	Введено СП, мг	Найдено СП, мг	R, %	RSD, %
10	20,0	19,9±0,5	99,6	2,34
60	120,0	120,8±0,5	100,6	0,40
120	240,0	238,6±0,3	99,4	0,14

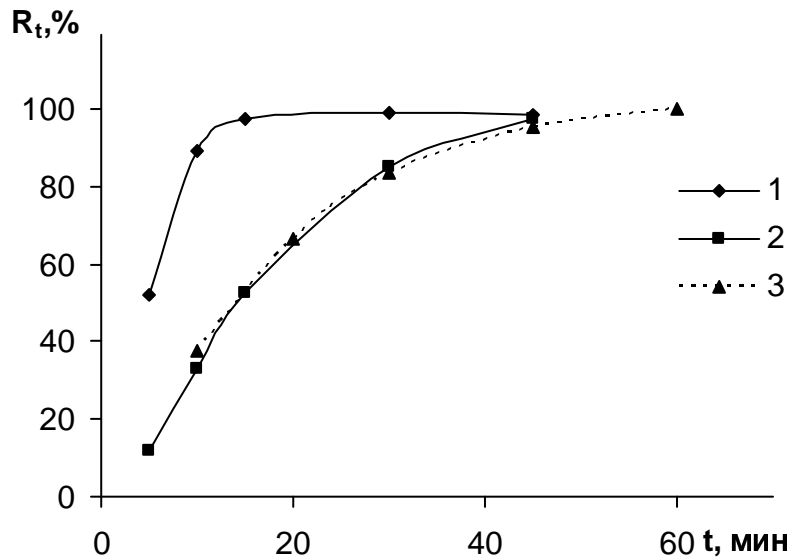
Приготовленные растворы сульпирида устойчивы не менее 3 часов. Стандартный раствор сульпирида, приготовленный с использованием спирта этилового 96%, устойчив не менее 15 суток.

Разработанная методика применена при исследовании кинетики растворения капсул эглонил в трех средах растворения (рисунок 3) объемом 500 мл в приборе типа «Лопастная мешалка» со скоростью вращения мешалки 100 об/мин.

ВЫВОДЫ

Разработана методика количественного определения сульпирида с использованием производной спектрофотометрии, предназначенная для проведения теста «кинетика растворения».

Методика валидирована по основным рекомендуемым [9, 8, 10] валидационным параметрам. Диапазон определяемых содержаний сульпирида составляет 2,0-24,0 мкг/мл.



1. 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (рН 1,1);
 2. 0,05 М фосфатный буферный раствор (рН 4,5);
 3. 0,05 М фосфатный буферный раствор (рН 6,8).
 Рисунок 3 – Зависимость степени высвобождения сульпирида из капсул эглонил (R_t, %) от времени (n=12)

SUMMARY

V.M. Yorshyk, A.I. Zhebentyaev,

O.A. Yorshyk, M.I. Korolevich

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE PROCEDURE FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF SULPIRIDE FOR DISSOLUTION TESTING

A simple and express procedure for quantitative determination of sulpiride by derivative spectrophotometry is developed. The procedure was validated on parameters of specificity, accuracy, precision and it is intended for research of kinetic dissolution in vitro of capsules containing sulpiride. The range is 2,0-24,0 µg/ml.

Keywords: sulpiride, derivative spectrophotometry, validation, dissolution test.

ЛИТЕРАТУРА

1. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник / М.: АстраФармСервис – 2006 г. – 1536 с.
2. Determination of Anticonvulsant Drugs in Pharmaceutical Preparations by Micellar Liquid Chromatography / M. F. Cholbi-Cholbi [et al.] // Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies. – 2004. – Vol. 27, I. 1. – P. 153-170.

3. Farghaly, Othman Abed El-Moaty, Adsorptive stripping voltammetric determination of the antidepressant drug sulpiride / Othman Abed El-Moaty Farghaly // Journ. of Pharm. and Biomed. Analysis. – 2000. – Vol. 23. – P. 783-791.
4. Development of Membrane Selective Electrode for Determination of the Antipsychotic Sulpiride in Pharmaceuticals and Urine / M. Soledad Garcia [et al.] // Sensors. – 2009. – Vol. 9. – P. 4309-4322.
5. Zayed, Sayed I. M. Two charge-transfer complex spectrophotometric methods for the determination of sulpiride in pharmaceutical formulations / Sayed I. M. Zayed // Cent. Eur. J. Chem. – Vol. 7, I. 4. – P. 870-875.
6. The United States Pharmacopeia, (The USP 24th Ed.), version 4.2 [Электрон. ресурс]. – Электрон. Текстовые дан. и прогр. (245 мб). Maryland, 2000. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
7. Moffat, A.C. Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals / A.C. Moffat. – Second Edition. – London: The pharmaceutical press, 1986. – 1684 p.
8. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Text on validation of analytical procedures, 1994. – 5 p.
9. Государственная Фармакопея Республики Беларусь. Т. 1: Общие методы кон-

троля качества лекарственных средств / Центр экспертиз и испытаний в здравоохран.; под общ. ред. Г.В. Годовальникова. – Минск: Минск. гос. ПТК полиграфии, 2006. – 1345 с.

10. СТБ ИСО 5725-(1-6)-2002 Часть 1-6 «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений».

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
Витебский государственный
медицинский университет,
кафедра токсикологической
и аналитической химии,
тел. раб.: 8 (0212) 37-00-06

Ершик В.М.

Поступила 24.02.2010 г.

**В.А. Седакова¹, Е.В. Седаков²,
А.А. Романенко¹**

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРМИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ПЕКТИНА РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

¹Могилевский государственный
университет им.А.А. Кулешова

²Могилевский государственный
университет продовольствия

Представлены экспериментальные данные по исследованию термической устойчивости пектина различного происхождения. На основе проведенных исследований можно предположить, при каких температурах начинают происходить изменения в структуре молекулы пектина. В ходе эксперимента были получены термограммы, описывающие процесс дегидратации пектина.

Был проведен анализ нативных пектинов и пектинов, нагретых при заданных температурах с помощью ИК-Фурье-спектрометра, в результате чего получены ИК-спектры данных образцов. Анализ полученных ИК-спектров позволяет предположить, что при темпера-

туре выше 205 °С начинают происходить изменения в структуре молекулы пектина. Снижение интенсивности полосы в области 1015...1030 см⁻¹ свидетельствует об уменьшении степени этерификации исходного пектина. Снижение интенсивности пика в области 1050...1080 см⁻¹ свидетельствует о деструктивных процессах в молекуле пектина, протекающих при данной температуре. При температурах 295⁰С (для цитрусового пектина) и 211⁰С (для свекловичного пектина) практически весь образец сгорает и от него остается только уголь.

Ключевые слова: пектин, степень этерификации, дериватографический метод, термическая устойчивость, ИК-спектроскопия, дегидратация.

ВВЕДЕНИЕ

Пектин – природный полисахарид, который благодаря особенностям химического строения своих молекул обладает рядом ценных свойств: во-первых, комплексообразующей способностью, т.е. способностью выводить из организма соли тяжелых металлов, радионуклидов и других токсичных элементов. Именно на этом свойстве пектина основано его использование в качестве биологически активной добавки для создания функциональных продуктов питания. Во – вторых, пектин обладает студнеобразующей способностью, т.е. образует студни в кислой – сладких средах. На этом свойстве пектина основано его применение в качестве пищевого структурообразователя. Помимо этого, пектин способствует общему повышению иммунитета организма человека, препятствует процессам метастазирования, нормализует количество холестерина в крови, оказывает антибактериальное воздействие, способствует улучшению процессов пищеварения и т.д. [1-3].

Современные исследования в области химии и технологии пектина направлены, преимущественно, на создание различных технологий его получения из растительного сырья. При этом сравнительно мало внимания уделяется вопросу