

APPLICATION OF TEMPERATURE-PROGRAMMED
MASS SPECTROMETRY FOR SOLVING PROBLEMS
OF STANDARDIZATIONS AND QUALITIES OF DRUGS
(in an example of prepared drug forms of acetylsalicylic acid)

SUMMARY

The temperature-programmed mass spectrometry (TPD MS) is informative method for solving problems of quality control of drugs. The possibilities of method were demonstrated in an example of prepared drug forms of acetylsalicylic acid of domestic and foreign production. Proposed criterion of quantitative estimation of purity of investigated samples — a proportion *B*, which is characterized as proportions of strength lines of ionized molecules of acetic and acetylsalicylic acids in mass spectrum of prepared drug forms at 100–105 °C degrees.



УДК 54.062:577.175.522:615.451

М.Є.БЛАЖЕЄВСЬКИЙ, канд. хім. наук, доц., *С.А.КАРПУШИНА*, канд. хім. наук, доц.,
С.В.БАЮРКА, канд. фармац. наук, доц.

Національний фармацевтичний університет

**ПОТЕНЦИОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ІЗОНІАЗИДУ
В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ З ВИКОРИСТАННЯМ
ДИПЕРОКСІАДИПІНОВОЇ КИСЛОТИ
ЯК АНАЛІТИЧНОГО РЕАГЕНТА**

Ізоніазид (гідразид ізонікотинової кислоти) — відомий протитуберкульозний засіб, який, незважаючи на порівняно високу токсичність, досі залишається в терапії туберкульозу одним з основних бактеріостатиків, що вибірково діє на мікобактерії туберкульозу [1].

Завдяки сильним редукційним властивостям, а також здатності кількісно та стехіометрично реагувати у порівняно м'яких умовах з численною кількістю окисників ізоніазид можна кількісно визначати методом оксидиметричного титрування. Так, згідно з чинною аналітичною нормативною документацією (АНД) кількісне визначення ізоніазиду в субстанції проводять броматометричним методом [5]. Слід зауважити, що прямі та непрямі визначення з використанням як титранта розчину окисника в кислому середовищі у присутності калію броміду слід віднести до броматометричного титрування, оскільки при цьому реагуючою речовиною, фактично, є утворений *in situ* при взаємодії окисника і бромід-іонів вільний бром. Для встановлення кінцевої точки титрування (КТТ) при прямому визначенні використовують хімічні індикатори та метод потенціометрії. Як титранти на ізоніазид запропоновані, крім бромату, також хлорамін [8], бромамін [9], вільний йод [2], фенілйодозоацетат [12] тощо. Опрацьовано експресні та високочутливі методики кількісного визначення ізоніазиду в лікарських формах методами вольтамперометрії [6, 13], непрямого потенціометричного титрування [10], хроматографії [4, 7], хемілюмінесценції [11].

Більшість з описаних титриметричних методів є візуально-об'ємними, до того ж титрування вільним йодом відбувається при нагріванні, а запропонований метод броматометрії проводиться у сильноокислому середовищі. Здійснення ж титрування фенілйодозоацетатом супроводжується використанням токсичного розчинника — ацетатної кислоти.

Метою нашого дослідження була розробка простої методики кількісного визначення ізоніазиду в лікарських формах потенціометричним методом з використанням як аналітичного реагента дипероксидипінової кислоти.

Експериментальна частина

У роботі використовували препарат ізоніазиду фармакопейної чистоти. Аналізували таблетки «Ізоніазид-Дарниця» по 0,3 г (Україна), сер.160901. Величину рН контролювали на лабораторному іонетрі И-130 за допомогою скляного ЭСЛ-43-07 (ВО «Измеритель», Білорусь) у парі з хлоридосрібним електродом типу ЭВЛ-1М 3.1, насиченим калію хлоридом.

Близько 0,3 г (точна наважка) розтертих таблеток ізоніазиду розчиняли в мірній колбі на 500 мл і доводили бідистилятом до позначки при 20 °С.

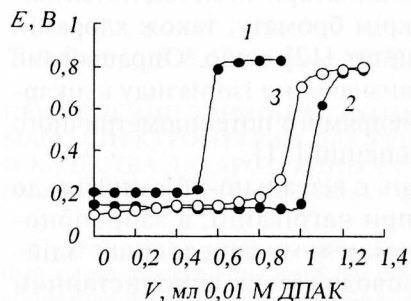
До 2,00 мл розчину досліджуваного препарату ізоніазиду в хімічному стакані для здійснення титрування додавали 25 мл розчину буферної суміші з рН 8,0, 0,1—0,2 г калію бромід кристалічного кваліфікації х.ч. Отриманий розчин розбавляли до 40—50 мл, встановлювали стакан на магнітну мішалку, занурювали у розчин індикаторний платиновий типу ЭПВ-1 та хлоридосрібний електроди і за допомогою мікробюретки на 10 мл при інтенсивному перемішуванні виконували орієнтовне титрування. Проводили точне титрування нової порції досліджуваного розчину, додаючи краплями титрант — 0,01 М розчин дипероксиадипінової кислоти поблизу КТТ. Титрування продовжували доти, поки зміна різниці потенціалів не досягала максимального значення. КТТ знаходили за стрибком потенціалу.

Виготовлення буферних сумішей. До 0,1 М розчину калію дигідрофосфату або до 0,2 М розчину натрію тетраборату додавали 0,1 М розчин кислоти хлоридної відповідно до рН 4,7 або 8,0. Значення рН контролювали, потенціометрично використовуючи скляний ЕСЛ-47-07 у парі з хлоридосрібним (нас. КСl) електродом.

Результати дослідження та їх обговорення

Для встановлення оптимальних умов визначення ізоніазиду було вивчено вплив рН середовища та природи титранта, який утворюється *in situ* при взаємодії окисника — дипероксиадипінової кислоти з калію бромідом. Як показали результати попередніх досліджень, пряма взаємодія між гідразидом ізонікотинової кислоти і дипероксиадипіновою кислотою відбувається дуже повільно, щоб дану реакцію використовувати у прямому титруванні.

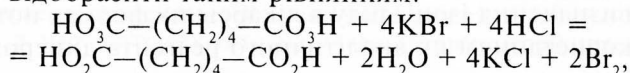
Вивчення стехіометрії реакції у присутності калію броміду показало, що на 1 моль ізоніазиду при рН 4,7 витрачається 0,5 моль, а при рН 8,0 — 1 моль дипероксиадипінової кислоти. Оскільки у другому випадку витрата титранта вдвоє більша, саме ці умови було покладено в основу новоопрацьованої методики потенціометричного титрування. На рисунку наведені потенціограми титрування ізоніазиду субстанції та ізоніазиду таблеток дипероксиадипіновою кислотою у присутності 0,2 г калію броміду.

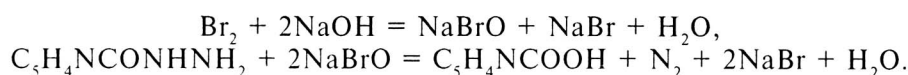


Потенціограми титрування 0,01 ммоль ізоніазиду субстанції (криві 1, 2) та ізоніазиду пігулок (0,6 мг/мл) (крива 3) дипероксиадипіновою кислотою у присутності калію броміду;
рН: 1 — 4,7; 2, 3 — 8,0; C_{кбр} — 4 %

Поблизу КТТ потенціал індикаторного електрода встановлюється повільно через утворення змішаних окисно-відновних пар. Тому величину потенціалу фіксують лише після встановлення достатньо стабільних показників.

Окиснення препарату відбувається за гідразидною групою з виділенням вільного азоту. Фактичним окисником у слабколужному середовищі є, ймовірно, гіпоброміт. Реакції, що відбуваються у процесі титрування, можна відобразити таким рівнянням:





Вміст ізоніазиду ($\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$) в одній таблетці (X , г) знаходили за формулою

$$X = \frac{C_{\text{ДПАК}} \cdot M \cdot V_{\text{ДПАК}} \cdot V_0 \cdot \bar{m}}{m_n \cdot V_{\text{ал}} \cdot 1000},$$

де $C_{\text{ДПАК}}$ — молярна концентрація дипероксіадипінової кислоти, моль/л;

M — молярна маса ізоніазиду, г/моль;

V_0 — об'єм мірної колби, яку використовували для приготування розчину таблеток ізоніазиду, мл;

$V_{\text{ДПАК}}$ — об'єм розчину дипероксіадипінової кислоти, витрачений на титрування, мл;

$V_{\text{ал}}$ — аліквотний об'єм розчину таблеток ізоніазиду, який використовували для аналізу;

\bar{m} — середня маса однієї таблетки ізоніазиду, г;

m_n — маса наважки, г;

1000 — перерахунок на г.

Результати аналізу наведені в таблиці.

Результати кількісного визначення ізоніазиду в таблетках по 0,3 г методом потенціометричного титрування за допомогою дипероксіадипінової кислоти у присутності калію броміду ($P = 0,95$, $n = 5$)

| Досліджуваній препарат, вміст основної речовини, г | Кількість 0,01 М ДПАК, витрачений на титрування, мл | Знайдено ізоніазиду, г | Метрологічні характеристики |
|--|---|------------------------|---|
| Ізоніазид-Дарниця | 0,93 | 0,3188 | $\bar{X} = 0,3150$ |
| табл. по 0,3 г | 0,925 | 0,3171 | (105,0 %) |
| (Україна), | 0,92 | 0,3154 | $S = \pm 2,7 \cdot 10^{-3}$ |
| сер. 160901 | 0,91 | 0,3119 | $S_{\bar{x}} = \pm 1,2 \cdot 10^{-3}$ |
| 0,285...0,315*г | 0,915 | 0,3138 | $\Delta\bar{X} = \pm 3,4 \cdot 10^{-3}$ |
| | | | $\varepsilon = \pm 1,1 \%$ |
| | | | $\delta^{**} = + 0,8 \%$ |

*Згідно з чинною ФС.

**За істинний вміст ізоніазиду в таблетках прийнято 0,3129 г, який знайдений згідно з Європейською фармакопеєю [5].

Висновки

1. Встановлено стехіометрію реакції окиснення ізоніазиду дипероксіадипіновою кислотою у присутності калію броміду у водному середовищі. При рН 4,7 на 1 моль ізоніазиду витрачається 0,5 моль, а при рН 8,0 — 1 моль дипероксіадипінової кислоти.

2. Розроблено методику кількісного визначення ізоніазиду в пігулках по 0,3 г методом потенціометричного титрування дипероксіадипіновою кислотою при рН 8,0 у присутності калію броміду. При визначенні 0,28—0,32 г ізоніазиду в пігулках $S_r = 1,1 \%$ ($n = 5$), $\delta = + 0,8 \%$.

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. — В 2 т. — Х.: Торсинг, 1998. — Т. 2. — С. 332—333.
2. *Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р.* Фармацевтична хімія. — Вінниця: Нова книга, 2003. — С. 247—249.
3. Пат. 2219536 Россия, МПК7 G 01 № 27/48. Способ инверсионного вольтамперометрического определения гидразина / С.В.Ковалева, О.А.Косьяненко, В.П.Гладышев и др. (Россия). — Опубл. 20.12.2003, Бюл. № 12.
4. *Calleri E., De Lorenzi E., Furlanetto S. et al.* // J. Pharm. and Biomed. Anal. — 2002. — Vol. 29, № 6. — P. 1089—1096.
5. European pharmacopoeia. — 4th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2002. — P. 1404—1405.
6. *Ghoneim M.M., El-Baradie K.Y., Tawfik A.* // J. Pharm. and Biomed. Anal. — 2003. — Vol. 33, № 4. — P. 673—685.
7. *Guermouche S., Guermouche M.N.* // J.Chromatogr. Sci. — 2004. — Vol. 33, № 5. — P. 250—253.

8. *Kaplana H.N., Channa B.C., Ramesh L. et al.* // Proc. Indian Acad. Sci. Chem. Sci. — 1999. — Vol. 111, № 6. — P. 725—739.
9. *Nagendra P., Yathirajan H.S., Monaha K.N. et al.* // J. Indian Chem. Soc. — 2002. — Vol. 79, № 1. — P. 75—78.
10. *Piyazuddin P., Nazer M.M., Abdul K.* // Indian Chem. Sci. — 1998. — Vol. 60, № 3. — P. 158—161.
11. *Safavi Afsaneh, Karimi Mohammad Ali, Nerhad Mihammad Reza Hormosi* // J. Pharm. and Biomed. Anal. — 2003. — Vol. 30, № 5. — P. 1499—1506.
12. *Vaidya S.K., Damogaran C.* // Chemia Anal. — 1983. — Vol. 28, № 1—2. — S. 47—51.
13. *Zhang Jun-Col, Zhao Chuan, Sory Junfeng Yaoxuehexuebao* // Acta Pharm. Sci. — 2001. — Vol. 36, № 9. — P. 679—682.

Надійшла до редакції 22.02.2006.

М.Е. Блажеєвський, С.А. Карпушина, С.В. Баярка

**ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИЗОНИАЗИДА
В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ДИПЕРОКСИАДИПИНОВОЙ КИСЛОТЫ
КАК АНАЛИТИЧЕСКОГО РЕАГЕНТА**

Предложена методика количественного определения изониазида в лекарственных формах методом потенциометрического титрования раствором дипероксиадипиновой кислоты. Установлено стехиометрию реакции окисления изониазида данной кислотой в присутствии калия бромида в кислой и щелочной среде.

M.E. Blazheyevsky, S.A. Karpushina, S.V. Bajurka

**POTENTIOMETRIC ASSAY OF ISONIAZID IN MEDICINE FORMS
WITH THE HELP OF DIPEROXYADIPIC ACID AS ANALYTICAL REAGENT**

S U M M A R Y

Assay of isoniazid in medicine forms with the help of potentiometric titration by diperoxyadipic acid solution was proposed. Stechiometry of the isoniazid oxidation reaction by the noted acid in the presence of potassium bromide in acid and alkaline medium has been established.



УДК 615.454 2.014.22:615.322

С.В. ЧЕРНЯЄВ, здобувач, Є.В. ГЛАДУХ, д-р. фармац. наук, проф.

Національний фармацевтичний університет

**ТЕХНОЛОГІЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ З КОМПЛЕКСНОЮ
АНТИМІКРОБНОЮ ДІЄЮ**

Складовими компонентами ректальних супозиторіїв (РС) є діюча речовина (речовини) і носій (основа і допоміжні засоби). Терапевтичний ефект лікарської речовини залежить від ряду чинників (фармацевтичних, фармакологічних, фізіологічних): хімічних та фізичних властивостей лікарської речовини, дози, концентрації у біологічних рідинах і тканинах, правильності вибору носія (його природа і концентрація), характеру технологічного процесу й умов зберігання, стану організму і шляху введення.

Найважливішим параметром, який визначає характер і силу дії лікарської речовини, є його доза. Доза тербінафіну для РС, що розробляються, вибрана на підставі результатів фармакологічних досліджень і становить 0,05. У зазначеній дозі тербінафін дає чіткий терапевтичний ефект без будь-якої побічної дії.

© С.В.Черняєв, Є.В.Гладух, 2006