

УДК 615.074

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.88.90.005>

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАПТОПРИЛА В ДОЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ МЕТОДОМ УФ-СПЕКТРОСКОПИИ

**Т.Н. Цокова**, канд. биол. наук, доцент кафедры медицинской информатики и биологической физики Института общественного здоровья и цифровой медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (ТюмГМУ), г. Тюмень, Россия; ORCID: 0000-0002-0050-1943

[tcokova@mail.ru](mailto:tcokova@mail.ru)

**Л.И. Котлова**, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации Института фармации ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (ТюмГМУ), г. Тюмень, Россия; ORCID: 0000-0001-8441-7417

[cot4801@mail.ru](mailto:cot4801@mail.ru)

*Разработана методика УФ-спектрофотометрии определения каптоприла, содержащегося в дозированных ЛП в монокомпонентном виде. Проведена валидация методики определения каптоприла по критериям: специфичность, предел количественного определения, линейность, правильность, прецизионность, устойчивость. На модельных растворах субстанции каптоприла доказаны специфичность, линейность, правильность методики. Коэффициент корреляции составил  $r=0,99982$ . Построен градуировочный график для субстанции каптоприла в водной среде. Проведена внутрилабораторная прецизионность, подтверждена стабильность растворов в течение 3 дней при температуре не выше 20°C и в темноте. Методика обладает достаточной правильностью, повторяемостью, линейностью, специфичностью, систематическая ошибка отсутствует. Разработанная методика была применена для количественного определения каптоприла в готовых ЛП различных производителей.*

**Ключевые слова:** каптоприл, лекарственные препараты, валидация, количественное

определение, градуировочный график, УФ-спектрофотометрия

В настоящее время на фармацевтическом рынке Российской Федерации (РФ) появляются новые отечественные лекарственные препараты, которые ранее поставлялись зарубежными производителями. В связи с этим вопрос о качественной и конкурентной продукции является актуальным.

Объектом нашего исследования был выбран каптоприл ([2S]-1-[3-Mercapto-2-methylpropionyl]-L-proline) – лекарственное средство (ЛС), которое широко применяется как антигипертензивное и выпускается как в монокомпонентном виде, так и в виде комбинаций с другими активными веществами [1]. Традиционно количественное определение каптоприла в лекарственных препаратах (ЛП) основывается на использовании его восстановительных свойств. Разработана методика тонкослойной хроматографии (ТСХ), титрования каптоприла йодом в кислой среде [2]. Крахмал при этом используется как индикатор, точку

эквивалентности можно определять и потенциометрически [3]. При использовании спектрофотометрического метода для качественного и количественного определения каптоприла часто применяют хлорид меди [4] для образования окрашенного соединения, которое поглощает свет в области от 325 нм до 500 нм. Можно определить каптоприл в таблетках методом УФ-спектроскопии при длине волны 212 нм, используя в качестве растворителя 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной [5]. В работе [6] проведена оценка ЛП с МНН «Каптоприл» в таблетках разных производителей по двум критериям ГФ РФ, ОФС.1.4.2.0008.18: однородности дозирования и теста кинетики сравнительного растворения (ТСКР).

**Целью** нашей работы было разработать и валидировать методику количественного определения действующего вещества каптоприл в модельных смесях методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях. По показателям валидации аналитического метода «Линейность», «Повторяемость (внутрилабораторная прецизионность)», «Устойчивость», «Правильность» провести исследование аттестуемого образца и установить соответствие полученных характеристик допустимым нормам [7]. Предложить методику количественного определения каптоприла в готовых ЛП, в водных растворах, используя УФ-спектроскопию. Выбор воды в качестве растворителя упростит и удешевит метод, что будет положительно оценено на практике.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования в работе использовались следующие лекарственные препараты: ЛП № 1 «Каптоприл Велфарм», таблетки 50 мг (ООО «Велфарм», Курганская обл., г. Курган, www.velpharm.ru, серия 531222, срок годности 12.2025); ЛП № 2 «Каптоприл – АКОС», таблетки 50 мг (ОАО «Синтез», Курганская

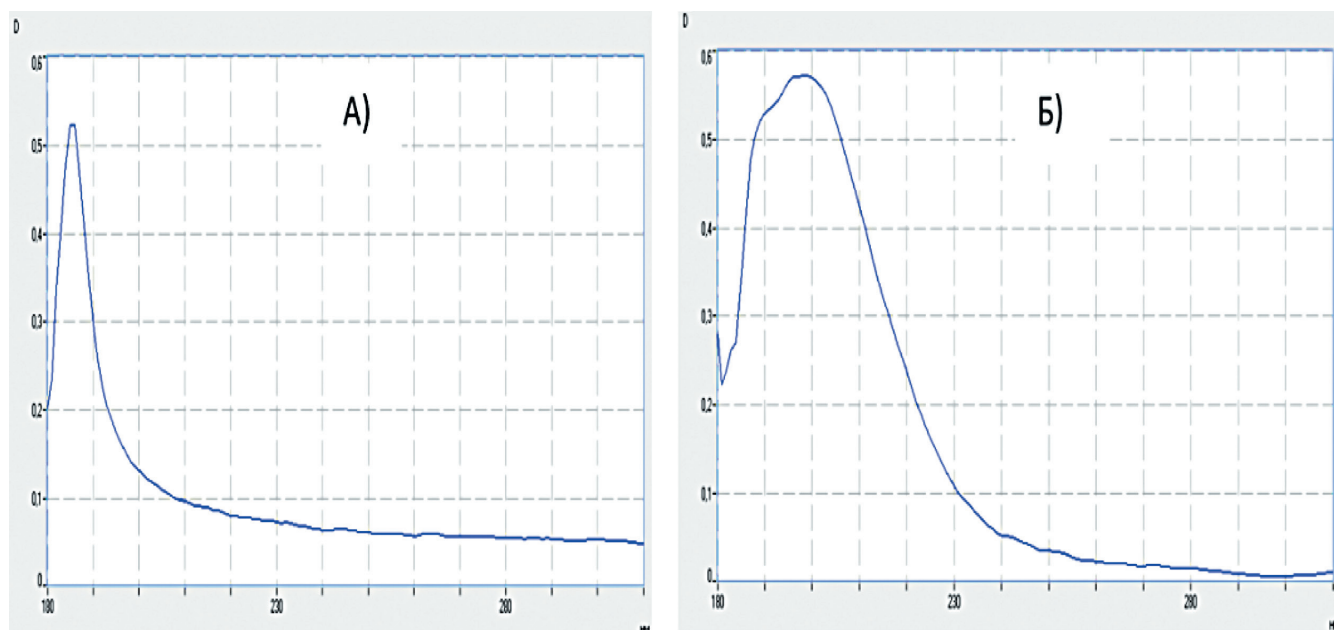
обл., г. Курган, серия: 330623, срок годности 06.2028); ЛП № 3 «Каптоприл – ФПО» таблетки 25 мг (АО «АЛИУМ», Россия, Московская обл., п. Оболенск, серия 80423, срок годности 04.2026); ЛП № 4 «Каптоприл», таблетки 25 мг (ООО OZON, Россия, www.ozonpharm.ru, серия 140922, срок годности 08.2025).

В качестве контрольного образца использовали Сартоприл (*фармацевтическая субстанция фармакопейной чистоты*) ([2S]-1-[3-Mercapto-2-methylpropionyl]-L-proline) [62571-86-2] EC N263-607-1 C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> (Sigma-C8856, Germany). В исследовании использовали воду очищенную в качестве растворителя, весы лабораторные электронные GR-120 (A&D, Япония, для взвешивания в диапазоне от 0,1 мг до 210 г, воспроизводимость менее 0,1 мг), мерную посуду. УФ-спектры снимали на спектрофотометре СФ-2000 (диапазон измерений от 190 до 1100 нм, погрешность 1%).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Была разработана методика количественного определения каптоприла в дозированных ЛП методом градуировочного графика. Валидацию методики провели по показателям «Специфичность», «Предел обнаружения», «Линейность», «Прецизионность», «Правильность», «Устойчивость» [8].

**Специфичность методики** определения каптоприла в водной среде подтверждалась спектрофотометрическим исследованием, поглощением света в УФ-области спектра. Каптоприл растворим в воде (ФС.2.1.0106). В воде каптоприл присутствует в молекулярной форме и имеет собственную полосу поглощения. В этом случае полоса поглощения смещается в коротковолновую часть спектра вместо 212 нм при растворении в 0,1 М хлористоводородной кислоте, максимум поглощения каптоприла в воде приходится на 201 нм. На рис. 1 представлены УФ-спектры поглощения воды



**РИС. 1.** Спектры поглощения (180–310 нм) (СФ-2000, шаг 1 нм).

А) УФ-спектр поглощения воды очищенной относительно воздуха.

Б) УФ-спектр поглощения каптоприла (0,0007967%), растворитель – вода очищенная

и субстанции каптоприла в воде. Вода очищенная имеет максимум поглощения (оптическая плотность  $A=0,5215$ ) на длине волны 185 нм (рис. 1а). Раствор каптоприла имеет единственный максимум поглощения на длине волны  $200\pm 2$  нм (рис. 1б). Отсутствие других максимумов подтверждает отсутствие посторонних примесей в монорастворе субстанции каптоприла. Для исключения влияния воды в качестве среды разведения на поглощение каптоприла был выбран интервал от 185 нм до 255 нм.

**Предел обнаружения.** При проведении количественных измерений спектрофотометрическим методом следует избегать значений оптической плотности более 1,0. Для более точных определений подбирали концентрацию растворов при толщине поглощающего слоя 1 см так, чтобы измерения проводились в интервале оптической плотности 0,2–0,8. Это соответствует концентрациям каптоприла, используемым нами для спектроскопии в диапазоне ( $10^{-4}$ – $10^{-3}$ ) %.

**Линейность** устанавливали между значениями оптической плотности и concentra-

циями субстанции каптоприла. Оптические плотности свежеприготовленных растворов каптоприла получены в лаборатории кафедры медицинской и биологической физики (Институт ОЗ и ЦМ ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России) – лаб. № 1. Оптические плотности (А) на длине волны максимального поглощения каптоприла и концентрации его в водном растворе указаны в табл. 1.

Определение **внутрилабораторной прецизионности (воспроизводимости)** проводили на тех же образцах, приготовленных в лаб. № 1, используя методику УФ-спектроскопии, еще в двух лабораториях: на кафедре фармацевтической химии (Институт фармации ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России) – лаб. № 2, а также в лаборатории №430 органической химии (ФГБОУ ВО «ТИУ»), одним исполнителем. Интервал между измерениями образцов в лабораториях составлял 2 часа. Для определения оптической плотности использовали спектрофотометр СФ-2000 (во всех лабораториях). Значения оптической плотности А в точках максимального поглощения 200 нм одних и тех же растворов субстанции

каптоприла, измеренных в различных лабораториях, представлены в табл. 1.

Полученные значения коэффициентов линейной корреляции во всех испытаниях – более 0,99. Уравнения линейной регрессии строили методом наименьших квадратов (МНК), используя компьютерную программу Excel. На рис. 2 представлен градуировочный график, построенный по значениям, полученным в лаб. № 1 (табл. 1), для оптической плотности в точке максимального поглощения каптоприла в водной среде ( $\lambda$ , нм = 200 нм). Зависимость оптической плотности от концентрации субстанции каптоприла имеет линейный характер, коэффициент линейной корреляции равен 0,99982. Уравнение линейной регрессии:

$$A_{200} = 0,011 + 459 \cdot C \cdot l \quad (1)$$

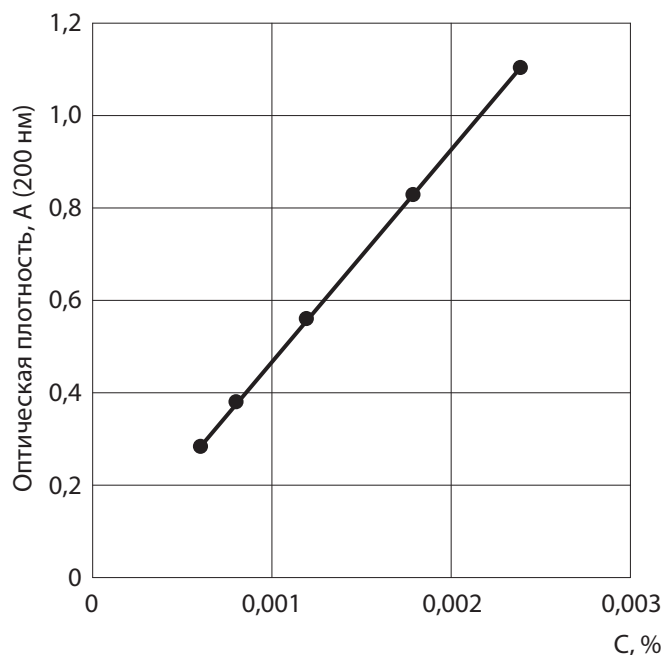
где  $A_{200}$  – значение оптической плотности в точке максимального поглощения МНН «Каптоприл», 0,011 – свободный член,  $C$  – концентрация (%),  $l$  – толщина кюветы (равна 1 см), 459 – угловой коэффициент – молярный показатель поглощения (табл. 1).

**Предел обнаружения концентрации (ПО)** определяли по градуировочным графикам, для вычисления использовали формулу  $ПО=3,3 \cdot S/b$ , где  $S$  – свободный член,  $b$  – тангенс угла наклона линии регрессии (табл. 1). **Предел количественного обнаружения концентрации (ПКО)** – наименьшая концентрация каптоприла в образце, вычислялась по формуле  $ПКО=10 \cdot S/b$  (табл. 1). Валидация по критерию «Устойчивость» (робастность) проводилась с целью проверки стабильности водных растворов каптоприла. Все растворы

Таблица 1

**РЕЗУЛЬТАТЫ ВАЛИДАЦИИ МЕТОДИК ИССЛЕДОВАНИЯ**

Диапазон концентраций каптоприла в растворе, %	Оптическая плотность $A_{201 \text{ нм}}$ (лаб. № 1)	Оптическая плотность $A_{201 \text{ нм}}$ (лаб. № 2)	Оптическая плотность $A_{201 \text{ нм}}$ (лаб. №430)
$23,9 \cdot 10^{-4}$	1,108	1,110	1,104
$17,9 \cdot 10^{-4}$	0,831	0,833	0,828
$12,1 \cdot 10^{-4}$	0,565	0,581	0,572
$8,1 \cdot 10^{-4}$	0,384	0,394	0,388
$5,8 \cdot 10^{-4}$	0,277	0,279	0,280
Уравнение линейной корреляции	(1) $A_{200} = 0,011 + 459 \cdot C \cdot l$	(2) $A_{200} = 0,021 + 456 \cdot C \cdot l$	(3) $A_{200} = 0,0199 + 454 \cdot C \cdot l$
Коэффициент линейной корреляции, $r$	0,99982	0,99843	0,99967
Предел обнаружения концентрации ( $ПО=3,3 \cdot S/b$ ), %	$0,8 \cdot 10^{-4}$	$1,6 \cdot 10^{-4}$	$1,45 \cdot 10^{-4}$
Предел количественного обнаружения концентрации ( $ПКО=10 \cdot S/b$ ), %	$2,48 \cdot 10^{-4}$	$4,79 \cdot 10^{-4}$	$4,39 \cdot 10^{-4}$

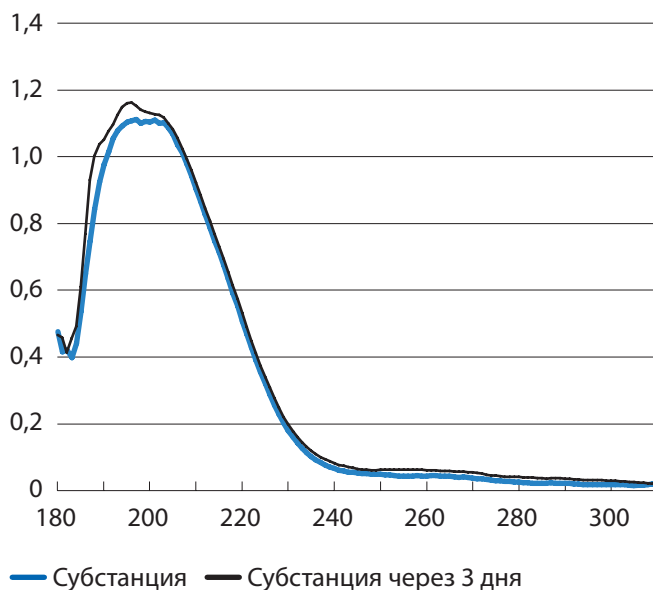


**РИС. 2.** Градуировочный график  
( $A_{200} = 0,011 + 459 \cdot C \cdot l$ )

выдерживались в лаборатории в закрытых бюксах с притертой пробкой, при комнатной температуре 20°C в течение 3 дней, в темноте. На рис. 3 показаны УФ-спектры поглощения субстанции каптоприла в водной среде в день приготовления раствора и спустя 3 дня. Как видно из рис. 3, характер спектральных линий не изменился.

Значение оптической плотности свежеприготовленного раствора с концентрацией каптоприла 0,000239% в точке максимального поглощения  $A_{200} = 1,11046$  спустя 3 дня изменилось до  $A_{200} = 1,11635$ , что с учетом фотометрической точности ( $\pm 0,005$ ) прибора СФ-2000 говорит об устойчивости водного раствора каптоприла.

Параметр валидации «**Правильность**» оценивали близостью полученных значений концентраций каптоприла методом градуировочного графика и истинным содержанием каптоприла в водных растворах, используемых для исследования. В табл. 3 приведены сравнительная характеристика оптических плотностей исследуемых растворов в день приготовления (лаб. № 1) и рассчитанные значения концентрации в исследуемых растворах.



**РИС. 3.** Поглощение субстанции каптоприла с концентрацией 0,000239% в водной среде в день приготовления раствора и через 3 дня (СФ-2000, шаг 1 нм)

Вычисляли диапазон концентраций каптоприла в растворе в % по уравнению (1).

Регенерация определения каптоприла рассчитывалась как разность истинной и экспериментально найденной концентраций относительно истинного значения в %. Максимальное значение коэффициента регенерации 3,2% свидетельствует об удовлетворительной точности, так как соответствует

Таблица 3

**ОЦЕНКА ПРАВИЛЬНОСТИ МЕТОДИКИ**

Диапазон концентраций каптоприла в растворе, %	Рассчитанный диапазон концентраций каптоприла в растворе, %	Регенерация, %
0,00239	0,00239	0,0
0,00179	0,00179	0,4
0,00120	0,00121	1,0
0,00080	0,00081	1,9
0,00060	0,00058	3,2

96,67% регенерации. Интервальная оценка регенерации в процентах  $98,52\% \div 100,98\%$ , средний процент регенерации – 99,75%. Высокий процент регенерации свидетельствует о **«правильности»** методики использования градуировочного графика (1) для определения концентрации каптоприла в водном растворителе. Проведенная нами валидационная оценка показала, что разработанная методика отвечает всем критериям валидности по показателям: «Специфичность», «Предел обнаружения», «Линейность», «Прецизионность», «Правильность», «Устойчивость». Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования методики количественного анализа каптоприла в дозированных ЛП методом УФ-спектроскопии.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ КАПТОПРИЛА В ТАБЛЕТКАХ РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

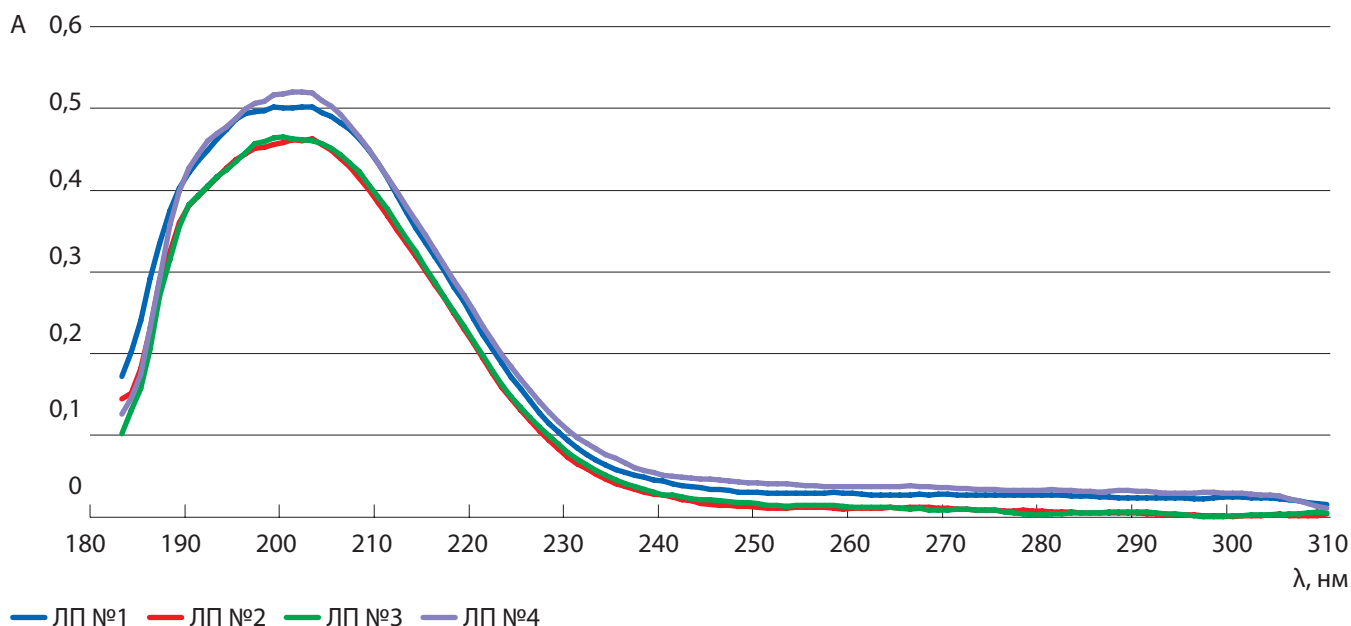
Свежеприготовленные растворы таблеток, содержащих каптоприл, исследовались методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой

области (рис. 4). Подготовка к исследованию растворов таблеток от различных производителей описана в разделе «Материалы и методы».

Полученные спектры поглощения по виду соответствуют спектру поглощения субстанции каптоприл (рис. 1Б, 3), поскольку вспомогательные вещества, присутствующие в таблетках, такие как магния стеарат, тальк, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный и др., исключались из растворов таблеток еще на стадии фильтрации в процессе подготовки образцов. Максимумы поглощения всех растворов – 200 нм.

Используя градуировочный график для каптоприла в водной среде (1), вычислили концентрацию в одной таблетке (табл. 4). Полученная концентрация в одной таблетке по ур. (1), С, %. Сравнили экспериментальные значения концентраций с исходными. Относительную погрешность вычисляли как разность исходной (истинной) и полученной по ур. (1) концентраций относительно истинного значения в %. Результаты проведенных расчетов представлены в табл. 4.

В табл. 5 представлены исходные и экспериментально найденные массы (мг) каптоприла



**РИС. 4.** УФ-спектры поглощения растворов таблеток различных производителей. Растворитель – вода очищенная (СФ-2000, шаг 1 нм)

Таблица 4

**ИСХОДНЫЕ И ВЫЧИСЛЕННЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ КАПТОПРИЛА В ОДНОЙ ТАБЛЕТКЕ**

Лекарственные препараты различных производителей	Оптическая плотность, А	Исходная концентрация в одной таблетке, С, %	Полученная концентрация в одной таблетке по ур. (1), С, %	Относительная погрешность, %
ЛП № 1	0,4993	0,001047	0,001063	1,5
ЛП № 2	0,4600	0,000994	0,000977	1,7
ЛП № 3	0,4639	0,000991	0,000985	4,4
ЛП № 4	0,4773	0,000987	0,001016	2,9

в одной таблетке различных производителей и относительная погрешность вычисленной массы и массы, заявленной производителем, %.

Полученные значения массы каптоприла в таблетках разных производителей соответствуют требованиям стандарта ФС [9].

**ВЫВОДЫ**

1. Разработана методика спектрофотометрического определения АФС каптоприла в УФ-свете.

2. Проведена валидация методики по критериям: «Линейность», «Повторяемость (внутрилабораторная прецизионность)», «Устойчивость», «Правильность». Полученные метрологические характеристики не превышают

валидационные критерии. Методику можно рекомендовать заинтересованным лицам для включения в нормативную документацию.

3. По разработанной методике проведен анализ количественного содержания каптоприла в таблетках различных производителей. Получены статистические достоверные результаты содержания каптоприла в таблетках.

4. Методику целесообразно рекомендовать для использования на практике. Преимуществами методики являются отсутствие применения дорогостоящих реактивов и доступная исследователю среда растворения – вода очищенная.

5. Доказано что, каптоприл проявляет устойчивость в водной среде, поэтому исследователь не ограничен временем.

Таблица 5

**ВЫЧИСЛЕННЫЕ И ЗАЯВЛЕННЫЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЯМИ ТАБЛЕТОК МАССЫ КАПТОПРИЛА В ОДНОЙ ТАБЛЕТКЕ**

№	Производитель лекарственных препаратов	Заявленная производителем масса, мг	Вычисленная масса, мг	Относительная погрешность, %
ЛП № 1.	«Каптоприл Велфарм»	50,0	50,7 ± 0,7	1,5
ЛП № 2.	«Каптоприл – АКОС»	50,0	49,1 ± 0,9	1,8
ЛП № 3.	«Каптоприл – ФПО»	25,0	23,9 ± 1,1	4,6
ЛП № 4.	«Каптоприл», ОЗОН	25,0	23,7 ± 3,0	5,2

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Государственный реестр лекарственных средств (ГР ЛС). [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения 13.06.24).
2. Глущенко Н.Н., Плетнева Т.В., Попков В.А. Фармацевтическая химия: учебник для вузов. – М.: Академия, 2004. – 382 с.
3. Tzanavaras P.D. Flow and Sequential Injection Manifolds for the Spectrophotometric Determination of Captopril Based on its Oxidation by Fe (III) // *Microchim. Acta.* – 2003. – Vol. 142. – P. 88–91.
4. Хабарова О.В., Серова К.А., Мажитова М.В. Спектрофотометрическое определение каптоприла по реакции образования комплексного соединения 1,10-фенантролина и меди (I) // *Астраханский медицинский журнал.* – 2017. – Т. 12. №1. – С. 64–72
5. Батырова Ф.К., Саламова Н.А. Совершенствование методов химического анализа лекарственных препаратов производных пролина на примере каптоприла // *Международный студенческий научный вестник.* – 2016. – №3–3. [Электронный ресурс]. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=15080> (дата обращения: 13.06.2024).
6. Гребенкин Д.Ю., Рябова А.В., Курамшина А.М., Кисляков И.В., Жукова Е.Д. Сравнительная оценка лекарственных препаратов с МНН «Каптоприл» различных производителей, представленных на рынке РФ, на основании исследований однородности дозирования и теста кинетики растворения // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2023. – №12(1). – С. 131–141.
7. ФС.2.1.0106. Каптоприл / Минздрав РФ. – 20.07.2023.
8. ОФС.1.1.0012. Валидация аналитических методик. [Электронный ресурс]. URL: <https://pharmасороеia.regmed.ru>. (дата обращения 13.06.24)
9. Каптоприл, таблетки / ФС взамен ФС 42-3104-94, ВФС 42-3166-98.

## DETERMINATION OF CAPTOPRIL IN METERED-DOSE MEDICINES FROM VARIOUS MANUFACTURERS BY UV SPECTROSCOPY

**T.N. Tsokova, L.I. Kotlova**

*Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Tyumen*

*A method of UV spectrophotometry for the determination of Captopril contained in dosed LP in mono-component form has been developed. The validation of the Captopril determination method was carried out according to the criteria: specificity, limit of quantitative determination, linearity, correctness, precision, stability. The specificity, linearity, and correctness of the technique have been proven on model solutions of the Captopril substance. The correlation coefficient was  $r=0.99982$ . A calibration graph has been constructed for the Captopril substance in an aqueous medium. In-laboratory precision was carried out, the stability of the solutions was confirmed for 3 days at a temperature not exceeding 20°C and in the dark. The technique has sufficient correctness, repeatability, linearity, specificity, and there is no systematic error. The developed technique was used to quantify Captopril in finished LP from various manufacturers.*

**Keywords:** Captopril, drugs, validation, quantitative determination