

И. Ю. Новикова, А. А. Тулаганов

УСТАНОВЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ И ОЦЕНКА ЧИСТОТЫ СУБСТАНЦИИ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ГАЛАНТАМИНА ГИДРОБРОМИДА

Ташкентский фармацевтический институт, Республика Узбекистан

Галантамина гидробромид широко применяется в медицине для лечения миастении, прогрессивной мышечной дистрофии, невритов, радикулитов, психогенной импотенции и другой патологии [1].

Для идентификации галантамина гидробромида в нормативной документации (НД) на лекарственное вещество и лекарственную форму (0,5 % раствор для инъекций) приведена неспецифическая реакция с молибдатом аммония в серной кислоте [2, 3]. Чистота лекарственного вещества согласно НД устанавливается методом ТСХ на стеклянных пластинках со слоем силикагеля КСК, приготовляемых в лабораторных условиях [2]. Определение примесей для лекарственной формы галантамина гидробромида не приведено [3]. Приведенная в НД методика определения чистоты субстанции галантамина гидробромида длительна и малочувствительна, при проведении методики не наблюдается разделения основного вещества и сопутствующих примесей.

Целью настоящей работы является разработка специфической и более чувствительной методики для подтверждения подлинности и установления возможных примесей в субстанции исследуемого лекарственного вещества и его лекарственной форме с использованием метода ТСХ.

Экспериментальная часть

Для проведения исследований использовались образцы субстанции и лекарственной формы галантамина гидробромида, выпускаемые ОАО Узхимфарм.

Приготовление испытуемых образцов. Из исследуемой субстанции был приготовлен 0,5 % раствор, в

качестве растворителя использовался 50 % этиловый спирт, что способствовало более быстрому по сравнению с водным раствором нанесению испытуемого раствора на слой сорбента.

0,5 % водный раствор галантамина гидробромида (лекарственная форма) использовался без предварительной подготовки.

В качестве раствора вещества-свидетеля использовался 0,1 % спиртовой раствор алкалоида галантамина.

Хроматографирование. На линию старта хроматографической пластинки калиброванным капилляром наносили три пробы:

15 мкл (содержащие 75 мкг вещества) испытуемого раствора галантамина гидробромида;

15 мкл (содержащие 75 мкг вещества) лекарственной формы;

20 мкл (содержащие 20 мкг вещества) спиртового раствора алкалоида галантамина.

Пробы наносились на стартовую линию хроматографической пластинки в виде аккуратных тонких полосок длиной до 1 см. Пластинку с нанесенными пробами высушивали при комнатной температуре, затем помещали в насыщенную в течение получаса камеру со смесью растворителей и хроматографировали восходящим способом. По окончании хроматографирования пластинку вынимали, высушивали при комнатной температуре и проявляли соответствующим проявителем, отмечая пятна основного вещества и примесей.

Таблица 1
Пределы обнаружения галантамина гидробромида на пластинке "Silfol UV-254" при использовании различных проявителей

Количество вещества, мкг	Реактив Драгендорфа	0,1 % раствор эозината натрия	УФ-облучение			
			до обработки хроматограммы раствором эозината натрия		после обработки хроматограммы раствором эозината натрия	
			при 254 нм	при 366 нм	при 254 нм	при 366 нм
0,125	—	—	—	—	—	—
0,25	—	—	—	—	—	—
0,5	—	—	—	—	+	—
1	—	—	—	+	+	+
2	+	—	—	+	+	+
5	+	—	—	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+

Таблица 2
Хроматографическая подвижность галантамина гидробромида на пластинках "Silfol UV-254" в различных системах растворителей

№	Система растворителей	R _f
1	n-Гексан — хлороформ — диэтиламин (10 : 8 : 2)	0,86
2	Хлороформ — ацетон — конц. раствор аммиака (75 : 25 : 1)	0,70
3	Циклогексан — хлороформ — диэтиламин (25 : 20 : 5)	0,75
4	Этилацетат — метанол — вода (40 : 10 : 1)	0,05
5	Хлороформ — этилацетат — метанол (2 : 2 : 1)	0,45
6	n-Бутанол — ледяная уксусная кислота — вода (4 : 1 : 1)	0,21
7	n-Бутанол — ледяная уксусная кислота — вода (9 : 3 : 3)	0,43
8	n-Бутанол — ледяная уксусная кислота — вода (4 : 5 : 1)	0,33
9	n-Бутанол — ледяная уксусная кислота — вода (8 : 3 : 4)	0,24
10	Ледяная уксусная кислота — вода — диэтиловый эфир (3 : 1 : 5)	0,68

Таблица 3
Хроматографические данные галантамина гидробромида и его лекарственной формы (система БУВ 8 : 3 : 4)

Анализируемые соединения	R_{f1}	R_{f2}	R_{f3}	R_{f4}
Субстанция	0,24	0,33	0,48	0,54
Лекарственная форма	0,23	0,34	0,47	0,55
Свидетель — алкалоид галантамин	0,24

Подбор системы растворителей и проявителя. В результате исследований была изучена хроматографическая подвижность галантамина гидробромида в различных системах растворителей, на различных пластинках (“Silufol UV-254”, “Silufol UV-366” и “Silufol” производства Чехии, готовых стеклянных пластинках со слоем сорбента Kieselgel 60 GF₂₅₄ фирмы Merck (Германия), стеклянных пластинках со слоем силикагеля КСК и силикагеля LS 5/40 μ фирмы Chemapol (Чехия)), и с использованием различных проявителей (реактив Драгендорфа, 0,1 % раствор эозината натрия, облучение УФ-светом при 254 и 366 нм до и после обработки хроматограмм раствором эозината натрия).

Также была изучена возможность разделения галантамина гидробромида и сопутствующих примесей при хроматографировании в исследуемых системах растворителей.

По результатам проведенных исследований было установлено, что наиболее подходящими для целей идентификации и определения примесей в исследуемой субстанции и лекарственной форме являются пластинки “Silufol UV-254” размером 20x20, а наиболее чувствительным проявителем является УФ-облучение при 254 нм после обработки хроматографической пластинки 0,1 % раствором эозината натрия (предел обнаружения галантамина гидробромида составляет 0,5 мкг, табл. 1).

Хроматографическая подвижность галантамина гидробромида на данных пластинках отражена в табл. 2.

Системой, обеспечивающей наиболее приемлемое разделение галантамина гидробромида и сопутствующих примесей, является смесь растворителей *n*-бутанол — ледяная уксусная кислота — вода (БУВ) в соотношении 8 : 3 : 4. При просмотре обработанной 0,1 % раствором натрия эозината хроматографической пластинки в УФ-свете при 254 нм зоны адсорбции основного вещества и примесей обнаруживаются в виде фиолетовых пятен на желтом фоне. Значения R_f галантамина гидробромида и примесей приведены в табл. 3. Данные являются средними 10 определений.

Следует отметить, что появление всех пятен на хроматограмме наблюдается при нанесении на пластинку не менее 75 мкг вещества из раствора субстанции или лекарственной формы. При нанесении на пластинку 50 мкг вещества наблюдается появление лишь одного дополнительного пятна с $R_f = 0,54 - 0,55$. При увеличении количества вещества, нанесенного на хроматографическую пластинку, до 200 мкг наблюдается заметное разрастание площади пятен адсорбции и их перекрывание. Наиболее четкое разделение галантамина гидробромида и примесей происходит при хроматографировании от 75 до 100 мкг исследуемого вещества из раствора субстанции или лекарственной формы.

Как видно из табл. 3, при хроматографировании субстанции и лекарственной формы галантамина гидробромида в указанных выше условиях, нами отмечалось наличие дополнительных зон адсорбции, причем характер расположения и окраска этих зон при хроматографировании субстанции и лекарственной формы, одинаков. Полученные данные позволяют сделать вывод о присутствии как в субстанции, так и в лекарственной форме сопутствующих примесей, по всей видимости, являющихся посторонними алкалоидами, попавшими в субстанцию в процессе ее получения.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, т.1, Ташкент (1998), сс. 197 – 198.
2. ФС 42-Уз-0032–96 Галантамина гидробромид.
3. ФС 42-Уз-0050–96 Раствор гидробромида 0,5 % для инъекций.

Поступила 26.02.02