

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ СПЕКТРОВ ВТОРОГО ПОРЯДКА ДЛЯ ОЦЕНКИ СОДЕРЖАНИЯ МЕБЕНДАЗОЛА В ТАБЛЕТКАХ

© Шорманов В.К., Щербakov Д.П.

Кафедра фармацевтической, токсикологической и аналитической химии
Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: R-WLADIMIR@yandex.ru

Объектом исследования явился мебендазол (метил 5-бензоил-2-бензимидазол-карбамат) и таблетки мебендазола с содержанием 0,1 г действующего начала. Проведено исследование характера поглощения электромагнитного излучения рассматриваемым аналитом в среде диметилсульфоксида в диапазоне длин волн 245-380 нм. Определены производные второго порядка удельного коэффициента поглощения в области максимума при 320 нм. Выявлено наличие линейной зависимости производных второго порядка удельного коэффициента поглощения электронного спектра мебендазола в среде диметилсульфоксида от содержания аналита в фотометрируемом растворе (диапазон концентраций 1-20 мкг/мл). По результатам полученных данных построен градуировочный график, рассчитано его уравнение. Коэффициент корреляции превышает 0,99. Разработана относительно простая и легко выполнимая методика оценки количественного содержания мебендазола в таблетках, удовлетворяющая критериям линейности, селективности и необходимой чувствительности.

Ключевые слова: мебендазол, производная спектрофотометрия, таблетки, количественное определение.

USE OF SECOND-ORDER SPECTRA DERIVATIVES FOR ESTIMATION OF MEBENDAZOLE CONTENT IN TABLETS

Shormanov V.K., Shcherbakov D.P.

Department of Pharmaceutical, Toxicological and Analytical Chemistry of Kursk State Medical University, Kursk

Mebendazole (methyl 5-benzoyl-2-benzimidazole-carbamate) and Mebendazole tablets containing 0.1 g of effective agent were the subjects of the study. The character of absorbing electromagnetic radiation by the analyte under examination in a medium of dimethylsulfoxide in a wavelength range of 245-380 nm was investigated. The second-order derivatives of the peak absorption coefficient with 320 nm were determined. The presence of a linear dependence of the second-order derivatives of the specific absorption coefficient of Mebendazole electronic spectrum in dimethylsulfoxide medium on the analyte content in the photometrized solution (concentration range 1-20 µg / ml) was revealed. Based on the results of the data obtained, a calibration graph is constructed, its equation is calculated. The correlation coefficient exceeds 0.99. A relatively simple and easily feasible method for estimating the quantitative content of Mebendazole in tablets has been developed, which meets the criteria of linearity, selectivity, and necessary sensitivity.

Keywords: Mebendazole, derivative spectrophotometry, tablets, quantitative determination.

Мебендазол (метил 5-бензоил-2-бензимидазол-карбамат) (синонимы и торговые названия: метил (5-бензоил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамат, метиловый эфир (5-бензоил-1Н-бензимидазол-2-ил)-карбаминовой кислоты, R 17635, вермокс, тельмин, мебенвет, пантельмин, бантенол) используется в медицине как лекарственное средство глистогонного действия. Данное лекарственное средство, как известно, действует посредством необратимого ингибирования поглощения глюкозы у паразита, что приводит к истощению запаса гликогена, препятствует синтезу клеточного тубулина, а также тормозит синтез нуклеозидтрифосфата. Только 5-10% препарата всасывается из желудочно-кишечного тракта человека. Мебендазол в составе антигельминтных препаратов находит также применение в ветеринарной практике [3, 7, 12].

По физическим свойствам мебендазол представляет собой беловато-желтый аморфный по-

рошок, практически нерастворимый в воде (71,3 мг/л при 25°C), спиртах и слабых кислотах, труднорастворимый в этилацетате, других эфирах и трихлорметане, легко растворимый в метановой кислоте, диметилформамиде и диметилсульфоксиде [9, 12].

Точка плавления препарата – 288,5°C, pK_a – 6,6. Его брутто-формула $C_{16}H_{13}N_3O_3$, молекулярная масса – 295,293 г/моль [10, 11].

Рассматриваемое вещество достаточно токсично для различных видов теплокровных, в том числе и для человека. LD_{50} при пероральном введении лабораторным мышам составляет 620 мг/кг, овцам – более 80 мг/кг, крысам – 714 мг/кг [12].

Предложенные официальной литературой методы количественного определения мебендазола, как правило, используют сложную, длительную пробоподготовку, а также дорогостоящую аппаратуру и реактивы.

Относительно простым и доступным аналитическим методом определения азотсодержащих биологически активных соединений, в частности мебендазола, в лекарственных формах является электронная спектрофотометрия [5, 6, 13, 14].

Цель исследования – разработка сравнительно простой, легко выполнимой и селективной методики оценки содержания мебендазола в таблетках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования явились мебендазол (метил 5-бензоил-2-бензимидазол-карбамат) [ФС 001436-170616] и таблетки мебендазола 0,1 г, соответствующие требованиям нормативной документации [НД 42-6939-05].

В качестве аналитического метода предложена производная спектрофотометрия. Данный метод основан на вычислении производных спектров различного порядка [7, 8].

С нашей точки зрения, для количественного определения аналитов наиболее целесообразно использование производных второго порядка [1, 2].

При расчете производных повышается уровень дифференциации полос поглощения, обеспечивается разделение взаимоперекрывающихся полос, уточняется истинное положение точек экстремумов. Все это повышает селективность определения аналита в сложных смесях веществ, к которым можно отнести лекарственные формы, в частности таблетки.

В нашем случае расчет производных спектров второго порядка применен нами для определения мебендазола в таблетках с содержанием действующего вещества 0,1 г.

Предварительно изучались особенности поглощения мебендазолом электромагнитного излучения ультрафиолетового и видимого диапазонов в различных растворяющих средах.

Оптическая плотность растворов мебендазола в оптимальной растворяющей среде измерялась на приборе СФ-56 в кварцевых кюветках с толщиной рабочего слоя 10 мм с шагом 5 нм. Производные второго порядка оптических плотностей рассчитывали методом численного дифференцирования. Для сглаживания шума последовательно уменьшали шаг дифференцирования [4].

Переходя в расчетах к удельному коэффициенту светопоглощения (E), значения второй производной, взятые по модулю, умножали на 1000.

При построении градуировочного графика для количественной оценки аналита были определены производные второго порядка оптической плотности для наиболее длинноволнового максимума, что должно было обеспечить селективность и необходимую воспроизводимость метода.

Для построения градуировочного графика готовили ряд разведений мебендазола в диметилсульфоксиде с последовательно возрастающей концентрацией: 1, 2, 5, 10, 15, 20 мг/мл. Оптическая плотность стандартных растворов была измерена на фоне диметилсульфоксида в кюветках с толщиной рабочего слоя 10 мм на приборе СФ-56 с шагом 5 нм. Производные второго порядка от удельного коэффициента поглощения (E) для каждого разведения рассчитывали методом численного дифференцирования. По результатам проведенных измерений и расчетов строили график зависимости второй производной (E'') от концентрации мебендазола в том или ином фотометрируемом разведении в области аналитического максимума и, используя метод наименьших квадратов, получали уравнение градуировочного графика.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате предварительных исследований выяснено, что наиболее оптимальным растворителем для спектрофотометрии мебендазола в УФ и видимом спектре можно считать диметилсульфоксид.

Спектральные кривые, построенные по значениям удельного коэффициента поглощения и его производной второго порядка, отражающие характер поглощения электромагнитного излучения мебендазолом в среде диметилсульфоксида в диапазоне длин волн 245-380 нм, имеют две точки экстремумов (максимумов) при 265 нм и 320 нм.

Кривые исходного электронного спектра поглощения аналита в диметилсульфоксиде и производной второго порядка электронного спектра в этом же растворителе представлены на рис. 1 и рис. 2.

Градуировочный график для определения мебендазола методом производной УФ спектрофотометрии имеет вид:

$$E'' = 4,82853 \cdot C + 0,03335,$$

где E'' – производная второго порядка удельного коэффициента поглощения, C – концентрация аналита в исследуемом растворе, мкг/мл.

Форма градуировочного графика представлена на рис. 3.

Как видно из представленного рисунка, график отражает линейную зависимость второй производной удельного коэффициента поглощения от содержания аналита в единице объема (мкг/мл) диметилсульфоксидного раствора. По результатам полученных данных была разработана методика определения количества мебендазола в таблетках и таблеточной массе.

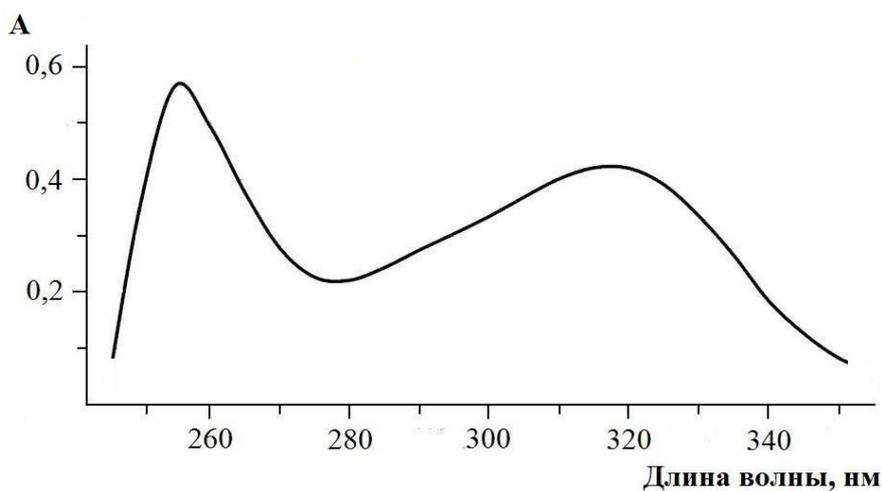


Рис. 1. Спектр поглощения 0,01% раствора мебендазола в диметилсульфоксиде.

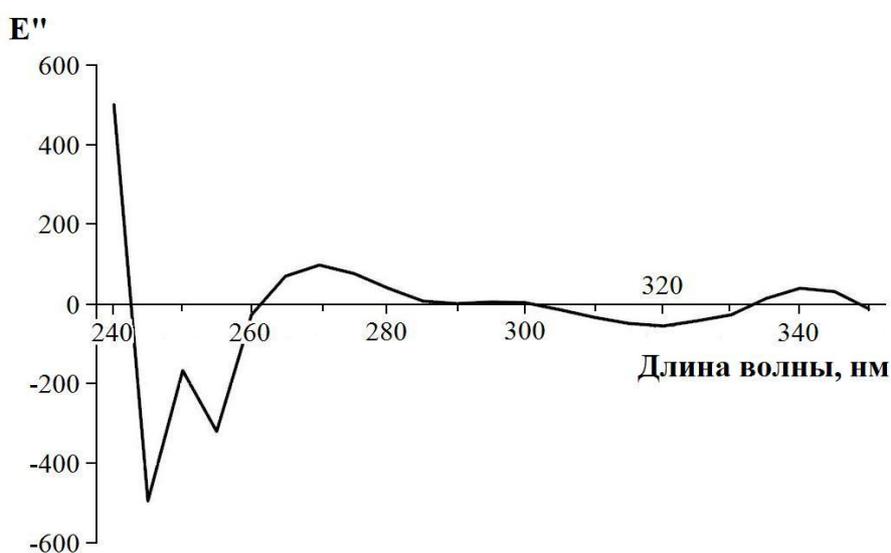


Рис. 2. Кривая производной второго порядка спектра поглощения 0,01% раствора мебендазола в диметилсульфоксиде.

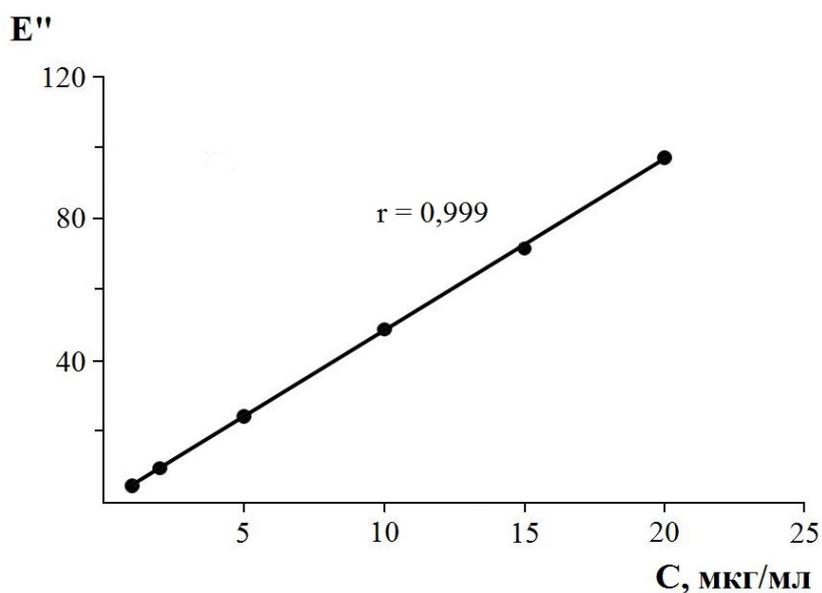


Рис. 3. Градуировочный график зависимости второй производной удельного коэффициента поглощения от концентрации мебендазола в фотометрируемом растворе.

Таблица 1

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

Содержание мебендазола в таблеточной массе, необходимой для формирования 1 таблетки, г	Взято таблеточной массы на анализ, г	Найдено		Метрологические характеристики
		г в пересчете на среднюю массу таблетки	% от номинального содержания	
0,1	0,28986	0,09875	98,75	$\bar{x} = 99,94$ $S = 1,8093$ $S_r, \% = 1,8104$ $S_{\bar{x}} = 0,7386$ $\Delta \bar{x} = 1,8983$ $\varepsilon = 1,90$
	0,30814	0,10134	101,34	
	0,29458	0,10015	100,15	
	0,31021	0,09709	97,09	
	0,29154	0,10021	100,21	
	0,28876	0,10212	102,12	

Таблица 2

Результаты количественного определения мебендазола в таблетках 0,1 г методом производной спектрофотометрии (n=6; P=0,95)

Номинальное содержание мебендазола в 1 таблетке, г	Взято лекарственной формы на анализ, г	Найдено		Метрологические характеристики
		г в пересчете на среднюю массу таблетки	% от номинального содержания	
0,1	0,29356	0,09892	98,92	$\bar{x} = 100,18$ $S = 1,8879$ $S_r, \% = 1,8845$ $S_{\bar{x}} = 0,7707$ $\Delta \bar{x} = 1,9808$ $\varepsilon = 1,98$
	0,29097	0,09747	97,47	
	0,30074	0,10031	100,31	
	0,30012	0,10258	102,58	
	0,29913	0,10192	101,92	
	0,29872	0,09989	99,89	

Допустимое содержание мебендазола в таблетках 0,1 г согласно ГФ XI (ФС «Таблетки») составляет 0,925-1,750 г (отклонение не более 7,5%)

Методика определения в таблетках 0,1 г и таблеточной массе. Точную навеску таблеточной массы или истертых таблеток, содержащую около 0,1 г вещества, помещали в мерную колбу на 10 мл, встряхивали с 5-7 мл диметилсульфоксида в течение 2-3 минут и доводили объем раствора в колбе растворителем до метки (раствор А). Приготовленный раствор фильтровали через предварительно промытый диметилсульфоксидом фильтр, первые 2-3 мл отбрасывали. В мерную колбу на 50 мл переносили 2,5 мл полученного фильтрата и доводили объем раствора до метки диметилсульфоксидом (раствор Б). 1,0 мл раствора Б переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили до метки этим же растворителем (раствор В). Оптическую плотность приготовленного раствора В измеряли на приборе СФ-56 и по описанной выше методике рассчитывали производные второго порядка полученных электромагнитных спектров. Количественное содержание мебендазола рассчитывали по уравнению

градуировочного графика, указанного выше, с учетом навески.

Результаты шести параллельных определений мебендазола в таблетках 0,1 г и таблеточной массе представлены в таблицах 1 и 2.

Как свидетельствуют данные, полученные в ходе исследования, предложенная нами методика отвечает критериям линейности, правильности и прецизионности. Предел обнаружения (ПО) мебендазола на основе расчета вторых производных в пересчете на 1 мл фотометрируемого раствора составляет 0,5 мкг, а предел количественного определения (ПКО) – 1 мкг/мл, Относительная ошибка среднего результата (n=6; P=0,95) при определении мебендазола в таблеточной массе составила 1,90%, а при определении в таблетках – 1,98%.

Время определения одного исследования не превышает 10-12 минут.

Представленная нами методика дает возможность количественно определить содержание анализа в представленной лекарственной форме, яв-

ляясь достаточно селективной по отношению к вспомогательным веществам, и обеспечить оптимальную скорость выполнения, не пренебрегая необходимой точностью для подобных исследований.

Предлагаемая методика относительно проста, селективна по отношению к вспомогательным веществам таблеточной массы, приемлема по основным валидационным характеристикам.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Изучены особенности электронных спектров второго порядка мебендазола в среде диметилсульфоксида.

2. Разработана методика количественной оценки содержания мебендазола в таблетках 0,1 г на основе производной спектрофотометрии с использованием в качестве растворяющей среды диметилсульфоксида.

3. Представленная методика проста, легко выполнима и удовлетворяет критериям линейности, селективности и необходимой чувствительности. Относительная ошибка среднего результата ($n=6$; $P=0,95$) при определении в таблетках 0,1 г составляет 1,98%.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вергейчик Т.Х., Шабалин С.В.* Определение карбамазепина в трупном материале с использованием производной спектрофотометрии // Судебно-медицинская экспертиза. – 1993. – Т. 36, № 1. – С. 32-34.
2. *Карташов В.А., Чернова Л.В.* Применение метода производной УФ-спектрофотометрии для анализа кветиапина, выделенного из мочи // Новые технологии. – 2012. – № 2. – С. 236-240.
3. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. 16-е изд. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
4. *Шорманов В.К., Андреева Ю.В., Герасимов Д.А.* Применение производной спектрофотометрии для определения флутамида в таблетках // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2014. – № 24 (Вып. 28). – С. 231-234.
5. *Шорманов В.К., Столяров М.Л.* Спектрофотометрическое определение циклофосфана и ифосфамида на основе получения их нитропроизводных // Научные ведомости Белгородского университета. Медицина. Фармация. – 2014. – № 11 (Вып. 26). – С. 256-259.
6. *Шорманов В.К., Счастливая О.А., Андреева Ю.В.* Фотометрическое определение производных амида сульфаниловой кислоты в лекарственных формах и плазме крови // Журнал аналитической химии. – 2014. – Т. 69, № 10. – С. 1059-1064. – doi: 10.7868/S0044450214100132.
7. *Attia K.A.-S.M., Nassar M.W.I., El-Dosoky M., Madkour A.W.* Spectrophotometric Methods for Determination of Mebendazole in Presence of its Alkaline Induced Degradation Product in Pure Form and Pharmaceutical Preparation // Ijppr. Human. – 2015. – Vol. 4, N 3. – P. 1-19.
8. *Bhusari K.P., Khedkar P.B., Dhole S., Banode V.S.* Derivative and Q-analysis Spectrophotometric Methods for Estimation of Hydrochlorothiazide and Olmesartan Medoxomil in Tablets // Indian. J. Pharm. Sci. – 2009. – Vol. 71, N 5. – P. 505-508. – doi: 10.4103/0250-474X.58176.
9. British Pharmacopoeia. 2009. – London: The Stationery Office, 2009. – 10952 p.
10. European Pharmacopoeia. 8th ed. – Strasbourg: Directorate for the Quality of Medicines and Health Care of the Council of Europe (EDQM), 2012. – 3655 p.
11. Mebendazole [Электронный ресурс] // DrugBank. – Режим доступа: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00643>, свободный (05.06.2017).
12. Mebendazole [Электронный ресурс] // PubChem: Open chemistry Database. – Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/mebendazole#section=Top>, свободный (05.06.2017).
13. *Swamy N., Basavaiah K.* Selective and sensitive assay of mebendazole in pharmaceuticals using bromocresol green by spectrophotometry // Thai J. Pharm. Sci. – 2013. – Vol. 37, N 4. – P. 171-185.
14. *Zaazaa H.E., Abbas S.S., El-Sherif Z.A., El-Zeany B., El-Haddad D.A.* Stability indicating spectrophotometric methods for determination of tiemonium methylsulphate in the presence of its degradation products // J. Appl. Pharm. Sci. – 2014. – Vol. 4, N 1. – P. 33-45. – doi: 10.7324/JAPS.2014.40106.