

**Визначення якості медпрепарату від куріння ТАБЕКС
методом хроматографії**

Ми живемо у складному світі, який постійно нас випробовує на міцність. Екологічний стан навколишнього середовища постійно погіршується. Важливою екологічною проблемою останнім часом стало тютюнопаління. Тютюновий дим містить канцерогенні речовини: нікотин, чадний газ, амоніак, синильну кислоту, ціаністий водень, ацетон та значну кількість речовин, які спричиняють утворення злякисних пухлин. Тютюнопаління – один з найбільш поширених видів побутової токсикоманії, сама найпоширеніша у всьому світі шкідлива звичка. Палінням спричинені 30% усіх смертей від онкологічних захворювань. Воно зумовлює розвиток раку органів дихання, включаючи порожнину рота та верхніх дихальних шляхів, стравоходу, підшлункової залози.

Незважаючи на знання про шкоду тютюнопаління та десятки років боротьби з цією звичкою, кількість людей, які палять у всьому світі неухильно зростає. Однак, зусилля по боротьбі з тютюнопалінням міжнародної спільноти та лікарів починають поступово давати перші результати, особливо в економічно розвинених країнах. Статистичні дані опитування населення показують, що близько 70% постійно палючих людей хотіли б кинути палити [1]. Однак самостійно відмовитись від паління дуже важко, що пояснюється нікотиною залежністю та іншими патофізіологічними механізмами дії тютюну. Тому допомога бажаному кинути курити набуває життєво важливого значення. Одним з методів допомоги є використання лікарського препарату ТАБЕКС. Препарат користується популярністю серед курців. На відміну від інших засобів таблетки ТАБЕКС є натуральним продуктом. У його склад входить активний компонент алкалоїдної групи (цитизин). Цитизин за своїми хімічними властивостями є аналогом нікотину. Потрапляючи в організм людини, він вступає в реакції, які подібні до нікотинової речовини. Це дозволяє

поступово припинити паління та значно зменшити інтенсивність абстинентних явищ.

Одним з етапів створення лікарського препарату ТАБЕКС є розробка методів його якісного та кількісного аналізу. Для ідентифікації та граничного контролю домішок у фармацевтичному аналізі медпрепарату ТАБЕКС використовуються хроматографічні методи, а саме газорідинна хроматографія (ГРХ) та вискоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), завдяки високій чутливості, ефективності, селективності, експресності, можливості автоматизації у поєднанні з іншими фізико-хімічними методами. Відмінною особливістю застосування хроматографічних методів є універсальність, тобто можливість використання для розділу та визначення твердих, рідких та газоподібних неорганічних та органічних сполук у широкому інтервалі концентрацій. Останнім часом найбільш широкого поширення із хроматографічних методів аналітичного та препаративного розділення багатоконпонентних сумішей у фармацевтичному аналізі набула саме вискоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) завдяки своїй високій чутливості та ефективності розподілу, м'яким умовам аналізу, автоматизації проведення випробувань [2, 3].

Мета дослідження - підтвердити можливість використання обернено-фазової рідинної хроматографії для визначення цитизину у таблетованій лікарській формі препарату проти куріння ТАБЕКС.

Одним з етапів створення лікарської форми є розробка методів аналізу діючих речовин. В результаті попередніх досліджень отримана таблетована форма препарату проти куріння ТАБЕКС. В якості методу його аналізу запропонована методика із застосуванням вискоефективної рідинної хроматографії на хроматографі «Agilent 1200». Умови аналізу ТАБЕКСу підібрані експериментальним способом. Хроматографічна колонка Nucleosil 100 C 18 HD придатна для проведення аналізу.

Обговорення результатів

Спочатку проводився вибір хроматографічної колонки з метою

отримання найбільшої ефективності визначення цитизину. Для цього розраховувалося число теоретичних тарілок (ЧТТ) як функція часу утримування та ширини піку основного компонента. Ефективність хроматографічної колонки N , розрахована за піком основного компонента (цитизину), повинна бути щонайменше 3500 теоретичних тарілок. Цим характеристикам відповідає хроматографічна колонка Nucleosil 100 C 18 HD. Подальша апробація методики кількісного визначення цитизину проводилася саме на ній.

Точність аналітичної методики оцінювалася по збіжності результатів визначення цитизину в модельних сумішах з концентраціями, близькими до номінальної. Досліджувалося 8 розчинів цитизину, приготовлених незалежно один від одного відповідно до тестованої методики: по чотири розчини з випробуваних таблеток та стандартної речовини. Кожен розчин хроматографували 3 рази. За результатами експерименту визначалися наступні метрологічні характеристики збіжності методики: середній результат ($x_{\text{сер}}$), відносне стандартне відхилення ($s^{\text{сер}}$), відносний довірчий інтервал середнього результату ($\epsilon_{\text{сер}}$). Статистичну обробку результатів визначення цитизину проводили за порівнянням площ піку відповідного цитизину на хроматограмах. Результати математичної обробки ряду визначень цитизину наведено у таблицях 1 та 2.

Таблиця 1

Метрологічні характеристики визначення цитизину у випробуваних
таблетках

№	X	$x_{\text{сер}}$	\bar{X}	d	d^2
1.	562,57080	561,8638	611,3404	-49,4766	2447,93
2.	561,84583				
3.	561,17480				
4.	590,55017	590,2175	611,3404	-21,1229	446,177
5.	591,56702				
6.	588,53534				

7.	644,75995	644,8923	611,3404	33,5519	1125,73
8.	645,88544				
9.	644,03143				
10.	647,64691	648,3882	611,3404	37,0478	1372,54
11.	647,95129				
12.	649,56641				
Σ					5392,38

Площа піку цитизину на хроматограмах випробуваних таблеток знаходиться в інтервалі $611,3404 \pm 58,9$

Таблиця 2

Метрологічні характеристики визначення цитизину у стандартних розчинах

№	X	$X_{\text{сер}}$	\bar{X}	d	d ²
1.	619,03088	619,46008	632,55637	-13,0963	171,5131
2.	619,79565				
3.	619,55371				
4.	613,33502	613,24625	632,55637	-19,3101	372,8842
5.	613,04095				
6.	613,36279				
7.	646,98956	648,75958	632,55637	16,2032	262,5439
8.	648,68988				
9.	650,59930				
10.	646,98956	648,75958	632,55637	16,2032	262,5439
11.	648,68988				
12.	650,59930				
Σ					1069,4851

Площа піку цитизину на хроматограмах стандартної речовини знаходиться в інтервалі $632,556 \pm 26,2$.

Як видно з таблиць, середньоквадратичні погрішності визначень цитизину у випробуваних таблетках та стандартній речовині помітно

відрізняються. Для оцінки, чи є відмінності статистично значущі, знаходимо дисперсійне співвідношення [4]:

$$F = \frac{D_1}{D_2} = \frac{\frac{\sum d_1^2}{n_1 - 1}}{\frac{\sum d_2^2}{n_2 - 1}} = \frac{5392,38}{1069,49} = 5,04$$

За таблицею граничних значень F – розподілу Фішера при рівні значимості $p=0,05$ для ступенів свободи $f_1=n_1-1=3$ та $f_2=n_2-1=3$ значення $F(p, f_1, f_2) = 6,3882$ [4]. Порівняння розрахованого дисперсійного відношення та критичного значення показує, що виконується нерівність $F < F(0,05, f_1, f_2)$, тому гіпотезу про однорідність дисперсії слід визнати такою, що узгоджується з експериментальними даними. Таким чином, застосування статистичного критерію показує, що дисперсії, наведені у таблицях 1 та 2 (визначень цитизину у випробуваних таблетках та стандартній речовині), однорідні.

За результатами математичних розрахунків можна зробити висновок, що аналітична методика визначення цитизину визнана точною за критерієм збіжності результатів.

Висновок. Підтверджено можливість кількісного визначення цитизину за обраною аналітичної методикою на рідинному хроматографі серії «Agilent 1200».

1. Сахарова Г. М. Воздействие курения табака на организм / Г. М. Сахарова // Качество жизни. Медицина, 2004. – № 1 (4). – С. 14 – 17.
2. Брунилин Р. В.. Хроматографические методы анализа : учебное пособие / Р. В. Брунилин, Б. С. Орлинсон, С. С. Радченко. – Волгоград : ВолгГТУ, 2008. – 46 с.
3. Краснов Е. А. Современные хроматографические методы (ГЖХ, ВЭЖХ) в фармацевтическом анализе: Учебное пособие / Е. А. Краснов, А. А. Блинникова. – Томск: СибГМУ, 2007. – 152 с.
4. Статистичні методи в хімії: підручник для студентів хімічних спеціальностей вищих навчальних закладів / О. В. Іщенко, В. М. Михальчук, Н. І. Біла, С. В. Гайдай, О.В. Білий. – Донецьк : ДонНУ, 2012. – 505 с.