

Вибір оптимального методу кількісного визначення димедролу в порошках аптечного виготовлення

О.А.Євтіфєєва, Л.П.Савченко, В.А.Георгіянц

Національний фармацевтичний університет
Харків, Україна

Проведено валідацію методик титрування димедролу методом алкаліметрії та аргентометрії за методом Фаянса. Зроблено висновки, що титрування методом алкаліметрії у водно-спиртовому середовищі є більш точним та може використовуватись для аналіз однорідності дозування порошоків з димедролом аптечного виготовлення.

Ключові слова: валідація аналітичних методик, кількісний аналіз, димедрол.

ВСТУП

Одним із випробувань, проведення якого необхідне при контролі якості порошоків аптечного виготовлення, є випробування однорідності дозованих одиниць за вимогами статті 2.9.40 ДФУ [4]. Це випробування проводиться як для простих, так і для складних порошоків. Для визначення однорідності розподілу діючих речовин у складних порошках необхідно використовувати метод прямого визначення, заснований на кількісному визначенні вмісту діючої речовини в кожній із декількох одиниць дозованого лікарського засобу. Тому при виборі методики аналізу для контролю рівномірного розподілу речовин у всьому об'ємі складних порошоків необхідно бути впевненим, що методика характеризується достатньою точністю та відтворюваністю.

Димедрол (дифенгідраміну гідрохлорид) має слабкі основні властивості (за рахунок наявності атому азоту в молекулі) та містить у складі молекули зв'язану хлористоводневу кислоту. Для кількісного визначення димедролу ДФУ, Британська та Європейська фармакопеї рекомендують титрування методом алкаліметрії в спиртовому середовищі в присутності 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої з потенціометричним визначенням точки еквівалентності [4, 12, 13].

Метод характеризується прийнятною точністю за рахунок інструментального визначення кінцевої точки титрування, але його виконання в аптечних умовах викликає складнощі.

ДФ СРСР X вид. [1] рекомендує визначати кількісний вміст димедролу методом ацидиметрії в неводному середовищі. Для хлорної кислоти вплив температури на невизначеність концентрації титрованого розчину в межах максимального діапазону 10°C складає 1,08% [2] і свідчить про значимий вплив у порівнянні з максимально припустимою невизначеністю аналітичної методики $\text{max}\Delta_{\text{As}}=3,2\%$. За ЄФ та ДФУ невизначеність титру не повинна перевищувати 0,2% (відносно стандартне відхилення) [4, 13]. Тобто проведення цього методу визначення вимагає жорсткого температурного контролю, що викликає труднощі при його виконанні в аптечних умовах.

Серед прийнятних для аптечних умов методів кількісного визначення зустрічаються титрування методом алкаліметрії у водно-спиртовому середовищі [11], у середовищі хлороформу [7] та в змішаному спиртово-хлороформному середовищі (у співвідношенні 1:2) [8] з візуальним визначенням точки еквівалентності та осаджувальне титрування методом аргентометрії (методи Фольгарда та Фаянса) [7, 9, 10], титрування методом йодохлорометрії [10].

За результатами попереднього теоретичного розрахунку невизначеності аналізу різними методами та враховуючи умови проведення титрування для більш детального вивчення валідаційних характеристик, було обране визначення димедролу методами алкаліметрії та аргентометрії (метод Фаянса). Обидва методи є методами прямого визначення, але характеризуються різним фіксуванням точки еквівалентності.

Метою дослідження був вибір та валідація оптимального методу кількісного визначення димедролу в порошках аптечного виготовлення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для проведення досліджень використовували субстанцію димедролу виробництва Shanghai Fourth Pharmaceutical Ltd (Китай, серія 071020), яка відповідає вимогам ДФУ. Для роботи застосовували мірний посуд класу А, реактиви, які відповідають вимогам ДФУ [4], аналітичні ваги АВ 204 S/A METTLER TOLEDO.

Враховуючи розмаїття рекомендацій щодо виду та кількості розчинника в титруванні методом алкаліметрії та слабкі основні властивості димедролу, перед проведенням кількісного визначення було здійснено оптимальний вибір виду та кількості розчинника.

Схема вивчення впливу характеру та кількості розчинника на точність результатів аналізу: 0,2 г димедролу розчиняли в 3 мл води, додавали 5 (7, 10, 15) мл спирту або 3 мл хлороформу, або суміш 2,5 мл спирту та 5 мл хлороформу, нейтралізованого за фенолфталеїном, і титрували 0,1 М розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення водного шару. 1 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 29,18 мг димедролу.

Титрування проводили 6 раз з кожним видом та об'ємом розчинника.

Вивчення валідаційних характеристик проводили для наведених нижче аналітичних методик.

Методика титрування димедролу методом алкаліметрії: 0,2 г димедролу (точна наважка) розчиняють у 3 мл води, додають 10 мл нейтралізованого за фенолфталеїном 96% спирту та титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду до отримання рожевого забарвлення водного шару. 1 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 29,18 мг димедролу.

Методика титрування димедролу методом аргентометрії за методом Фаянса: 0,2 г димедролу (точна наважка) розчиняють у 10 мл води, додають 2-3 краплі бромфенолового синього, по краплям розведеним оцтовою кислотою до отримання зеленувато-жовтого забарвлення і титрують 0,1 М розчином срібла нітрату до отримання синьо-фіо-

летового забарвлення. 1 мл 0,1 М розчину срібла нітрату відповідає 29,18 мг димедролу.

Діапазон застосування методики було обрано від 80% до 120% за рекомендаціями ДФУ [4]. Для кожної методики титрування були визначені валідаційні характеристики. Дослідження лінійності проводили на 5 концентраціях з трьома повторними титруваннями кожної з урахуванням рівномірного їх розкиду на всьому діапазоні застосування методики. Вивчення правильності та прецизійності проводили одночасно з дослідженням лінійності з використанням отриманих даних за стандартизованою процедурою [5, 6].

Статистичну обробку експериментальних даних проводили відповідно до статті ДФУ «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту» [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перед проведенням аналізу був проведений теоретичний розрахунок прогнозованої невизначеності результатів аналізу [6]. Розрахована теоретична невизначеність результатів аналізу дорівнює для методу алкаліметрії – $\Delta_{sp} = 0,402\%$, для методу аргентометрії – $\Delta_{sp} = 0,42\%$. Отримані величини не перевищують максимально припустимого невизначеності для допусків вмісту $\pm 10\%$ ($\max \Delta_{As} = 3,2\%$) в обох випадках.

Перед початком експерименту була проведена перевірка молярності стандартних розчинів в обох дослідницьких лабораторіях з аналізу на відповідність вимогам ДФУ. Результати визначення молярності титрованих 0,1 М розчинів натрію гідроксиду та срібла нітрату показали, що отримані розчини відповідають вимогам ДФУ (табл. 1).

У табл. 2 наведені розраховані дані кількісного вмісту димедролу в залежності від характеру та кількості розчинника. З отриманих даних видно, що оптимальним для наважки димедролу 0,2 г є титрування методом алкаліметрії у водно-спиртовому середовищі з використанням 10 мл 96% спирту, так як значення $\bar{X} = 99,75\%$ відпові-

ТАБЛИЦЯ 1

Визначення молярності титрованих розчинів

Розраховані параметри	0,1 М розчин NaOH		0,1 М розчин AgNO ₃ AgAgNOAgNO ₃	
	Лаб. №1	Лаб. №2	Лаб. №1	Лаб. №2
Середнє значення, К	0,9903	1,0005	1,0107	0,9886
Стандартне відхилення, S	0,0008	0,0006	0,0008	0,0004
RSD (K), %	0,0802	0,0564	0,0831	0,0450
Відносний довірчий інтервал середнього значення, Δ_{st}	0,1710	0,1202	0,1772	0,0960
Відповідність вимогам ДФУ	відповідають, так як $\Delta_{st} \leq 0,2$			

ТАБЛИЦЯ 2

Вибір розчинника для титрування методом алкаліметрії (n=6)

	Вид та кількість розчинника					
	5 мл 96% спирту	7 мл 96% спирту	10 мл 96% спирту	15 мл 96% спирту	3 мл хлороформу	2,5 мл спирту + 5 мл хлороформу
X, %	92,68	97,01	99,75	102,13	104,49	102,94
Δ_{As} , %	1,4492	0,7489	0,5102	1,1163	1,4382	0,6696

дає вимогам ДФУ щодо вмісту димедролу в субстанції, а значення відносного довірчого інтервалу є найнижчим (Δ_{As} , % = 0,5102), що свідчить про оптимальну точність методу.

Вивчення валідаційних характеристик та їх оцінка. Необхідними валідаційними характеристиками при проведенні валідації аналітичних методик є діапазон застосування, лінійність, правильність, прецизійність та відтворюваність.

Лінійність характеризують залишкове стандартне відхилення S_p , коефіцієнт кореляції методики r та вільний член лінійної залежності a . Отримані результати вивчення параметрів лінійної залежності наведені в табл. 3.

Відмітимо, що практично для всіх методик не виконуються вимоги до критичної статистичної невизначеності до вільного члена лінійної залежності a . Однак ці вимоги є не обов'язковими, якщо виконуються вимоги до критерію практичної невизначеності систематичної похибки. Порівнюючи ці метрологічні характеристики обох методик, зауважимо, що метод аргентометричного визначення характеризується більшою систематичною похибкою, особливо для концентрації 80%. Залишкові стандартні відхилення для кожної серії визначення не перевищують критичне значення, хоча метод алкаліметрії характеризується вищими їх величинами, ніж метод аргентометрії.

ТАБЛИЦЯ 3

Результати дослідження лінійності методик визначення вмісту димедролу за обома методами

Валідаційні характеристики	Алкаліметрія		Аргентометрія	
	Лаб.1	Лаб.2	Лаб.1	Лаб.2
b	1,0142	1,0068	0,9972	0,9941
(b-1)	0,0142	0,0068	0,0028	0,0059
a	1,56	0,26	1,08	0,69
S_{rest}	0,77	0,36	0,39	0,27
r	0,9987	0,9997	0,9997	0,9998
Критерій статистичної невизначеності b ($ b - 1 \leq 1,02 \times S_b$)				
	$\leq 0,0144$	$\leq 0,0067$	$\leq 0,0073$	$\leq 0,0051$
	викон.	викон.	викон.	не викон.
Критерій статистичної невизначеності a ($a \leq 1,02 \times S_a$)				
	$\leq 1,45$	$\leq 0,68$	$\leq 0,74$	$\leq 0,51$
	не викон.	викон.	не викон.	не викон.
Критерій практичної невизначеності систематичної похибки $\delta_{RL,80;120} \leq \frac{2}{3} \times \max \Delta_{As} = 2,13$				
$\delta_{RL,80}$	0,53	1,01	1,63	1,45
$\delta_{RL,120}$	0,12	0,90	1,18	1,16
	викон.	викон.	викон.	викон.
Вимоги до залишкового стандартного відхилення $S_0 \leq 0,33 \times \max \Delta_{As} = 1,06$				
	$0,77 \leq 1,06$	$0,36 \leq 1,06$	$0,39 \leq 1,06$	$0,27 \leq 1,06$
	викон.	викон.	викон.	викон.
Критичне значення коефіцієнта кореляції (min r): $R_c \geq 0,9978$				
	викон.	викон.	не викон.	не викон.

ТАБЛИЦЯ 4

Результати дослідження прецизійності та правильності методик визначення вмісту димедролу

Валідаційна характеристика (%)	Алкаліметрія		Аргентометрія	
	Лаб.1	Лаб.2	Лаб.1	Лаб.2
\bar{Z}_i	99,84	100,95	98,63	98,71
S_Z	0,73	0,37	0,40	0,28
Δ_{As}	1,29	0,65	0,71	0,49
δ_Z	0,16	0,95	1,37	1,29
об'єднане $\bar{Z}_{int\ ra}$	100,39		98,67	
$S_{int\ ra}$	0,93	0,68	0,41	0,29
об'єднане $RSD_{int\ ra}$	0,82		0,36	
$\Delta_{Z_{int\ ra}}$	0,37		0,16	
$\delta_{Z_{int\ ra}}$	0,39		1,33	
Критичне значення	$\pm 10 (\delta \leq 2,13)$			
	0,56 \leq 2,13		1,33 \leq 2,13	
	виконується		виконується	
Критичне значення	$\pm 10 (\Delta_R \leq 1,06)$			
	0,37 \leq 1,06		0,16 \leq 1,06	
	виконується		виконується	

Результати вивчення параметрів правильності та прецизійності наведені в табл. 4.

Визначення кількісного вмісту димедролу методом аргентометрії в умовах обох лабораторій показало однаково занижений результат по відношенню до введеної концентрації. Однак показники відносного стандартного відхилення в обох лабораторіях схожі і досить низькі. Міжлабораторна систематична похибка, отримана при титруванні методом аргентометрії, втричі більша, ніж при титруванні за методом алкаліметрії. Методом алкаліметрії було отримано як занижений, так і завищений результат кількісного вмісту, що дозволяє характеризувати цей метод меншою міжлабораторною систематичною похибкою. Не набагато більшим є відносне стандартне відхилення розкиду результатів, отримане при титруванні методом алкаліметрії в обох лабораторіях у порівнянні з визначенням методом аргентометрії. Тому метод аргентометрії характеризується кращою відтворюваністю.

У цілому отримані валідаційні характеристики випробуваних методів не перевищують критичні значення для обраних допусків вмісту. Метод алкаліметрії показав ліпші результати і дозволяє контролювати якість простих порошків, виготовлених в умовах аптеки навіть за умови звуження допусків вмісту до $\pm 5\%$.

ВИСНОВКИ

1. Проведено валідацію методів кількісного визначення димедролу з метою визначення можли-

вості їх використання для вивчення однорідності дозування порошків аптечного виготовлення.

2. За отриманими валідаційними характеристиками встановлено, що обидва методи можуть використовуватись для аналізу кількісного вмісту димедролу, але більшою точністю характеризується титрування димедролу методом алкаліметрії, що дозволяє рекомендувати його використання для контролю однорідності розподілу димедролу в порошках аптечного виготовлення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. — 10-е изд. — М.: Медицина, 1968. — 1080 с.
2. Гризодуб А. И. Стандартизованная процедура валідації кількісних методик титрування лікарських засобів / А.И.Гризодуб, Д.А.Леонтьев, С.О.Чикалова, А.Г.Верушкин, В.П.Георгиевский // Фармаком. — 2009. — №2. — С. 5-29.
3. Гризодуб А.И. Стандартизованные процедуры валідації методик контролю качества лекарственных средств / А.И.Гризодуб // Фармаком. — 2006. — №1/2. — С. 35-44.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково- експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — С. 556., Доп. 2. — Харків: РІРЕГ. — 2008. — 608 с.
5. Евтифеева О.А. Стандартизованная процедура валідації методик кількісного определения экстенпоральных лекарственных средств в условиях аптек и лабораторий по контролю качества / О.А.Евтифеева, В.А.Георгиянц // Фармаком. — 2007. — № 1. — С. 69-81.

6. Евтифеева О.А. Титриметрический метод анализа в условиях аптек и лабораторий по контролю качества лекарственных средств: проблемы и подходы / О.А.Евтифеева, В.А.Георгиянц // Фармаком. — 2008. — №2. — С. 65-77.
7. Кулешова М.И. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках / М.И.Кулешова, Л.Н.Гусева, О.К.Сивицкая. — М.: Медицина, 1989. — 228 с.
8. Максютин Н.П. Методы анализа лекарств / Н.П.Максютин, Ф.Е.Каган, Л.А.Кириченко, Ф.А.Митченко. — К.: Здоров'я, 1984. — 224 с.
9. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия / Г.А.Мелентьева, Л.А.Антонова. — М.: Медицина, 1985. — 480 с., ил.
10. Фармацевтична хімія. Навчальний посібник / За заг. ред. П.О.Безуглого. — Вінниця: НОВА КНИГА, 2006. — 552 с.
11. Халецкий А.И. Фармацевтическая химия / А.И.Халецкий. — Л.: Медицина, 1966. — 763 с.
12. British Pharmacopoeia, 2009. — Vol. I. — Electronic version.
13. European Pharmacopoeia. — 5th ed. — Electronic version. — 2779 p.

О.А.Евтифеева, Л.П.Савченко, В.А.Георгиянц. Выбор оптимального метода количественного определения димедрола в порошках аптечного приготовления. Харьков, Украина.

Ключевые слова: валидация аналитических методик, количественный анализ, димедрол.

Проведена валидация методик титрования димедрола методом алкалометрии и аргентометрии по методу Фаянса. Сделан вывод о том, что титрование димедрола методом алкалометрии в водно-спиртовой среде является более точным и может использоваться для анализа однородности дозирования порошков аптечного приготовления, содержащих димедрол.

O.A.Evtifyeva, L.P.Savchenko, V.A.Georgiyants. Optimal method of the quantitative determination of the dimedrol in the pharmacy-compounding powders. Kharkiv, Ukraine.

Key words: validation of analytical methods, quality analysis, dimedrol.

Validation of the methods of the quantitative determination of the dimedrol by the alkalymetric and argentometric methods (the method of Fayans) had done. The quantitative determination of the dimedrol by the alkalymetric method in an aqueous-alcoholic environment is more exact. It can be used for the analysis of the uniformity of the dosage pharmacy-compounding powders.

Надійшла до редакції 10.02.2010 р.