



УДК 547.551:615.917:615.277.3:340.67

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНОЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛУТАМИДА В ТАБЛЕТКАХ

В.К. ШОРМАНОВ
Ю.В. АНДРЕЕВА
Д.А. ГЕРАСИМОВ

*Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: r-wladimir@yandex.ru

Изучены особенности поглощения флутамида в среде 0,25 н этанольного раствора гидроксида калия, рассчитаны производные второго порядка. Предложена методика количественного определения флутамида в таблеточной массе и таблетках методом производной спектрофотометрии.

Ключевые слова: флутамид, производная спектрофотометрия.

Флутамид (4'-Нитро-3'-трифторметил-изобутиранилид) – биологически активное вещество, обладающее антиандрогенным действием и достаточно широко применяющееся в медицинской практике для лечения рака предстательной железы с метастазами [1]. По физическим свойствам флутамид представляет собой светло-желтый кристаллический порошок, без запаха, плохо растворимый в воде (9,45 мг/л) и малополярных (углеводороды) органических жидкостях. Он хорошо растворим во многих полярных и среднеполярных органических растворителях (ДМФА, ацетоне, ацетонитриле, этаноле, хлороформе, бензоле) [2, 3]. Температура плавления данного вещества составляет 112 °С. Брутто-формула флутамида – $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$, его молекулярная масса – 276,212 г/моль [6].

Для определения флутамида в субстанции нормативная документация предлагает использование ИК и УФ-спектрофотометрии [5], а также высокоэффективной жидкостной хроматографии (НД 42-12249-07). Метод ВЭЖХ рекомендуется нормативными документами для идентификации и оценки количественного содержания рассматриваемого вещества в таблетках [4, 8, 9].

Использование метода ВЭЖХ для определения флутамида в таблетках предполагает проведение сложной и длительной пробоподготовки, а также использование дорогостоящей аппаратуры и реактивов.

Целью исследования явилась разработка простой и легко выполнимой методики определения флутамида в таблетках, отличающейся необходимыми селективностью, чувствительностью и точностью.

Материалы и методы исследования. Объектами исследования явились флутамид (ФСП 42-0008574004) и таблетки флутамида 0,25 г, соответствующие требованиям НД 42-9117-04 [5, 6].

В качестве аналитического метода рассмотрен метод производной электронной спектрофотометрии, который характеризуется достаточными чувствительностью и точностью, а также обеспечивает необходимую селективность при определении основного действующего вещества в присутствии примесей и вспомогательных веществ таблеточной массы.

В процессе исследования изучены особенности поглощения флутамида в среде 0,25 н этанольного раствора КОН в области длин волн 220-490 нм. Установлено, что флутамид, растворенный в 0,25 н этанольном растворе КОН, имеет в данной области спектра две полосы поглощения с максимумами при 235 нм и 400 нм. При разработке методики количественного определения был выбран аналитический максимум при длине волны 400 нм. Измерения в области данного максимума позволяли повысить селективность и точность определения флутамида в присутствии вспомогательных компонентов лекарственной формы.

Построение градуировочного графика. В ряд мерных колб вместимостью 10 мл вносили 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; и 6 мл 0,1 % раствора флутамида в 0,25 н этанольном растворе КОН и доводили до метки 0,25 н этанольным раствором КОН. Оптические плотности полученных растворов измеряли на приборе СФ-2000 в кюветках с толщиной рабочего слоя 10 мм на фоне 0,25 н этанольного раствора КОН в диапазоне длин волн 250-490 нм. Показания оптической плотности каждого из растворов регистрировали через каждые 5 нм. Производные спектров рассчитывали методом численного дифференцирования. При переходе от первых ко вторым производным уменьшали шаг дифференцирования для снижения влияния шума. Первые производные рассчитывали по формулам: $A'n = A_{n+2} - A_n$; $A'n+1 = A_{n+3} - A_{n+1}$; $A'n+2 = A_{n+4} - A_{n+2}$; $A'n+3 =$

$A_{n+5}-A_{n+3}$ и т.д., где $A_n, A_{n+1}, A_{n+2}, A_{n+3}, A_{n+4}, A_{n+5}$ – значения оптической плотности фотометрируемого раствора, измеренные через определённый интервал длин волн. Вторые производные рассчитывали по формулам: $A''_n = A_{n+1}-A''_{n-1} = (A_{n+3}-A_{n+1}) - (A_{n+2}-A_n)$; $A''_{n+1} = A'_{n+2}-A'_{n+1} = (A_{n+4}-A_{n+2}) - (A_{n+3}-A_{n+1})$ и т. Д. По результатам измерений строили график зависимости второй производной (A''_n) в области ее максимума при 400 нм от концентрации анализируемого вещества в фотометрируемом растворе C (мкг/мл), определяли его линейный участок и методом наименьших квадратов рассчитывали уравнение градуировочного графика, которое в данном случае имело вид:

$$A'' = 0,02106 \cdot C - 0,00467,$$

где A'' – производная второго порядка от значения оптической плотности, C – концентрация анализируемого вещества в фотометрируемом растворе, мкг/мл.

УФ-спектр флутамида в 0,25 н этанольном растворе КОН (слева), а также его производная второго порядка (справа) представлены на рисунке, аналитический максимум отмечен стрелкой.

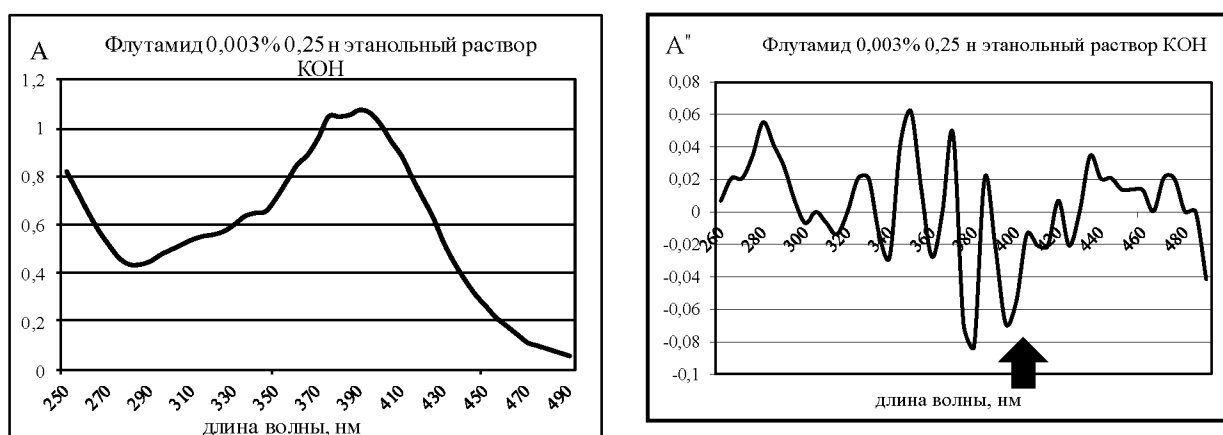


Рис. 1. Спектр поглощения флутамида в 0,25 н этанольном растворе КОН и график его производной второго порядка

На основании предварительных исследований была разработана методика количественного определения флутамида по вторым производным УФ-спектра.

Методика определения в таблеточной массе и таблетках 0,25 г. Определенное количество таблеточной массы или истертого образца (точная навеска) лекарственной формы (таблеток), содержащее около 0,35 г флутамида, помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, встряхивали с 10-15 мл этанола в течение 2-3 минут и доводили объём раствора в колбе до метки этанолом. Раствор фильтровали, через фильтр предварительно промытый 0,25 н этанольным раствором КОН, первые 5-7 мл фильтрата отбрасывали. 0,35 мл, взятые из последующих порций полученного фильтрата, вносили в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили 0,25 н этанольным раствором КОН до метки. 3 мл полученного раствора вносили в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводили 0,25 н этанольным раствором КОН до метки. Измеряли оптическую плотность последнего раствора на спектрофотометре СФ-2000 и по описанной выше схеме рассчитывали вторые производные полученных спектральных кривых. Количество флутамида рассчитывали, используя градуировочный график, и пересчитывали на навеску.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты шести параллельных определений флутамида в таблеточной массе и таблетках 0,25 г представлены в таблицах 1 и 2.



Таблица 1

Результаты количественного определения флутамида в таблеточной массе методом производной спектрофотометрии (n=6; P=0,95)

Содержание флутамида в таблеточной массе, необходимой для формирования 1 таблетки, г	Взято таблеточной массы на анализ, г	Найдено		Метрологические характеристики	Содержание по НД
		г	% к номиналу		
0,25	0,51326	0,33544	95,84	$\bar{x} = 99,13$ $S = 3,80$ $S_{\bar{x}} = 1,55$ $\Delta\bar{x} = 3,99$ $\varepsilon = 4,03$	$\pm 7,5\%$ ГФ XI, т. 2, ФС «Таблетки»
	0,54125	0,36305	103,73		
	0,52981	0,34481	98,54		
	0,55112	0,36071	103,06		
	0,59967	0,34793	99,41		
	0,51920	0,32963	94,18		

Таблица 2

Результаты количественного определения флутамида в таблетках методом производной спектрофотометрии (n=6; P=0,95)

Номинальное содержание флутамида в 1 таблетке, г	Взято лекарственной формы на анализ, г	Найдено		Метрологические характеристики	Содержание по НД
		г	% к номиналу		
0,25	0,52238	0,34244	97,84	$\bar{x} = 99,23$ $S = 4,14$ $S_{\bar{x}} = 1,69$ $\Delta\bar{x} = 4,35$ $\varepsilon = 4,38$	$\pm 7,5\%$ ГФ XI, т. 2, ФС «Таблетки»
	0,53263	0,34811	99,46		
	0,54383	0,36655	104,73		
	0,51801	0,33208	94,88		
	0,54168	0,34443	98,41		
	0,55076	0,35724	102,06		

Как свидетельствуют полученные данные, предложенная методика характеризуется достаточными воспроизводимостью и правильностью. Относительная ошибка среднего результата (n=6; P=0,95) при определении флутамида в таблеточной массе составила 4,03%, а при определении в таблетках – 4,38%.

По сравнению с официальной методикой определения флутамида в таблетках (образцово-фазовый вариант ВЭЖХ; НД 42-9117-04) разработанная методика даёт сопоставимые результаты, но значительно упрощает процесс пробоподготовки и проведения анализа, исключая применение сложной и дорогостоящей аппаратуры.

Продолжительность одного определения не превышает 10-15 минут.

Методика позволяет достаточно быстро и селективно оценить количественное содержание анализируемого вещества в рассматриваемой лекарственной форме в присутствии вспомогательных веществ с точностью, достаточной для подобного рода исследований.

Выводы:

1. Разработана методика фотометрического определения флутамида в таблетках на основе расчёта вторых производных его спектров в 0,25 н этанольном растворе КОН.

2. Предлагаемая методика сопоставима с методикой, рекомендуемой нормативной документацией, характеризуется простотой, селективностью и необходимой точностью. Относительная ошибка среднего результата (n=6; P=0,95) при определении в таблетках 0,25 г составляет 4,38%.

Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства 16-е изд.-М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
2. Шорманов В.К., Андреева Ю.В. Идентификация флутамида методом электронной спектрофотометрии // Биомедицинская инженерия и биотехнология: сб. материалов VI Всерос. науч.-практ. конф. С междунар. участием. – Курск: Изд-во КГМУ, 2013. – С. 31-33.
3. Шорманов В.К., Андреева Ю.В. Количественное определение 4'-нитро-3'-трифторметил-изобутиранилида на основе поглощения в среде этанола // Биомедицинская инженерия и биотехнология:



сб. материалов VI Всерос. науч.-практ. конф. С междунар. участием. – Курск: Изд-во КГМУ, 2013. – С. 39-42.

4. Флутамид. Субстанция // Американская фармакопея на русском языке. Т. 2. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2012. – С. 1889-1890.

5. Флутамид. Субстанция // ОАО «Фармакон». – 2005. – ФСП 42-0008574004. – С. 1-11.

6. Флутамид. Таблетки 250 мг // «Фармация», производство «Хойманн Фарма ГмбХ» (Германия). – 2004. – НД 42-9117-04. – С. 1-14.

7. Ярушок Т.А., Шохин И.Е., Савченко А.Ю. Определение равновесной биофармацевтической растворимости субстанции флутамида. – М.: Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова – 2012. – № 1. – С. 30-35.

8. Flutamide. Substance // British pharmacopoeia.-London: British Pharmacopoeia Commission. – 2009. – P. 2650-2652.

9. Salgado H.R.N., Menezes M., Storti M.P.B. Determination of Flutamide in Tablets by High-Performance Liquid Chromatography // Acta Farm. Bonaerense. – 2005. –Vol. 24, № 2. – P. 246-249.

THE APPLYING OF DERIVATIVE SPECTROPHOTOMETRY FOR FLUTAMIDE DETERMINATION IN TABLETS

V.K. SHORMANOV

Y.V. ANDREEVA

D.A. GERASIMOV

Kursk State Medical University

e-mail: r-wladimir@yandex.ru

The features of the absorption of flutamide in the 0.25 N alcoholic potassium hydroxide solution have been studied, second derivatives have been calculated. The method for the quantitative determination of flutamide in the tablet mass and tablets using derivative spectrophotometry has been offered.

Key words: flutamide, derivative spectrophotometry.