

Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Кабачним

УДК 615.45:543.25

ІОНОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДЕКАМЕТОКСИНУ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

В.В.Болотов, М.А.Зареченський, Г.Л.Кобзар

Національний фармацевтичний університет

Розроблені методики експресного кількісного визначення декаметоксину в очних краплях, мазі, спиртовому розчині, таблетках методами потенціометрії з використанням запропонованого раніше декаметоксинселективного електроду в якості індикаторного. Відносна невизначеність середнього результату в розчинах склала 2,0-7,9%, у мазах — 4,1-4,2%, у таблетках — 3,9-4,4%.

Декаметоксин (ДКМ) — 1,10-декаметилен-біс-(N,N-диметил-ментоксикарбонілметил)-амонію дихлорид — антимікробний препарат, який застосовують при гнійних і грибкових ураженнях шкіри, кон'юнктивітах, гінгівітах та інших гнійних захворюваннях [5]. ДКМ у лікарських формах міститься, як правило, у малих кількостях: у таблетках — 0,0002 г, у розчинах — 0,2-0,5 мг/см³, що обумовлює необхідність використання для їхнього аналізу високочутливих методів.

У теперішній час для кількісного аналізу ДКМ у лікарських формах застосовують метод фотометрії, заснований на вимірюванні оптичної щільності розчину забарвленого асоціату ДКМ з еозинном [2, 6].

Останнім часом знайшов широке аналітичне застосування метод іонометрії з використанням іоноселективних електродів [3, 7-10]. Метою даної роботи є розробка методик кількісного аналізу ДКМ у лікарських формах методом іонометрії з використанням у якості індикаторного розробленого нами раніше декаметоксинселективного електрода, конструкція та електроаналітичні характеристики якого описані в роботі [1].

Запропонований електрод сконструйований твердоконтактним із пластифікованою полівінілхлоридною мембраною, що містить в якості електродоактивної речовини іонний асоціат ДКМ із фосфорномолібденовою кислотою, пластифікатор —

діоктилфталат і високодисперсне активоване вугілля як стабілізатор потенціалу на границі розподілу мембрана — графітовий стрижень (електрод типу I). До недоліків такої мембрани слід віднести досить тривалий час відгуку електроду (120-240 с). Для поліпшення цієї характеристики в мембрану електроду типу II замість активованого вугілля було введено колоїдне срібло в тій же масі (подрібнений препарат "Коларгол"). Після виготовлення мембрану електроду покривали тонкою плівкою полівінілхлориду, яка містила лише пластифікатор. Це привело до зменшення часу відгуку електроду до 30-40 с. Інші характеристики електроду типу II збігались з характеристиками електроду типу I.

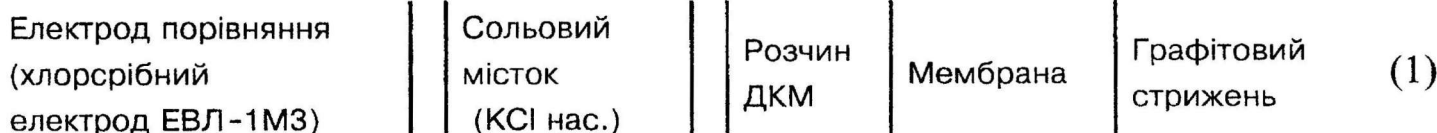
Визначення кількісного вмісту ДКМ методами потенціометрії проводили шляхом вимірювання електрорушійної сили (ЕРС) у його розчинах з використанням гальванічного ланцюга (1) (див. схему).

ЕРС ланцюга (1) вимірювали на цифровому іономірі I-130.

Вміст ДКМ у модельованих лікарських формах визначали методами прямої потенціометрії і методом потенціометричного титрування.

У якості титрантів при потенціометричному титруванні були використані розчини тетрафенілборату натрію, пікринової кислоти, гексаціаноферату (III) калію і лаурилсульфату натрію, що утворюють з ДКМ малорозчинні сполуки. При цьому встановлено, що найбільш оптимальним із наведених титрантів є 0,001 моль/л розчин тетрафенілборату натрію, використання якого дозволяє одержати найбільший стрибок величини $\Delta E/\Delta V$ (близько 2500 мВ/см³) на диференційній кривій титрування.

При прямих іонометричних визначеннях використовували метод триточкового градуйованого



Таблиця 1

Склад модельних лікарських форм і стандартних розчинів декаметоксину для аналізу методом прямої потенціометрії

| Лікарська форма (ЛФ) | Склад | Вміст компонентів | | | | Розведення ЛФ для аналізу |
|----------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------|---------|---------|-----------------------------|
| | | у вихідній лікарській формі | 1 | 2 | 3 | |
| Очні краплі | Декаметоксин | 20,0 мг | 15,0 мг | 20,0 мг | 25,0 мг | — |
| | Натрію хлорид | 0,9 г | 0,9 г | | | |
| | Вода | до 100,0 см ³ | до 100,0 см ³ | | | |
| Спиртовий розчин | Декаметоксин | 50,0 мг | 4,0 мг | 5,0 мг | 6,0 мг | 1:10 |
| | 70% спирт етил. | до 100,0 см ³ | 10,0 см ³ | | | |
| | Вода | — | до 100,0 см ³ | | | |
| Таблетки | Декаметоксин | 0,2 мг | 3,0 мг | 4,0 мг | 5,0 мг | 1:6,25 (г/см ³) |
| | Цукор та ін. доп. речовини | до 0,8 г | 16,0 г | | | |
| | Вода | — | до 100,0 см ³ | | | |
| Мазь* | Декаметоксин | 0,5 г | 20,0 мг | 25,0 мг | 30,0 мг | 1:20 (г/см ³) |
| | ПЕО-основа | до 100,0 г | 5,0 г | | | |
| | Вода | — | до 100,0 см ³ | | | |

Примітка. * Склад мазі на основі поліетиленоксиду розроблений на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету.

графіка, одного з рекомендованих Європейською фармакопеею [8]. Діапазон концентрацій зазначеного графіка вибирали в лінійній області електродної функції декаметоксинселективного електроду. Склад стандартного розчину, що відповідає концентрації ДКМ у середній точці графіка, збігався зі складом певної лікарської форми після її розведення для аналізу. Концентрації граничних стандартних розчинів відрізнялися лише вмістом ДКМ на $\pm(20-25)\%$ від розчину з проміжною концентрацією, що узгоджується з нормами припустимих відхилень аналізованих лікарських форм при їх виготовленні; при цьому вміст допоміжних речовин залишався постійним.

Градуїований графік описували лінійним рівнянням

$$E = E_0 + S \cdot \lg C, \quad (2)$$

параметри якого розраховували за методом найменших квадратів [4]. З рівняння (2) випливає:

$$C = 10^{\frac{E_0 - E}{S}}, \quad (3)$$

де: C — молярна концентрація ДКМ, моль/дм³;
 E_0 — стандартна ЕРС ланцюга (1), мВ;
 E — ЕРС ланцюга (1) в аналізованих розчинах, мВ;
 S — нахил електродної функції іоноселективного електроду, мВ/рС.

При аналізі спиртових розчинів лікарську форму десятикратно розбавляли водою для зниження вмісту етилового спирту, тому що його наявність у великих концентраціях у розчині, який ана-

лізується, приводить до часткової втрати мембраною електроактивної речовини, у результаті чого знижуються електроаналітичні характеристики декаметоксинселективного електроду.

Паралельно проводили визначення ДКМ у тих же лікарських формах за допомогою фотометричної методики [2] для порівняння із за пропонованими іонометричними.

Відносну невизначеність середнього результату визначали за величиною відхилення розрахованої концентрації ДКМ у модельному розчині від відомої.

Експериментальна частина

У запропонованій роботі використовували субстанцію декаметоксину фармакопейної чистоти та інші реактиви кваліфікації ч.д.а. Воду використовували деіонізовану.

Склад лікарських форм і стандартних розчинів ДКМ для аналізу методом прямої потенціометрії наведений в табл. 1.

Приготування стандартних розчинів ДКМ для аналізу різних лікарських форм методом прямої іонометрії

А. Очні краплі

Вихідний розчин з концентрацією ДКМ 1,00 мг/см³ готували в такий спосіб: у мірну колбу місткістю 100,0 см³ вносили 100,0 мг ДКМ і доводили об'єм до мітки 0,9% розчином NaCl. При готуванні розчинів з вмістом ДКМ 150,0; 200,0 і 250,0 мкг/см³ відповідно 15,00; 20,00 і 25,00 см³ вихідного розчину вносили в мірні колби місткістю 100,0 см³ і доводили об'єм до мітки 0,9% розчином NaCl.

Таблиця 2

Результати визначення ДКМ у лікарських формах іонометричним та фотометричним методами та їх метрологічні характеристики (P=0,95)

| Лікарська форма | Введено, мг в 100 см ³ | Метод потенціометричного титрування | Метод прямої потенціометрії | | Метод фотометрії |
|------------------|-----------------------------------|--|--|--|--|
| | | | електрод типу 1 | електрод типу 2 | |
| Водний розчин | 20,00 | n = 5 x = 18,588 S = 0,203 S _x = 0,832 Δx = 0,231 ε, % = ±1,2% A, % = -7,1% | n = 5 x = 20,554 S = 0,527 S _x = 0,215 Δx = 0,56 ε, % = ±2,9% A, % = 2,8% | n = 5 x = 20,02 S = 0,587 S _x = 0,263 Δx = 0,73 ε, % = ±3,6% A, % = 0,1% | n = 5 x = 19,12 S = 0,217 S _x = 0,0969 Δx = 0,27 ε, % = ±1,4% A, % = 4,4% |
| Очні краплі | 20,00 | n = 5 x = 18,85 S = 0,0995 S _x = 0,0445 Δx = 0,12 ε, % = ±0,6% A, % = -5,7% | n = 5 x = 19,66 S = 1,173 S _x = 0,586 Δx = 1,45 ε, % = ±7,4% A, % = 1,7% | n = 6 x = 20,30 S = 0,467 S _x = 0,1905 Δx = 0,490 ε, % = ±2,4% A, % = 1,5% | n = 4 x = 21,71 S = 0,476 S _x = 0,238 Δx = 0,76 ε, % = ±3,5% A, % = 8,5% |
| Мазь | 25,00* 20,00** | n = 5 x = 23,28 S = 0,054 S _x = 0,024 Δx = 0,07 ε, % = ±0,3% A, % = 6,88% | n = 5 x = 24,71 S = 0,838 S _x = 0,375 Δx = 1,04 ε, % = ±4,2% A, % = 1,2% | n = 6 x = 25,54 S = 1,010 S _x = 0,412 Δx = 1,06 ε, % = ±4,1% A, % = 2,2% | n = 4 x = 24,42 S = 0,386 S _x = 0,193 Δx = 0,62 ε, % = ±2,6% A, % = 17,1% |
| Спиртовий розчин | 50,00 | — | n = 6 x = 47,538 S = 0,903 S _x = 0,368 Δx = 0,95 ε, % = ±2,0% A, % = 4,9% | n = 6 x = 48,95 S = 1,116 S _x = 0,456 Δx = 1,17 ε, % = ±2,39% A, % = 2,09% | n = 5 x = 50,10 S = 1,401 S _x = 0,626 Δx = 1,74 ε, % = ±3,5% A, % = 0,2% |
| Таблетки | 0,200 | — | n = 6 x = 0,1999 S = 7,46 · 10 ⁻³ S _x = 3,05 · 10 ⁻³ Δx = 7,84 · 10 ⁻³ ε, % = ±3,9% A, % = 0,04% | n = 6 x = 0,196 S = 8,16 · 10 ⁻³ S _x = 3,33 · 10 ⁻³ Δx = 8,56 · 10 ⁻³ ε, % = ±4,4% A, % = 2,0% | n = 5 x = 0,204 S = 0,007 S _x = 0,003 Δx = 0,01 ε, % = ±4,6% A, % = 1,9% |

Примітка. * — до складу розчину для аналізу методами іонометрії введено 25,00 мг;

** — до складу розчину для аналізу методом фотометрії введено 20,00 мг.

Б. Мазь

Вихідний розчин з концентрацією 1,00 мг/см³ готували наступним чином: 200,0 мг ДКМ вносили в мірну колбу місткістю 200,0 см³ і доводили об'єм до мітки розчином, який містить 50 г суміші поліетиленоксиду 400 та поліетиленоксиду 1500 у співвідношенні 8:2 (далі — ПЕО) у 1 л води (5% розчин ПЕО). При готуванні розчинів з вмістом ДКМ 200,0; 250,0 і 300,0 мкг/см³ вносили відповідно 20,00; 25,00 і 30,00 см³ вихідного розчину в мірні колби місткістю 100,0 см³ і об'єм доводили до мітки 5% розчином ПЕО.

В. Таблетки

У мірні колби місткістю 100,0 см³ вносили по 80 см³ 20% розчину цукру і відповідно 3,00; 4,00 і 5,00 см³ стандартного розчину ДКМ, який містить 1,00 мг/см³. Воду доводили об'єм до мітки.

Г. Спиртові розчини

У мірні колби місткістю 100,00 см³ вносили по 10,0 см³ 70% спирту етилового і відповідно по

4,00; 5,00; 6,00 см³ розчину ДКМ з концентрацією 1,00 мг/см³. Воду доводили об'єм до мітки.

Приготування розчинів для фотометричного визначення ДКМ

Очні краплі для фотометричного визначення використовували без попереднього розведення.

Мазь розбавляли водою у співвідношенні 1:25.

При аналізі таблеток поступали згідно з [5].

Розчин для фотометричного аналізу лікарських форм готували таким способом: у мірну колбу місткістю 50,0 см³ послідовно вносили 1,00 см³ розчину лікарської форми ДКМ, 4,00 см³ 0,1% розчину полівінілового спирту, 2,00 см³ 0,07% розчину еозину, 3,0 см³ 0,05 М розчину кислоти хлороводневої, потім доводили об'єм до мітки і ретельно перемішували.

Паралельно готували розчин порівняння (холостий дослід).

Виміри оптичної густини проводили на спектрофотометрі СФ-26 при λ=540 нм у кюветі з товщиною шару 1 см.

Методика проведення потенціометричного титрування

В комірку для потенціометричного титрування вносили 10,00 см³ розчину лікарської форми ДКМ і при постійному перемішуванні магнітною мішалкою титрували 0,001 М розчином тетрафенілборату натрію. Після кожного введення титранту вимірювали ЕРС ланцюга (1). У якості індикаторного використовували декаметоксинселективний електрод.

Методика проведення прямих потенціометричних визначень

Послідовно вимірювали ЕРС ланцюга (1) у стандартних розчинах для відповідних лікарських форм ДКМ, починаючи з розчину з найменшою концентрацією. Після встановлення стабільного значення потенціалу через рівні проміжки часу (1 хв) фіксували по п'ять значень ЕРС. Середні значення вимірів використовували для розрахунку параметрів рівняння (3) Як індикаторний електрод використовували I і II типи декаметоксинселективного електроду.

Результати та їх обговорення

Результати визначення ДКМ у лікарських формах за допомогою наведених вище методик наведені в табл. 2.

При порівнянні методів потенціометричного титрування і прямої потенціометрії при аналізі лікарських форм були отримані близькі результати (табл. 2). Однак метод прямої потенціометрії є більш експресним і придатним для аналізу лікарських форм із низьким вмістом декаметоксину в аналізованій пробі: таблеток і спиртових розчинів. При зіставленні результатів аналізу методом пря-

мої потенціометрії з використанням декаметоксинселективних електродів типу I і II також були отримані близькі результати, але при використанні електроду типу II час проведення аналізу був меншим і меншими були похибки визначення.

При фотометричному аналізі очних крапель і мазі у розчинах для фотометрії спостерігалось утворення включень червоно-фіолетового кольору, що приводило до зниження точності аналізу.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що оптимальні результати аналізу ДКМ у лікарських формах були отримані при використанні для аналізу методу прямої потенціометрії із застосуванням декаметоксинселективного електроду типу II. Перевагою такого методу є експресність виконання, проведення аналізу щодо фізіологічно активної частини молекули, незначна залежність від сторонніх речовин, простота виконання.

ВИСНОВКИ

1. Запропоновано декаметоксинселективний електрод, що містить у фазі мембрани колоїдне срібло, відмітною характеристикою якого є менший час відгуку (30-40 с) у порівнянні з мембраною, яка містить активоване вугілля.

2. Розроблені іонометричні методики проведення аналізу ДКМ у лікарських формах: очні краплі, мазь, спиртовий розчин, таблетки.

3. Відносна невизначеність середнього результату ДКМ у лікарських формах для методу фотометрії склала 4-12%, для методу прямої іонометрії при використанні електроду I-го типу — 2,0-7,4%, II-го типу — 2,4-4,4%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болотов В.В., Зареченський М.А., Кобзар Г.Л. // Вісник фармації. — 2003. — №3 (35). — С. 29-33.
2. Жебентяев О.І., Сербя Р.М., Сокирко В.І. // Фармац. журн. — 1991. — №1. — С. 45-48.
3. Картамышев С.В., Рясенский С.С., Горелов И.П. // Хім.-фарм. журн. — 2002. — Т. 36, №5. — С. 50-51.
4. Коробов А.И., Гризодуб А.И., Левин М.Г. и др. // Фармаком. — 2003. — №1. — С. 15-48.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: Изд-во Новая волна, 2002. — Т. 2. — 608 с.
6. Фармакопейна стаття 42У-46-152-97. Декаметоксин.
7. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / By Marcel Decker. — New York, Toronto, Tokyo, 2002. — 3032 p.
8. European Pharmacopoeia. 4th Edition / Strasbourg: Council of Europe, 2001. — 2416 p.
9. Janata J., Josowicz M., Vanysek P. et al. // Analyt. Chem. — 1998. — Vol. 70, №12. — P. 179R-208R.
10. Shahrokhian S., Amini M., Kia R. et al. // Analyt. Chem, 2000. — Vol. 72, №5. — P. 956-962.

УДК 615.45:543.25

ИОНОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕКАМЕТОКСИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

В.В.Болотов, М.А.Зареченский, Г.Л.Кобзарь

Разработаны методики экспрессного количественного определения декаметоксина в глазных каплях, мази, спиртовом растворе, таблетках методами потенциометрии с использованием предложенного ранее декаметоксинселективного электрода в качестве индикаторного. Относительная ошибка определения в растворах составила 2,0-7,9%, в мазях — 4,1-4,2%, в таблетках — 3,9-4,4%.

UDC 615.45:543.25

IONOMETRIC DECAMETHOXINE IDENTIFICATION IN THE MEDICINAL FORMS

V.V.Bolotov, M.A.Zarechensky, G.L.Kobzar

We have elaborated the method of express quantitative decamethoxine identification in ophthalmic drops, ointments, alcoholic solution, and tablets by potentiometry methods with the usage of early offered decamethoxine-selective electrode as indicator. The relative error of identification was 2,0-7,9% in solutions, 4,1-4,2% in ointments, 3,9-4,4% in tablets.