

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГИПОКСЕНА В СОСТАВЕ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТЫРЯ

С.О. Лосенкова¹
Э.Ф. Степанова²

*¹Смоленская
государственная
медицинская
академия*

*²Пятигорская
государственная
фармацевтическая
академия*

e-mail: losenkova-so@mail.ru

В статье представлены сведения о разработке легко воспроизводимой методики количественного определения гипоксена(поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия) в составе трансдермального пластыря.

Ключевые слова: УФ-спектрофотометрия, трансдермальный пластырь с гипоксеном, спектры поглощения, методика количественного определения.

Спектрофотометрия используется в фармацевтическом анализе для установления подлинности лекарственных веществ, определения степени их чистоты, количественного определения. Характеризуется высокой специфичностью, чувствительностью и точностью измерений. Спектрофотометрический метод анализа используют не только для количественного определения ингредиентов в однокомпонентной, но и в многокомпонентной лекарственной форме. Но только в том случае, если спектр поглощения анализируемого лекарственного вещества имеет участок, свободный от наложения светопоглощения мешающих ингредиентов или поглощение мешающих ингредиентов настолько мало, что им можно пренебречь.

Нами предложен состав матричного трансдермального пластыря: субстанции гипоксена (поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия), пропиленгликоля-1,2, поливинилпирролидона К 30 (ПВП К 30), натрия метабисульфита, спирта этилового 95%. Гомогенизацию смеси и растворение препарата проводили под воздействием источника ультразвука (ультразвуковой скальпель УРСК-7н) в течение 30 секунд (22-25 кгц). Полученную вязкую пластырную массу наносили на непроницаемую плёнку-подложку с неметаллизированной стороны площадью 25 см² и высушивали при комнатной температуре 24 часа.

Согласно фармакопейной статьи предприятия (ФСП) спектрофотометрический метод анализа используется для идентификации и количественного определения препарата в лекарственной форме (ЛФ). УФ-спектр поглощения водного раствора поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия измеряется в диапазоне волн 200-380 нм [1].

Для разработки методики спектрофотометрического анализа количественного определения поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия в составе трансдермального пластыря в присутствии вспомогательных веществ нами проанализированы электронные спектры поглощения рабочего стандартного образца поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия, вспомогательных веществ ПВП К-30 BioChemica (поливинилпирролидон среднемолекулярный с М.м. 40000 g/mol), пропиленгликоля-1,2, натрия метабисульфита, матрицы с лекарственным веществом (ЛВ) в воде бидистиллированной в интервале длин волн от 200 до 380 нм. Спектры поглощения фиксировали в режиме их наложения на спектрофотометре СФ-2000-02. В качестве растворов сравнения использовали воду бидистиллированную.

Состав матрицы с ЛВ растворяли в мерной колбе на 100,0мл в части воды бидистиллированной. Помещали на водяную баню до полного растворения компонентов матрицы. После охлаждения раствор доводили до метки. Далее 1,0 мл данного разведения помещали в мерную колбу на 50,0 мл и доводили водой до метки. Полученное

разведение анализировали спектрофотометрически в диапазоне волн 200-380 нм в кювете с толщиной слоя 10мм [1]. Аналогично готовили разведение ПВП К-30, пропиленгликоля-1,2, натрия метабисульфита.

Параллельно регистрировали УФ-спектры стандартного образца гипоксена. В настоящее время в спектрофотометрии наиболее часто используется способ расчёта, основанный на сравнении поглощения анализируемой лекарственной формы, содержащей ЛВ с поглощением стандартного образца аналогичного наименования, измеренным в одинаковых условиях. Такой подход позволяет исключить влияние многочисленных факторов (погрешности разведения, установки длины волны, влияние температуры).

Для приготовления раствора стандартного образца 0,1г (точную навеску) поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяли в части воды бидистиллированной. Помещали на водяную баню до полного растворения ЛВ. После охлаждения раствора доводили до метки. 1,0 мл разведения помещали в колбу на 50,0 мл и доводили до заданного объёма тем же растворителем. Измерение оптической плотности проводили, выбирая максимальное значение (А) при длине волны от 302 до 307 нм в диапазоне волн 200-380 нм. Результаты исследования приведены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты спектрофотометрического исследования рабочего стандартного образца (PCO) (поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия) и компонентов матрицы в водном растворе

Исследуемый образец	Максимум поглощения, нм
Поли(дигидроксифенилен)тиосульфат натрия PCO ($2 \cdot 10^{-5}$)	Плечо
Матрица с поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом натрия, раствор ($2 \cdot 10^{-5}$)	Плечо
ПВП К-30 раствор ($6,6 \cdot 10^{-5}$)	Нет максимума
Пропиленгликоль-1,2 ($4,5 \cdot 10^{-5}$)	Нет максимума
Натрия метабисульфит ($0,023 \cdot 10^{-5}$)	Нет максимума

Максимум поглощения ПВП К-30 зафиксирован только в диапазоне волн 200-380нм и составляет 217 ± 2 нм.

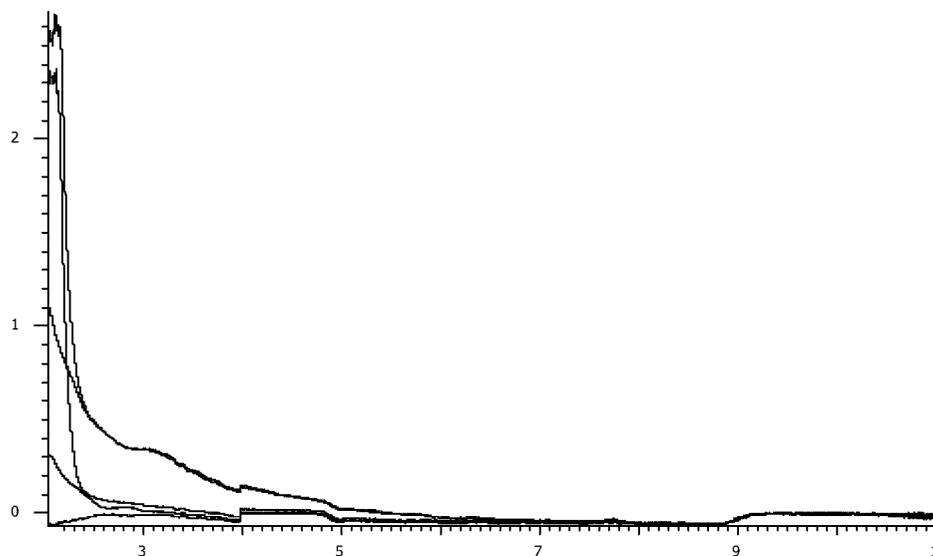


Рис. 1. Спектры поглощения PCO поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия и вспомогательных веществ в диапазоне 200-1100 нм:

1 – раствор пропиленгликоля-1,2; 2 – раствор натрия метабисульфита; 3 – раствор ПВП К30; 4 – разведение PCO поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия; 5 – разведение компонентов матрицы пластыря с поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом натрия (отсчёт спектров от оси абсцисс)

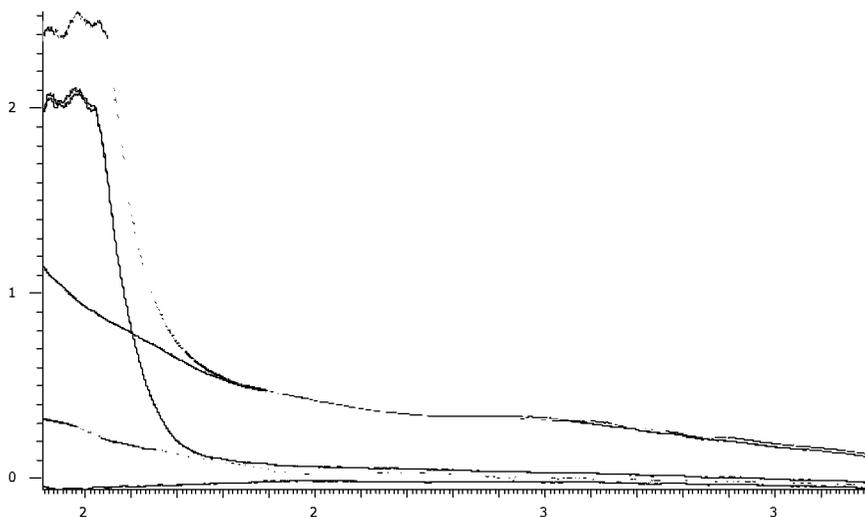


Рис. 2. Спектры поглощения РСО поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия и в спомогательных веществ в диапазоне 200-380 нм:

- 1 – раствор пропиленгликоля-1,2; 2 – раствор натрия метабисульфита;3 – раствор ПВП К30;
- 4 – разведение РСО поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия; 5 – разведение компонентоматрицы пластыря с поли(дигидроксифенилен)тиосульфонатом натрия

Таким образом, установлено, что в диапазоне волн 200-380нм УФ-спектр раствора матрицы с ЛВ практически идентичен спектру РСО поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия и имеет плечо. Вспомогательные вещества не имеют максимумов поглощения в этом диапазоне волн, но оказывают влияние на поглощение поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия. Влияние оказывает ПВП К30 и незначительно натрия метабисульфит (рис. 1, 2).

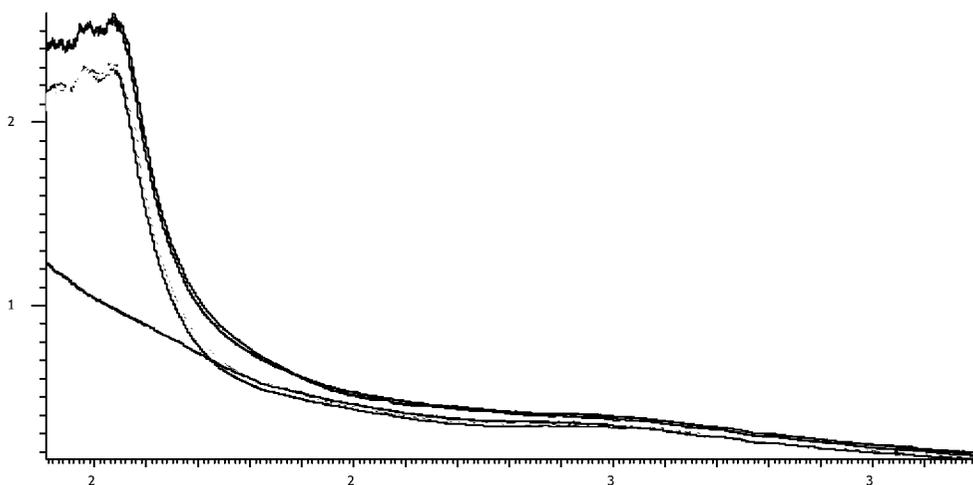


Рис. 3. Спектры поглощения разведения РСО поли(дигидроксифенилен) тиосульфоната натрия и матрицы пластыря в диапазоне 200-380 нм:

- 1 – разведение РСО поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия;
- 2,3 – разведения матрицы пластыря (отсчёт спектров от оси абсцисс)

С целью учёта фонового влияния вспомогательных веществ на поглощения поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия в диапазоне волн 200-380нм нами расчитан поправочный коэффициент. Расчёт осуществляли по формуле 1:

$$K = \text{DPCO} / \text{Диспытуемого раствора} \tag{1}$$

Исходя из серии анализов среднее значение поправочного коэффициента для данного состава пластыря равно 0,98.

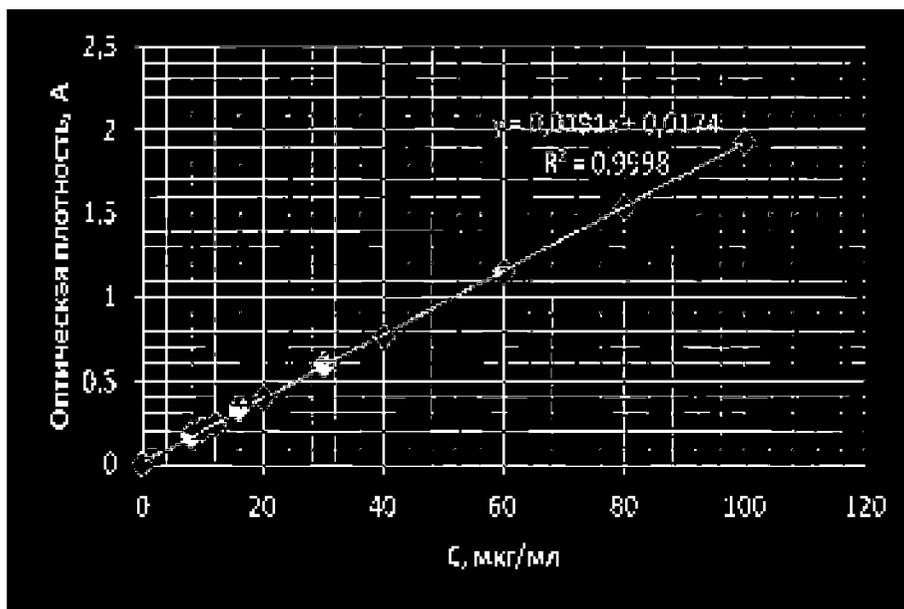


Рис. 4. Градуировочный график зависимости оптической плотности от концентрации раствора поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия

Для подтверждения линейности предлагаемой методики на примере стандартного образца строили градуировочный график зависимости оптической плотности от концентрации раствора поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия. Для этого 0,05 г (точная навеска) СО гипоксена помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 50,0 мл воды бидистиллированной, раствор взбалтывали и доводили водой до метки. Колбу помещали на водяную баню до растворения гипоксена (первичное разведение). Затем в мерные колбы на 50,0 мл помещали соответственно 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0 мл полученного разведения, доводили до метки водой бидистиллированной, перемешивали. В мерные колбы на 100,0мл помещали 3,0 мл первичного разведения и доводили до метки растворителем. При изготовлении разведения также использовали мерные колбы на 250,0 мл, куда помещали 2,0; 3,0 и 4,0 мл первичного разведения соответственно. Измеряли оптическую плотность полученных разведений в диапазоне волн 200-380 нм. Полученные результаты представлены в табл. 2 .

Таблица 2

Значения оптической плотности разведений поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия

$C_{\text{мкг/мл}}$	$C\%$	A
8,0	$0,8 \times 10^{-5}$	0,176
10,0	$1,0 \times 10^{-5}$	0,212
12,0	$1,2 \times 10^{-5}$	0,248
16,0	$1,6 \times 10^{-5}$	0,337
20,0	$2,0 \times 10^{-5}$	0,405
30,0	$3,0 \times 10^{-5}$	0,597
40,0	$4,0 \times 10^{-5}$	0,766
60,0	$6,0 \times 10^{-5}$	1,161
80,0	$8,0 \times 10^{-5}$	1,545
100,0	10^{-4}	1,934



По полученным данным строили градуировочный график (рис. 4) и рассчитывали r – коэффициент корреляции или линейной регрессии (проводили линию тренда), по которому в первом приближении можно судить о жесткости линейной зависимости. Чем ближе этот коэффициент к единице, тем менее случайна линейная зависимость. В аналитической химии в большинстве случаев используют линейные зависимости с коэффициентом корреляции $r \geq 0,98$.

В дальнейшем с использованием метода наименьших квадратов рассчитывали свободный член линейной зависимости (а), угловой коэффициент линейной зависимости (b).

В результате установлено, что в данной области концентраций измеряемого раствора поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия (8-100 мкг/мл) график имеет линейный характер (рис.4) и описывается уравнением $y=0,019x + 0,017$. Коэффициент корреляции равен 0,999, что позволяет использовать данную методику для количественного определения содержания поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия в данном диапазоне концентраций.

Таким образом, методика может быть использована для количественного определения поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия в трансдермальном пластыре.

Для определения количественного содержания поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия (0,1г) удаляли защитное покрытие и помещали пластырь в чашку Петри. Далее прибавляли 50,0мл горячей воды бидистиллированной для растворения компонентов матрицы. Полученный раствор количественно переносили в мерную колбу на 100,0мл и доводили до метки. Помещали колбу на водяную баню до полного растворения компонентов матрицы. После этого колбу охлаждали. 1,0мл данного разведения помещали в мерную в колбу на 50,0мл и доводили водой до метки (испытуемый раствор). Полученное разведение анализировали спектрофотометрически в диапазоне волн 200-380нм (плечо) в кювете с толщиной слоя 10мм. Измерение оптической плотности проводили, выбирая максимальное значение (А) при длине волны от 302 до 307нм. Количество поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия в граммах вычисляли по формуле 2:

$$g = \frac{D_1 \cdot K \cdot a \cdot V_1 \cdot V_2 \cdot V_{PCO}}{DPCO \cdot V \cdot V_0 \cdot V_{нав.}} = \frac{D_1 \cdot K \cdot 0,1 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 1,0}{DPCO \cdot 100 \cdot 50 \cdot 1,0}, \quad (2)$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

$DPCO$ – оптическая плотность разведения PCO ;

a – навеска PCO поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия в граммах (0,1);

V_1, V_2 – объёмы разведений испытуемого раствора (100 и 50мл);

K – поправочный коэффициент (0,98)

V, V_0 – объёмы разведений PCO поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия, мл (100 и 50мл);

V_{PCO} – объём навески разведения PCO в мл (1,0мл);

$V_{нав.}$ – объём навески исследуемого образца в мл (1,0мл).

Параллельно измеряли оптическую плотность стандартного раствора поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия по методике описанной ранее.

Результаты количественного определения поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия в трансдермальном пластыре представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Результаты количественного определения поли(дигидроксифенилен)-
тиосульфоната натрия в трансдермальном пластыре
УФ-спектрофотометрическим методом**

$A_{cm} - 0,405$

№ п/п	Оптическая плотность	Найдено, г.	Метрологические характеристики
1	0,393	0,095	$\bar{X} = 0,096$ $S = 1,265 \cdot 10^{-3}$ $S_{\bar{X}} = 5,164 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{X} = 1,327 \cdot 10^{-3}$ $\varepsilon = \pm 1,382 \%$
2	0,397	0,096	
3	0,393	0,095	
4	0,401	0,097	
5	0,393	0,095	
6	0,405	0,098	



Из данных таблицы видно, что относительная погрешность [2] определения поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия в трансдермальном пластыре составляет $\pm 1,38\%$.

Таким образом, полученные результаты хорошо воспроизводятся и методика может быть рекомендована для количественного определения поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия в составе трансдермального пластыря.

Литература

1. ФСП «Гипоксен Поли(дигидроксифенилен)тиосульфат натрия» № 42-0064345302.
2. ГФ XI издания, выпуск 1, 1987.

SPECTROPHOTOMETRIC DEFINITION OF HYPOXEN IN TRANSDERMAL PLASTER

S.O. Losenkova¹
E.F. Stepanova²

¹*Smolensk State Medica Academy*

²*Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy*

e-mail: losenkova-so@mail.ru

In article data of easily reproduced technique of quantitative definition development of hypoxen (weed (dihydroxyphenilen)thiosulfonas sodium) in structure of transdermal plaster are presented.

Key words: Uf-spectrophotometry, transdermal plaster with hypoxen, spectrum of absorption, a technique of quantitative definition.