

УДК: 615.07:54.062:543.24

© Георгіянц В. А., Штрімайтіс О. В., Савченко Л. П., Бисага Є. І.,

ПОРІВНЯННЯ МЕТОДИК КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ 1% РОЗЧИНУ НАТРІЮ БРОМІДУ**Георгіянц В. А., Штрімайтіс О. В., Савченко Л. П., *Бисага Є. І.***Національний фармацевтичний університет; *Ужгородський національний університет*

Вступ. Натрію бромід володіє здатністю концентрувати і посилювати процеси гальмування в корі головного мозку. Згідно з даними І. П. Павлова та його учнів, препарати бромю можуть відновлювати рівновагу між процесами збудження та гальмування, особливо при підвищеній збудливості ЦНС. В минулому засоби на основі бромю широко застосовувалися в якості седативних і протисудомних. В наш час ними користуються рідше, але свого значення вони не втратили. Застосовують натрію бромід при неврастенії, неврозах, істерії, підвищеній збудливості, безсонні, початкових формах гіпертонічної хвороби, а також при епілепсії і хорей. Натрію бромід призначають у порошках, таблетках по 0,5 г, а також, зокрема у дитячій практиці, у вигляді розчинів 1 %, 2 % і 3 % [5, 7]. Найчастіше у педіатрії застосовують 1 % розчин, саме тому він і був обраний нами для аналізу.

Rp.: Sol. Natrii bromidi 1% - 100 ml

D.S.: По 1 десертній ложці 3 рази на день перед їжею.

Перед провізором-аналітиком постає питання кількісного визначення натрію броміду в ЕЛЗ. Виходячи з умов проведення аналізу прийнятними в аптечній практиці є титриметричні методи. Для кількісного аналізу натрію броміду ДФУ рекомендує використовувати аргентометрію за методом Фольгарда [2]. В інших джерелах наведені методики аргентометрії за методами Мора і Фаянса, а також меркуриметрія [4, 6].

Метою роботи був аналіз невизначеності, приведення до вимог ДФУ та валідація методик аргентометричного (методом Фольгарда, Мора, Фаянса) та меркуриметричного визначення натрію броміду в 1 % розчинах, виготовлених ex tempore. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи "Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного та промислового виробництва" (№ державної реєстрації 0108U000376).

Матеріали та методи дослідження. Для виконання дослідів використовували субстанцію натрію броміду виробництва «Shanghai Chengfu Chemicals Co. LTD», Китай, серія № 20060919, яка відповідає вимогам ДФУ. У роботі були використані: мірний посуд класу А, аналітичні ваги AN 204 S/A METTLER TOLEDO та Kern ABJ 220-4M реактиви та титровані розчини, що відповідають вимогам ДФУ.

Діапазон застосування валідації методик – 80 - 120 %. Готували 5 модельних розчинів з

концентрацією 80 %, 90 %, 100 %, 110 % та 120 % від номінального, для чого точну навязку натрію броміду поміщали у мірну колбу місткістю 100.00 мл, розчиняли у воді і доводили об'єм розчину до 100.00 мл.

Методики кількісного визначення натрію броміду в 1% розчині.

Методика 1 (метод Фольгарда). До 5 мл 1 % розчину натрію броміду додають 50 мл води, 5 мл кислоти азотної розведеної, 10 мл 0,1 М розчину срібла нітрату і 2 мл дибутилфталату. Одержаний розчин струшують і титрують 0,1 М розчином амонію тіоціанату, індикатор – 2 мл розчину заліза (III) амонію сульфату.

1 мл 0,1 М розчину нітрату срібла відповідає 0,01029 г натрію броміду.

Методика 2 (метод Мора). До 1 мл 1 % розчину додають 2 мл води, 1-2 краплі розчину хромату калію і титрують 0,1 М розчином срібла нітрату до оранжевого забарвлення.

1 мл 0,1 М розчину нітрату срібла відповідає 0,01029 г натрію броміду.

Методика 3 (метод Фаянса). До 5 мл 1 % розчину додають 2-3 краплі розчину бромфенолового синього, 2-3 краплі розведеної оцтової кислоти і титрують 0,1 М розчином нітрату срібла до фіолетового забарвлення.

1 мл 0,1 М розчину нітрату срібла відповідає 0,01029 г натрію броміду.

Методика 4 (метод меркуриметрії). До 2 мл 1 % розчину додають 5-6 крапель розчину дифенілкарбазону, 1 краплю розведеної азотної кислоти і титрують 0,02 М розчином нітрату окисної ртуті до фіолетового забарвлення.

1 мл 0,02 М розчину нітрату окисної ртуті відповідає 0,004116 г натрію броміду.

Результати дослідження та їх обговорення. З метою оцінки метрологічних характеристик методик кількісного визначення натрію броміду було проведено аналіз невизначеності методик з урахуванням невизначеності приготування титрованих розчинів, приведення до сучасних вимог, вдосконалення та валідацію аналітичних методик за стандартизованою процедурою у відповідності до ДФУ [3].

Результати розрахунку невизначеності аналітичних методик, дослідження валідаційних параметрів наведені у табл. 1.

У ході дослідження було встановлено, що найшвидшими, легшими і зручнішими методиками є аргентометрія по методу Мора і Фаянса.

Таблиця 1. Метрологічні характеристики методик кількісного визначення натрію броміду

Валідаційні параметри	Методика 1	Методика 2	Методика 3	Методика 4
$B, \%^{[1]}$	± 5	± 5	± 5	± 5
$\max \Delta_{As}, \%$	1,60	1,60	1,60	1,60
Невизначеність дослідю				
$\Delta_{As}, \%$	1,06	0,79	0,79	1,52
Точність та правильність				
$Z, \%$	99,35	100,37	100,38	101,49
$S_z, \%$	0,6902	0,7528	0,6294	0,9262
$\Delta_z, \%$	1,2157	1,3259	1,1086	1,6313
$\delta, \%$	0,65	0,37	0,38	1,49
$\delta_{\max}, \%$	0,51	0,51	0,51	0,51
Лінійність				
b	0,9780	1,0261	1,0240	1,0060
S_b	0,0122	0,0115	0,0097	0,0168
$ b-1 $	0,022	0,0261	0,0240	0,0060
Критерій статистичної невизначеності b ($b-1 \leq 1,02 \times S_b$)				
	$\leq 0,01244$	$\leq 0,01173$	$\leq 0,00989$	$\leq 0,0171$
	не викон.	не викон.	не викон.	викон.
a	1,5250	2,1894	1,9816	0,8591
S_a	1,2329	1,1630	0,9835	1,6973
Критерій статистичної невизначеності a ($a \leq 1,02 \times S_a$)				
	$\leq 1,2576$	$\leq 1,1863$	$\leq 1,0032$	$\leq 1,7312$
	не викон.	не викон.	не викон.	викон.
S_0	0,6686	0,6307	0,5334	0,9205
r	0,9990	0,9992	0,9994	0,9982
Критерій R_c				
	0,9981	0,9981	0,9981	0,9981
$\delta_{RL 80}, \%$	0,2976	0,1242	0,07227	1,6772
$\delta_{RL 120}, \%$	0,9330	0,7880	0,7534	1,3192
Критерій $\delta_{RL}, \%$				
	1,0667	1,0667	1,0667	1,0667

Статистична невизначеність цих методик є найнижчою, точність та правильність найбільш наближені до 100 %-го значення. Виконання аргентометричного титрування по методу Фольгарда потребує великої кількості реактивів і у відносно великих кількостях, що відповідно збільшує значення невизначеності дослідю. Швидко та нескладно провести титрування меркуриметричним методом, але слід зазначити, що метрологічні характеристики цього дослідю у порівнянні з іншими виявляють більшу похибку у результатах дослідження. Це можна пояснити тим, що реакція в деякій мірі нестехіометрична, тому для отримання точних результатів визначення необхідно контролювати умови титрування. Застосування у водному середовищі розбавлених розчинів призводить до незадовільних результатів аналізу. Більш якісні результати аналізу можна отримати, проводячи титрування у 80 % водно-спиртовому розчині при рН=3,5. При цьому спостерігається поліпшення контрастності переходу кольору в кінцевій точці титрування. Для застосування методу в мікроаналізі оптимальним є рН=3,6. Відхилення від оптимального значення рН є джерелом для двох видів похибок. При більш високих значеннях рН (рН \leq 3) інтенсивність забарвлення комплексу знижується. В цьому випадку отримують завищені результати титрування. Для регулювання рН використовують розбавлену азотну кислоту [1].

З огляду на вищевикладене можемо зробити висновок про те, що проведення титрування методом меркуриметрії з метою отримання максимально точних результатів вимагає від аналітика більш серйозного підходу до аналізу аніж при використанні інших порівнюваних методик.

Загалом оцінюючи експериментально отримані дані щодо валідаційних характеристик можна зробити висновок про те, що найменшими систематичною похибкою та стандартним відхиленням характеризуються два методи аргентометрії – по Мору та Фаянсу і дещо більшими – по методу Фольгарда (оскільки дане титрування є зворотнім). З найбільшою похибкою інтерпретуються результати по методу меркуриметрії.

Висновки:

1. Здійснено валідацію аналітичних методик кількісного визначення 1 % розчину натрію броміду за валідаційними характеристиками: невизначеність, точність та правильність, лінійність. Отримані метрологічні характеристики методик не перевищують критерії прийнятності відповідно до вимог наказу МОЗ України № 626 від 15.12.2004 р. (окрім методу меркуриметрії), а також ДФУ.

2. Для того, щоб досліджувати методики можна було рекомендувати до використання в умовах аптек та лабораторій з контролю якості лікарських засобів необхідно провести міжлабораторний дослід.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Бисага Є.І.** Розробка та валідація методик контролю якості екстемпоральних лікарських форм на основі прокаїну гідро хлориду : дис. ... кандидата фарм. наук: 15.00.02 / Бисага Єлизавета Іванівна. – Х., 2011. – 302 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків : РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.
3. **Євтіфєєва О.А.** Стандартизація підходів до оцінки якості екстемпоральних лікарських засобів в умовах аптеки : дис. ... доктора фарм. наук : 15.00.02 / Євтіфєєва Ольга Анатоліївна. – Х., 2011. – 404 с.
4. **Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К.** Анализ лекарственных форм, изготовляемых в аптеках. – М. : Медицина, 1989. – 228 с.
5. **Машковский М.Д.** Лекарственные средства: В 2т. Т.1. – 14 изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна»: Издатель С. Б. Дивов, 2003. – С. 90–91.
6. Методы анализа лекарств. / **Максютина Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А., Митченко Ф.А.** – К.: Здоров'я, 1984. – 224 с.
7. Натрия бромид (Natrii bromidum) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: pediatrov.ru/natriya_bromid.html.

Георгіянци В.А., Штримайтіс О.В., Савченко Л.П., Бисага Є.І. Порівняння методик кількісного визначення 1% розчину натрію броміду // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 51-53.

Наведена статистично обґрунтована процедура валідації аргентометричних та меркуриметричної методик кількісного визначення 1% розчину натрію броміду в екстемпоральній лікарській формі. У процесі дослідження були розглянуті усі необхідні валідаційні характеристики (невизначеність, лінійність, точність та правильність методик). Доведено можливість використання усіх методик для аналізу розчинів натрію броміду в аптечних умовах.

Ключові слова: натрію бромід, валідація аналітичних методик, кількісне визначення.

Георгіянци В.А., Штримайтіс О.В., Савченко Л.П., Бисага Є.І. Сравнение методик количественного определения 1 % раствора натрия бромида // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 51-53.

Описана статистически обоснованная процедура валидации аргентометрических и меркуриметрической методик количественного определения 1 % раствора натрия бромида в экстемпоральной лекарственной форме. В процессе исследования были рассмотрены все необходимые валидационные характеристики (неопределенность, линейность, точность и правильность методик). Доказана возможность использования всех методик для анализа растворов натрия бромида в аптечных условиях.

Ключевые слова: натрия бромид, валидация аналитических методик, количественное определение.

Georgiyants V.A., Shtrimaitis O.V., Savchenko L.P., Bisaga E.I. Comparison of the quantitative determination methods of the 1 % solution of the natrii bromidi // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 51-53.

Process of validation of the argentometric and mercurimetric methods for the quantitative determination of the 1 % solution of the natrii bromidi in the extemporal dosage form was described. All validation parameters (uncertainty, linearity, accuracy, precision of the methods) was considered during the research. Possibility of the usage of these methods for the analysis of the solutions natrii bromidi in the chemist's was proved.

Key words: natrii bromidum, validation of the analytical methods, quantitative determination.

Надійшла 11.09.2012 р.

Рецензент: проф. Л.В.Савченкова