

Рекомендована д.ф.н., професором П.О.Безуглим

УДК 615.45:543.25

ІОНОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЕТОНІЮ У ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ — 1% ГЕЛІ

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

Національний фармацевтичний університет

Розроблено методику визначення етонію у лікарській формі — 1% гелі за методом прямої потенціометрії з використанням триточкового градуовального графіка. Проведено визначення найважливіших валідаційних характеристик розробленої методики та доведено їх відповідність вимогам Державної фармакопеї України. Відносна невизначеність середнього результату кількісного вмісту етонію з використанням запропонованої методики не перевищила 2,1%.

Етоній — 1,2-етилен-біс-(N-децилоксикарбонілметил-N,N-диметил)-амонію дихлорид [8]. Проявляє бактеріостатичний і бактерицидний ефект по відношенню до стафілококів, стрептококів та інших мікроорганізмів. Застосовують зовнішньо при трофічних гнійних виразках, тріщинах сосків, прямої кишки, при сверблячих дерматозах, стоматитах, гінгівітах, при виразках рогівки, кератитах, отитах тощо [8]. В Україні випускають етоній у вигляді 1% мазі та у вигляді 1% гелю [7].

Кількісне визначення етонію в лікарських формах здійснюють за методом потенціометричного титрування в неводному середовищі з використанням індикаторного скляного електроду. Недоліком цього методу є необхідність застосування токсичних реактивів [2].

Одним з методів, який позбавлений зазначеного недоліку, є метод потенціометрії з використанням іонселективних електродів, який останнім часом інтенсивно розвивається [9, 10, 12-20] і рекомендується Європейською фармакопеєю [11] та ДФУ [5]. Перевагами даного методу є експресність і простота виконання.

Наша робота присвячена розробці методик прямого іонOMETРИЧНОГО визначення етонію у лікарських формах із використанням етонійселективного електроду як індикаторного. Нами описаний твердоконтактний етонійселективний електрод на основі пластифікованої деканолом полівінілхлоридної мембрани з використанням в якості електро-доактивної речовини іонного асоціату етонію з фосфорномолібденовою кислотою [1]. Недоліком зазначеного електроду є висока залежність по-

тенціалу від сторонніх домішок у розчині. Тому зазначений електрод придатний лише до застосування індивідуальних розчинів етонію.

Для проведення потенціометричного аналізу лікарських форм етонію ми використовували електрод з аналогічною мембраною, в якій як пластифікатор замість деканолу використовували біс-(2-етилгексил)фталат. Електроаналітичні характеристики зазначених електродів наведені в табл. 1.

Для проведення аналізу за методом прямої потенціометрії як лікарську форму використовували 1% гель етонію наступного складу (на 100 г).

- Етоній 1,0 г
- Проксанол-268 23,0 г
- 1,2-пропіленгліколь 45,0 г
- Поліетиленоксид-400 31,0 г

Експериментальна частина

Вимірювання електрорушійної сили (ЕРС) виконували на цифровому іонімірі І-130 з використанням як електроду порівняння хлорсрібного електроду ЕВЛ 1М3.

Приготування стандартних розчинів етонію для аналізу водного розчину етонію та визначення лінійності відповідного йому градуовального графіка. У мірну колбу місткістю 1000,0 мл вносять 0,1000 (точна наважка) субстанції етонію фармакопейної чистоти, розчиняють у 200-300 мл води, після зникнення піни доводять об'єм до мітки та ретельно перемішують (розчин *a* з концентрацією 100,0 мкг/мл).

У дев'ять мірних колб місткістю 100,00 мл вносять відповідно 32,00; 34,00; 36,00; 38,00; 40,00; 42,00; 44,00; 46,00 і 48,00 мл розчину *a* і водою доводять об'єм до мітки. Отримані розчини мають відповідні концентрації етонію 32,00; 34,00; 36,00; 38,00; 40,00; 42,00; 44,00; 46,00 і 48,00 мкг/мл. Для визначення валідаційних характеристик використовують усі отримані розчини з концентраціями від 32,00 до 48,00 мкг/мл. Для кількісного визначення етонію в розчинах за методом триточкового градуовального графіка використовують стандартні розчини з концентраціями 32,00, 40,00 і 48,00 мкг/мл.

Приготування стандартних розчинів етонію для аналізу 1% гелю та визначення лінійності відпо-

Таблиця 1
Електроаналітичні характеристики
етонійселективних електродів

Параметри	Пластифікатор мембрани		
	біс-(2-етил-гексил)-фталат	деканол	
Діапазон лінійного інтервалу електродної функції, М	$1,0 \cdot 10^{-5}$ — $1,0 \cdot 10^{-4}$	$2,5 \cdot 10^{-5}$ — $7,5 \cdot 10^{-4}$	
Крутизна електродної функції, мВ/рС	31,2±3,4	30,6±2,4	
Коефіцієнт кореляції на лінійній ділянці	0,9925-0,9935	0,9940-0,9980	
Межа визначення, М	$6 \cdot 10^{-6}$	$9 \cdot 10^{-6}$	
Час встановлення рівноважного потенціалу, с	40-80	40-80	
Коефіцієнти селективності	Na ⁺	0,02	2,8
	K ⁺	0,04	3
	Ca ²⁺	$2 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-2}$
	Zn ²⁺	$2 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-2}$

відного йому градуовального графіка. 1,84 г проксанолу-268, 3,6 г 1,2-пропіленгліколю, 2,48 г поліетиленоксиду-400 вносять у склянку місткістю 200 мл і розчиняють в 100-150 мл води при нагріванні до 40-50°C. Після охолодження отриманий розчин кількісно переносять у мірну колбу місткістю 1000,0 мл і доводять об'єм водою до мітки (розчин б).

У дев'ять мірних колб місткістю 100,00 мл вносять по 50 мл розчину б, а також відповідно 32,00; 34,00; 36,00; 38,00; 40,00; 42,00; 44,00; 46,00 і 48,00 мл розчину а, водою доводять об'єм до мітки і перемішують. Отримані розчини мають відповідні концентрації етонію 32,00; 34,00; 36,00; 38,00; 40,00; 42,00; 44,00; 46,00 і 48,00 мкг/мл. Для визначення валідаційних характеристик використовують усі отримані розчини з концентраціями від 32,00 до 48,00 мкг/мл. Для кількісного визначення етонію в модельних лікарських формах методом триточкового градуовального графіка використовують стандартні розчини з концентраціями 32,00, 40,00 і 48,00 мкг/мл.

Підготовка розчину 1% гелю етонію до аналізу. 4,0 г Гелю етонію (точна наважка) переносять у склянку місткістю 200 мл і розчиняють в 100-150 мл води при нагріванні до 40-50°C. Після охолодження отриманий розчин кількісно переносять у мірну колбу місткістю 1000,0 мл, доводять об'єм водою до мітки і перемішують. При проведенні аналізу вимірюють ЕРС у наступній послідовності: спочатку у стандартному розчині з концентрацією 32,00 мкг/мл, потім в отриманому розчині, потім у стандартних розчинах з концентраціями відповідно 40,00 і 48,00 мкг/мл.

При розрахунку вмісту етонію у 1,00 г гелю або мазі (m, мг/г) розрахунок роблять за наступним рівнянням:

$$m = \frac{M_M \cdot 10^S \cdot V_{\text{м.к.}}}{m_{\text{мазі}}} = \frac{585,7 \cdot 10^S \cdot 1000}{m_{\text{мазі}}}$$

де: E — середнє значення виміряних ЕРС у розчині, що аналізують, мВ;

E₀ та S — параметри прямої градуовального графіка, які розраховують математично методом найменших квадратів на основі даних вимірів стандартних розчинів за рівнянням Нернста (1.1);

M_M — молярна маса речовини, яку аналізують, г/моль;

V_{м.к.} — об'єм мірної колби, мл;

m_{мазі} — маса наважки мазі, взятої для аналізу, г.

Для спрощення та автоматизації проведення розрахунків їх проводили за допомогою універсальної програми Microsoft Excel®.

Результати та їх обговорення

Перед розробкою методики кількісного аналізу етонію в лікарській формі методом триточкового градуовального графіка [5] визначали оптимальний інтервал концентрацій стандартних розчинів та відповідне йому розведення лікарської форми. Інтервал концентрацій стандартних розчинів підбирали з урахуванням того, що лінійна ділянка електродної функції розробленого етонійселективного електроду з близькою до теоретичної крутизною знаходиться в інтервалі концентрацій $1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-4}$ М (5,8-58 мкг/мл). Для того, щоб при розведенні препарату концентрація етонію знаходилась у межах лінійної ділянки електродної функції, лікарську форму оптимально розбавляли водою у співвідношенні 1:200, 1:250 або 1:500. За проведеними дослідженнями було встановлено, що найбільш прийнятним розведенням є 1:250 ($6,8 \cdot 10^{-5}$ М або 40 мкг/мл). Приготування стандартних розчинів для аналізу лікарської форми було засноване на тому, що концентрація стандартного розчину з проміжною концентрацією (100%) повинна збігатися з передбачуваною концентрацією етонію в розчині, який аналізують. Вміст етонію у граничних стандартних розчинах складав 80% і 120% від стандартного розчину з проміжною концентрацією.

Згідно з сучасними вимогами ДФУ при розробці методик аналізу необхідне проведення їх валідації. Визначення найважливіших валідаційних характеристик розроблених методик ми проводили за даними вимірювань стандартних розчинів етонію 9 концентрацій, рівномірно розподілених в інтервалі 80-120% від номінальної концентрації відповідно до рекомендацій [3] та принципів проведення валідації іонометричних методик, викладених в [6]. Приклад градуовального графіка, побудованого за 9 точками з вико-

Таблиця 2

Характеристики градувальних графіків для аналізу 1% гелю та водного розчину етонію, отриманих для 5 електродів

Інтервал концентрацій, мкг/мл	Коефіцієнт лінійної кореляції (P=0,95)	Правильність*, $\frac{\bar{X} - \mu}{\mu} \cdot 100$ (n=15, P=0,95)	Параметри точності** (n=6, P=0,95)	
			RSD, %	$\Delta\bar{x}_r$, %
1% Гель етонію 32-48 мкг/мл	0,9916-0,9926	0,8-2,6	1,1-2,3	0,8-2,2
Водний розчин 32-48 мкг/мл	0,9904-0,9952	0,4-2,6	1,5-2,1	1,6-2,2

Примітки:

* Наведені середні значення, отримані при вимірюванні кожним електродом трьох концентрацій, які складають 80%, 100% і 120% від номінальної.

** Наведені середні значення для п'яти електродів, графік кожного був побудований за трьома концентраціями, які складають 80%, 100% і 120% від номінальної. Параметри точності розраховані за результатами вимірів шести концентрацій, які складають 85%, 90%, 95%, 105%, 110% і 115% від номінальної.

Таблиця 3

Результати визначення етонію в 1% гелі методом потенціометрії та метрологічні характеристики (n=6, P=0,95)

Препарат	Введено, мкг/мл (v)	Правильність $\frac{\bar{X} - \mu}{\mu} \cdot 100$	s	s _r	$\Delta\bar{x}_r$	ε
Гель	40,00	1,5%	0,5965	0,01513	0,0159	±1,6%
Водний розчин	40,00	0,3%	0,8035	0,0202	0,0210	±2,1%

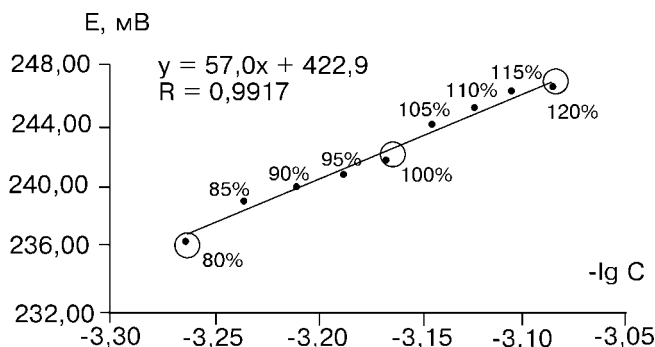


Рис. Градувальний графік для визначення валідаційних характеристик методики аналізу гелю етонію.

ристанням одного з етонійселективних електродів при аналізі гелю етонію, наведений на рис.

На рис. рівняння прямої $y = ax + b$ відповідає рівнянню Нернста:

$$E = S \cdot \lg C + E_0.$$

Розраховані валідаційні характеристики наведені в табл. 2.

У гелі етонію допустиме відхилення у вмісті діючої речовини згідно з вимогами ДФУ [4] складає ±10%. Для даного препарату критичне значення величини відносного стандартного відхилення (RSD) складає 1,7% [3], критичне значення коефіцієнта кореляції — 0,9919. Оскільки експериментально визначені середні значення зазначених величин (табл. 2) не перевищують критичних,

валідаційні характеристики є задовільними і ця методика є прийнятною для використання у фармацевтичному аналізі. Це дозволило нам перейти до її застосування для аналізу модельних лікарських форм за методом триточкового графіка. Перехід до такого графіка при використанні зазначеної методики на практиці ми аргументуємо тим, що при побудові графіка за трьома концентраціями у порівнянні з дев'ятьма значно скорочується час проведення аналізу і зберігається достатня точність. Такий графік також описаний в ЄФ [11] та ДФУ [5].

Результати аналізу етонію у водному розчині та у модельній лікарській формі — 1% гелі методом прямої потенціометрії з використанням триточкового градувального графіка наведені в табл. 3.

Дані табл. 3 свідчать, що значення відносної невизначеності не перевищили 3,2%, що є прийнятним для фармацевтичного аналізу [3].

ВИСНОВКИ

1. Розроблено іонометричну методику аналізу етонію в лікарській формі — 1% гелі і проведено визначення її найважливіших валідаційних характеристик згідно з вимогами Державної фармакопеї України.

2. Значення відносної невизначеності результатів при аналізі препаратів етонію методом прямої потенціометрії не перевищили 2,1%, що є припустимим при здійсненні фармацевтичного аналізу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болотов В.В., Кобзар Г.Л., Зареченський М.А. // Журн. орг. та фармац. хім. — 2004. — Т. 2. Вип. 3 (7). — С. 54-57.
2. ВФС 42У-2/37-79-98 “Гель этония 1%”.
3. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В. и др. // Фармаком. — 2004. — №3. — С. 3-17.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Доп. 1. — Х.: РІРЕГ, 2004.
6. Кобзар Г.Л., Болотов В.В., Зареченський М.А. // Вісник фармації. — 2004. — №3 (39). — С. 9-12.
7. Компендиум 2001/2002 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 2001. — 1536 с.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 14-е изд., испр. и доп. — М.: ООО “Изд-во Новая Волна”, 2002. — 608 с.
9. Abbas M.N., Mostafa G.A.E. // J. Pharm. and Biomed. Analysis. — 2003. — Vol. 31, №4. — P. 819-826.
10. Amini M.K., Rafi A., Ghaedi M. et al. // Microchem. J. — 2003. — Vol. 75, №3. — P. 143-150.
11. European Pharmacopoeia. — 4-th/ Strasbourg: Council of Europe, 2001. — 2416 p.
12. Hassan S.S.M., Mahmoud W.H., Elmosallamy A.F. et al. // Anal. Sci. — 2003. — Vol. 19, №5. — P. 675-680.
13. Kharitonov S.V. // J. Pharm. and Biomed. Analysis. — 2002. — Vol. 30, №2. — P. 181-187.
14. Laercio Rover Jr., Carlos Alexandre Borges Garcia, Graciliano de Oliveira Neto et al. // Anal. Chem. Acta. — 1998. — Vol. 366, №1-3. — P. 103-109.
15. Othman A.M., Rizka N.M.H., El-Shahawi M.S. // Anal. Chem. Acta. — 2004. — Vol. 515, №2. — P. 303-309.
16. Pasekova H., Salesb M.G., Montenegro M.C. et al. // J. Pharm. and Biomed. Analysis. — 2001. — Vol. 24, №5-6. — P. 1027-1036.
17. Ratro A.A., Stefan R., Jacobus F. // Talanta. — 2004. — Vol. 63, №3. — P. 515-519.
18. Sadeghi S., Dashti G.R. // Anal. Chem. — 2002. — Vol. 74, №11. — P. 2591-2595.
19. Shamsipur M., Jalali F., Haghgoo S. // J. Pharm. and Biomed. Analysis. — 2002. — Vol. 27, №6. — P. 867-872.
20. Wagih H. Mahmoud. // Anal. Chem. Acta. — 2001. — Vol. 436, №2. — P. 199-206.

УДК 615.45:543.25

ИОНОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭТОНИЯ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ — 1% ГЕЛЕ

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

Разработана методика определения этония в лекарственной форме — 1% геле по методу прямой потенциометрии с использованием трехточечного градуировочного графика. Проведено определение важнейших валидационных характеристик разработанной методики и доказано их соответствие требованиям Государственной фармакопеи Украины. Относительная неопределенность среднего результата количественного содержания этония с использованием предложенной методики не превысила 2,1%.

UDC 615.45:543.25

IONOMETRIC DETERMINATION OF AETHONIY IN THE MEDICINAL FORM — 1% GEL

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

The procedure of definition aethoniy in the medicinal form — 1% gel on by the method of direct potentiometry with use of the three-dot calibration graph was designed. Definition of the major validation characteristics of a designed procedure was carried out and their conformity to requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine is proved. Relative indeterminacy of average result of the quantitative content aethoniy with use of the offered procedure has not exceeded 2,1%.