

На правах рукопису
УДК 615.45.07:543.257

ПЕТУХОВА ІРИНА КРИЇВНА

РОЗРОБКА ТВЕРДОКОНТАКТНОГО ТІАМІНСЕЛЕКТИВНОГО ЕЛЕКТРОДУ
І АНАЛІЗ НА ЙОГО ОСНОВІ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ,
ЩО МІСТЯТЬ ТІАМІНУ БРОМІД

15.00.07 - фармацевтична хімія і фармакогнозія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Харків - 1996



00778287 (\$)

Дисертація в рукописі.
Робота виконана на кафедрі
кої фармацевтичної академії.

Наукові керівники: доктор фармацевтичних наук,
професор Гайдукевич Олександр Миколайович;

кандидат хімічних наук,
доцент Зареченський Михайло Анатольович

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук,
професор Болотов Валерій Васильович;
кандидат фармацевтичних наук,
старший науковий співробітник,
Тарусин Анатолій Дмитрійович

Провідна установа: Державний науковий центр лікарських
засобів (м. Харків)

Захист дисертації відбудеться "6" 03 1996 р. о 10⁰⁰ год.
на засіданні спеціалізованої вченої ради 2 02.16.02. при
Українській фармацевтичній академії за адресою: 310002, м.
Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Українсь-
кої фармацевтичної академії (310168, м. Харків, вул. Блюхе-
ра, 4).

Автореферат розісланий "5" лютого 1996 р.

Вчений секретар
спеціалізованої Вченої ради,
доктор фармацевтичних наук,
професор

Д.І.Дмитрієвський

AB-33.9263

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Однією з головних задач фармацевтичного аналізу являється розширення контролю та покращення якості лікарських препаратів. Збільшення асортименту вітамінних та полівітамінних препаратів різної хімічної структури та складу, а також лікарських форм екстемпорального виготовлення, які містять вітаміни, потребує розширення наукових досліджень у галузі розробки нових, а також удосконалення існуючих методів їх аналітичного контролю. Використання для розв'язування цих задач фізико-хімічних методів аналізу являється найбільш перспективним сучасним направленням. Переважність використання інструментальних методів, які характеризуються об'єктивністю, високою чутливістю, експресністю, економічністю, низькою трудоемкістю аналізу, невеликими витратами лікарських речовин та реагентів. Серед них особливу цікавість представляє потенціометричний метод з використанням іон-селективних електродів (ІСЕ). Однак, систематичні дослідження у галузі використання іон-селективних електродів для аналізу тіаміну броміду (вітаміну В₁) у лікарських формах, а також інших водорозчинних вітамінів, відсутні. У зв'язку з цим рішення проблеми по використанню потенціометрії з ІСЕ для кількісного контролю вітаміну В₁ у лікарських формах являється актуальною задачею фармацевтичного аналізу.

Дисертаційна робота являється фрагментом комплексної науково-дослідної теми Української фармацевтичної академії "Аналіз і фізико-хімічні властивості лікарських форм, препа-

patis i perspektivnih u biologičnomu відношенні субстанцій, затвердженої ВН 10.0.6.002891 01.0.10002383,

Мета та завдання дослідження. Метою цього дослідження являється розробка селективних, чутливих і простих методик потенціометричного титрування з ІСЕ без досягнення точки еквівалентності для кислотно-основного, осадкового, комплексометричного видів титрування.

Для реалізації цієї мети були поставлені такі завдання:

- провести критичний аналіз методів кількісного визначення вітаміну B_2 у лікарських засобах;
- розробити склад мембрани тіамінселективного електроду, який забезпечує їх високі експлуатаційні характеристики;
- розробити конструкцію тіамінселективного електроду, яка забезпечує можливість проведення аналізу вітаміну B_2 у мікрооб'ємі проби;
- вивчити аналітичні можливості тіамінселективного електроду;
- розробити методики аналізу вітаміну B_2 у лікарських формах методом іонометрії;
- розробити методики аналізу вітаміну B_2 у лікарських засобах методом потенціометричного титрування.

Наукова новизна дослідження. Розроблено склад мембрани плівкового іоноселективного електроду для вітаміну B_2 і конструкція іоноселективного твердоконтактного електроду.

Вивчені електродні характеристики і аналітичні можливості розробленого ІСЕ. Розроблено обладнання для іонометричного аналізу вітаміну B_2 у 1-2 краплях розчину з використанням

ням твердоконтактного ІСЕ. Розроблені методики аналізу вітаміну B_2 у твердих лікарських засобах і полівітамінних препаратах з використанням твердоконтактного ІСЕ.

Запропонована методика потенціометричного титрування була використана при титруванні ін'єкційних розчинів вітаміну B_2 ; також запропоновано методику потенціометричного титрування з ІСЕ без досягнення точки еквівалентності для кислотно-основного, осадкового, комплексонометричного видів титрування.

Практична значимість роботи та впровадження результатів дослідження. Розроблені методики аналізу вітаміну B_2 у твердих лікарських формах і полівітамінних препаратах з використанням тіямінселективного електроду, які дозволяють виявити його вміст по біологічно активній частині молекули. Це дозволяє покращити аналітичний контроль якості лікарських форм заводського та екстемпорального виготовлення.

Методики аналізу були впроваджені на фармацевтичній фірмі "Здоров'я". Результати досліджень використовуються в наукових дослідженнях і учбовому процесі Запорізького та Львівського медичного університетів та УкрФА.

Апробація роботи. Матеріали дисертації були викладені і обговорені на республіканських наукових конференціях "Лікарські засоби України: синтез, наукові дослідження, виробництво, реалізація" (Харків, 1992 р.), "Перспективи утвердження та виробництва лікарських засобів України" (Одеса, 1993 р.), на I конгресі світової федерації українських фармацевтичних товариств (Львів, 1994 р.), міжнародній конференції "Фунда-

ментальні і прикладні проблеми охорони оточуючого середовища" (Томск, 1995 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 4 статті, 5 тезів доповідей.

На захист виносяться:

- розроблений склад мембрани тіамін-селективного електроду (ISE);
- конструкція твердоконтактного ISE;
- обладнання для іонометричного аналізу вітаміну B₁ у мікрооб'ємі проби;
- методики аналізу тіаміну броміду у лікарських формах та полівітамінних препаратах з використанням твердоконтактного ISE.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, п'яти розділів та висновків. Робота викладена на 130 сторінках машинописного тексту, містить 38 таблиць. Бібліографічний показник включає 158 літературних джерел, з них 50 іноземних авторів.

У першому розділі подано огляд методів аналізу тіаміну броміду (вітаміну B₁) та інших водорозчинних вітамінів у лікарських формах.

У другому розділі подано результати по розробці та дослідженню іон-селективного електроду, чутливого до тіаміну броміду.

Третій розділ містить експериментальний матеріал по розробці методик іонометричного аналізу ін'єкційних розчинів тіаміну броміду, таблеток вітаміну B₁, полівітамінних препа-

ратів "Глутамевіт", "Ревіт", "Пангексавіт" і 12 лікарських засобів у порошках різного складу у мікрооб'ємі розчину.

У четвертому розділі запропоноване обладнання для іонометричного аналізу тіаміну броміду у малих об'ємах розчину з використанням твердоконтактного тіамінселективного електроду і електродів порівняння.

Наведено матеріал по дослідженню електродної функції тіамінселективного електроду у мікрооб'ємі розчину, а також результати аналізів тіаміну броміду у твердих лікарських формах.

У п'ятому розділі описано потенціометричне титрування за результатами двох замірів, виведена розрахункова формула для визначення концентрації тіаміну броміду.

Представлені експериментальні дані по аналізу тіаміну броміду в ін'єкційних розчинах.

ЗМІСТ РОБОТИ

1. Розробка і дослідження іон-селективних електродів, чутливих до тіаміну броміду

Як електроактивну речовину електродів, селективних до тіаміну броміду використовують іонні асоціати тіаміну з тетрафенілборатом, дипікриламіном та рейнекат-аніоном. З використанням цих електродів виконувались кількісні визначення у таблетках, ін'єкційних розчинах, полівітамінних препаратах, як методом прямої потенціометрії, так і методом потенціометричного титрування.

У всіх описаних ІСЕ використовувались рідинні мембрани, однак наявність в таких електродах внутрішнього рідинного контакту приводить до труднощів при транспортуванні та зберіганні електродів, робить такі електроди незручними в експлуатації, дрейф потенціалу таких електродів 7-8 мВ на добу, що не дозволяє проводити аналіз лікарських форм з високою точністю.

У зв'язку з цим нами розроблений плівковий іон-селективний електрод з внутрішнім твердим контактом. У конструкціях таких електродів іон-селективна мембрана для запропонованого електроду наноситься на твердий електронний провідник, роль якого виконує платиновий дріт або графітовий стержень.

У попередніх дослідженнях вивчалися тіамінселективні електроди, у яких електродоактивною речовиною були іонні асоціати тіаміну з тетрафенілборатом натрію, кремневольфрамовою, фосфорновольфрамовою, фосфорномолібденовою та пікриновою кислотами. При цьому встановлено, що електродоактивна речовина, заснована на іонному асоціаті тіаміну з пікриновою кислотою, вимивається із складу мембрани; електроди, до складу яких входять іонні асоціати тіамін + кремневольфрамова кислота, тіамін + фосфорновольфрамова кислота, тіамін + фосфорномолібденова кислота мають робочий ресурс, дрейф потенціалу за часом складає 4-5 мВ. Показано, що найкращі робочі характеристики має мембрана на основі іонного асоціату тіаміну з тетрафенілборатом натрію, склад якого наведено нижче.

Оптимальний склад мембрани тіамінселективного електроду.

Склад мембрани	Вміст, %
1. Тетрафенілборат тіаміну	16 ± 2
2. Дибутилфталат	54 ± 5
3. Полівінілхлорид ПЖ-С-70 (ПВХ)	26 ± 3
4. Вугілля активоване "ОУ-А"	4 ± 1

Електродоактивну речовину - тетрафенілборат тіаміну, одержували змішуванням чотирьох об'ємів 2% водного розчину тетрафенілборату натрію кваліфікації "ч.д.а." з водним 6% розчином тіаміну броміду фармакопейної чистоти. Отриманий осад центрифугували, промивали дистильованою водою, фільтрували через скляний фільтр та висушували у сушильній шафі при 45-50°C. Висушену електродоактивну речовину - тетрафенілборат тіаміну використовували у подальшому для приготування мембранного компоненту при виготовленні тіамінселективних електродів.

Для приготування тіамінселективної мембрани вказаного в таблиці складу, у сухий бикс закладали порошок ПВХ і вводили нагрітий до 40°C циклогексанон, суміш перемішували на магнітній мішалці до повного розчинення ПВХ. Потім у бикс додавали дибутилфталат і електродоактивну речовину - тетрафенілборат тіаміну. Одержаний розчин поділяли на дві рівні частини, до однієї з них додавали активоване вугілля. Одержану мембрану наносили на графітовий стержень твердоконтактного тіамінселективного електроду краплями, спочатку рідку мембранну композицію з активованим вугіллям (1-й шар), а потім мембранну композицію без активованого вугілля (2-й шар).

Нанесення мембранної композиції проводили до тих пір, поки товщина мембрани не досягала 0,5 см.

Електродну функцію виготовлених електродів, селективних до тіаміну броміду, вивчали з використанням гальванічного ланцюгу з переносом.

Me	Ag, AgCl	KCl (нас)	Розчин тіаміну броміда	Мембрана	Графіт	Me
----	----------	--------------	------------------------------	----------	--------	----

Як електрод порівняння, використовували насичений хлор-срібний електрод, заміри ЕДС ланцюгу проводили на іонометрі І-130 при термостатуванні розчинів при $25 \pm 0,1^\circ \text{C}$.

Вихідний розчин тіаміну броміду з концентрацією 0,1 моль/л готували із субстанції тіаміну броміду фармакопейної чистоти.

ЕДС ланцюгу розраховували за рівнянням Нікольського:

$$E = E_0 \pm S \cdot \lg [a_A + \sum_B K_{A/B} \cdot a_B / z_A / z_B]$$

де E_0 - стандартна ЕДС гальванічного ланцюгу; a_A і a_B - активність аналізованого і заважачого іонів відповідно; z_A і z_B - заряди аналізованого і заважачого іонів відповідно; $K_{A/B}$ - коефіцієнт електродної селективності; S - крутизна електродної функції.

Електродну функцію тіамінселективного електроду (ТСЕ) досліджували у однокомпонентному розчині відповідної солі потенціалвизначаючого іону у інтервалі концентрацій 10^{-4} - 10^{-5} М, потім електродну функцію цих же електродів досліджували у присутності іонів, які найбільш часто входять до складу лікарських форм, серед них: Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , Br^- , аскорбінат-, пангамат-, пантотенат-іон.

За одержаними експериментальними даними встановлювалась область концентрацій, у якій виконувалась лінійна залежність заміряної ЕДС ланцюгу (E) від $\lg C$, концентрації потенціалви- значаючого іону згідно рівнянню:

$$E = a + b \cdot \lg C$$

де a і b - параметри лінійного рівняння.

Розрахунок параметрів лінійного рівняння a і b (дисперсії розсіювання точок відносно прямої лінії, $S^2_{\text{м}^{-2}}$), проводили за методом найменших квадратів. Лінійним був прийнятий такий діапазон концентрацій, у якому стандартний відхил заміряної ЕДС (ΔE) не перевищував 0,5 мВ, тобто був менший за погрішність заміру ЕДС за допомогою сучасних лабораторних іонсмірів.

2. ІонOMETричний аналіз тіаміну броміду у лікарських засобах

На основі одержаних експериментальних даних були розроблені методики іонOMETричного аналізу твердих лікарських засобів, які містять тіаміну бромід (таблетки тіаміну броміду, полівітамінні препарати "Ревіт", "Гексавіт", "Пангексавіт" та 12 порошковидних лікарських форм різного складу) з використанням макрооб'ємів. Замірними електродами вибирали ті іонселективні електроди, на електродну функцію яких компоненти лікарської форми найменш впливали. Відомий прописний склад лікарського засобу дозволяє оцінити іонну силу аналізованого розчину, що робить можливим використання для цієї мети методу двоточечного вузькоінтервального градуированого

графіку. Стандартизацію замірювального ТСЕ проводили по двом стандартним розчинам, потім аналізуемий розчин лікарської форми розводили таким чином, щоб припустима концентрація аналізуемого компоненту знаходилась всередині інтервалу концентрацій стандартних розчинів. За результатами вимірювань потенціалів ІСЕ у цих розчинах розраховували концентрацію аналізуемого компоненту (X) у розведенні за рівнянням:

$$C_x = C_1 \operatorname{antilg} \frac{E_x - E_1}{\varphi}$$

$$\varphi = \frac{E_1 - E_2}{\operatorname{lg} C_1 - \operatorname{lg} C_2}$$

де E_1 і E_2 - потенціали ТСЕ у першому та другому стандартному розчині відповідно, мВ; C_1 і C_2 - концентрація першого і другого стандартного розчинів відповідно; E_x - потенціал ІСЕ в аналізуемому розчині, мВ.

Як видно з таблиці 1, результати аналізу лікарських форм характеризуються здатністю до відтворення, помилка визначення не перевищує 2%. Запропонована методика дозволяє використовувати для аналізу лікарських форм розроблені тіамінселективні електроди, що значно поширює можливості іонометричного методу аналізу.

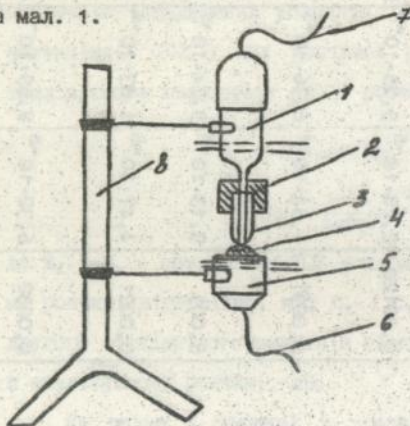
3. Іонометричний аналіз тіаміну броміду у лікарських формах з використанням мікрооб'ємів розчинів

У фармацевтичній практиці знаходять використання лікарські форми з малим прописаним об'ємом - очні та вушні краплі, для яких звичайні методики іонометричного аналізу мало-

Результати аналізу твердих лікарських форм, які містять тіяміну бромід

№ п/п	Пропишений склад лікарської форми	Вміст тіяміну бромід в 1 таблетці (порошку), г	Метрологічні характеристики				
			\bar{x}	s	$\bar{\sigma}$	σ	Δ
1	Таблетки тіяміну бромід	0,0129	0,0132	$2,48 \cdot 10^{-4}$	$1,02 \cdot 10^{-4}$	$2,52 \cdot 10^{-4}$	1,98
2	"Пангексавіт"	0,0064	0,00600	$1,22 \cdot 10^{-4}$	$5,01 \cdot 10^{-5}$	$1,29 \cdot 10^{-4}$	2,14
3	"Глутамевіт"	0,00258	0,002408	$4,54 \cdot 10^{-5}$	$1,86 \cdot 10^{-5}$	$4,78 \cdot 10^{-5}$	1,98
4	"Ревіт"	0,00129	0,00120	$2,28 \cdot 10^{-5}$	$9,35 \cdot 10^{-6}$	$2,40 \cdot 10^{-5}$	2,00
	<u>Порошкі складні</u>						
5	Кислота аскорбінова 0,05	0,01	0,0097	$1,54 \cdot 10^{-4}$	$6,36 \cdot 10^{-5}$	$1,62 \cdot 10^{-4}$	1,72
	Кислота нікотинова 0,02						
	Цукор 0,3						
6	Кислота аскорбінова 0,1	0,005	0,005	$9,13 \cdot 10^{-5}$	$3,74 \cdot 10^{-5}$	$9,62 \cdot 10^{-5}$	1,92
	Цукор 0,1						
7	Кислота нікотинова 0,02	0,002	0,0021	$4,47 \cdot 10^{-5}$	$1,83 \cdot 10^{-5}$	$4,71 \cdot 10^{-5}$	2,24
	Кислота аскорбінова 0,05						
	Глюкоза 0,5						
8	Рибофлавін 0,003	0,003	0,0032	$6,32 \cdot 10^{-5}$	$2,59 \cdot 10^{-6}$	$6,66 \cdot 10^{-5}$	2,08
	Цукор 0,2						

придатні. У зв'язку з цим була поставлена задача розробити пристрій для іономірного аналізу у малих об'ємах, який би забезпечив використання розроблених нами твердоконтактних тіамінселективних електродів та електродів порівняння. Схема розробленого пристрій для іонометричного визначення наведена на мал. 1.



Мал. 1. Схема пристрій для іономірного визначення

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------|
| 1 - електрод порівняння; | 5 - твердоконтактний ТСЕ; |
| 2 - поліетиленове кільце; | 6,7 - виводи електродів; |
| 3 - капілярна насадка; | 8 - штатив |
| 4 - крапля аналізованого розчину; | |

Швидкість витікання розчину сольового містка в сучасних електродах порівняння містить близько $1,5 \text{ см}^3$ на добу, це близько $1 \cdot 10^{-3} \text{ см}^3/\text{хв}$. Якщо прийняти об'єм краплини аналізованого розчину близько $0,04 \text{ см}^3$, а час контакту з нею сольового містка 2 хв, то за цей період аналізований розчин буде розведений більш ніж на 5%, що приводить до різкого зниження

точності іонометричного аналізу. З метов зниження швидкості витікання розчину сольового містка електроду порівняння ми запропонували використати капілярну насадку довжиною 1,5–2 см, діаметром капіляру 0,5 мм. Насадка закріплювалася на капілярі електроду порівняння за допомогою поліетиленового кільця. Електрод з такою насадкою стабільно працює при використанні іономірів І-115 та І-130 та не потребує додаткової екранізації ланцюгу виміру. В результаті дослідження було встановлено, що електродна функція твердоконтактних тіемін-селективних електродів при замірах у об'ємі однієї краплини за допомогою запропонованого обладнання зберігається в тих же межах, що і при замірах макрооб'ємів розчину, залишається незмінною також її крутизна. Використання обладнання для іонометричного аналізу у краплині розчину дозволяє зменшити витрати аналізованого розчину. Іонометричним методом у мікрооб'ємі розчину аналізувались ті ж тверді лікарські форми, що і у макрооб'ємі. Стандартні і аналізовані розчини готувались аналогічно описаному у розділі 2. Перед початком аналізу електроди здвигали відносно один одного і наносили по 1–3 краплини другого стандартного розчину на мембрану електроду і торець насадки електроду порівняння, а потім прибирали їх смужкою фільтрувального паперу. Після цього знов наносили по 1–2 краплини другого стандартного розчину, витримували 1–2 хв, знімали з торця насадки електроду порівняння розчин смужкою фільтрувального паперу, а висушений торець вводили в контакт з розчином на мембрані електроду і заміряли ЕДС (E_2). Для заміру ЕДС у першому стандартному розчині (E_1) і у

аналізуемому розчину (E_x) всі операції повторювали аналогічно як для другого стандартного розчину. Результати аналізу тіаміну бромід у мікрооб'ємі розчину у твердих лікарських формах подані у табл. 2.

Таблиця 2

Результати аналізу твердих лікарських форм, які містять тіаміну бромід, у мікрооб'ємі розчину

№ п/п	Метрологічні характеристики				
	\bar{x}	x	\bar{x}	E	$\Delta, \%$
1	0,0131	$2,12 \cdot 10^{-4}$	$9,51 \cdot 10^{-5}$	$2,64 \cdot 10^{-4}$	2,01
2	0,0060	$1,41 \cdot 10^{-4}$	$6,35 \cdot 10^{-5}$	$1,76 \cdot 10^{-4}$	2,93
3	0,0023	$1,22 \cdot 10^{-4}$	$5,01 \cdot 10^{-5}$	$1,22 \cdot 10^{-4}$	2,14
4	0,0012	$1,18 \cdot 10^{-4}$	$4,83 \cdot 10^{-5}$	$1,24 \cdot 10^{-4}$	2,04
5	0,0097	$4,54 \cdot 10^{-5}$	$1,86 \cdot 10^{-5}$	$4,78 \cdot 10^{-4}$	1,98
6	0,0050	$2,12 \cdot 10^{-4}$	$9,51 \cdot 10^{-5}$	$2,63 \cdot 10^{-4}$	2,03
7	0,0050	$1,54 \cdot 10^{-4}$	$6,36 \cdot 10^{-5}$	$1,65 \cdot 10^{-4}$	1,74
8	0,0021	$4,47 \cdot 10^{-5}$	$1,83 \cdot 10^{-5}$	$4,71 \cdot 10^{-4}$	2,24

4. Потенціометричне титрування ін'екційного розчину тіаміну бромід з використанням твердоконтактного тіамінселективного електроду

Принцип запропонованого методу титрування заключається в тому, що на початку титрування заміряють потенціал тіамінселективного електроду у точному об'ємі вихідного аналізованого розчину, а потім розводять його вдвічі і знов заміряють потенціал ТСЕ. По заміреним даним розраховують зміну потенціалу ТСЕ. Після цього розчин починають титрувати до одержан-

ння тієї ж зміни потенціалу ІСЕ.

Вважаючи, що у такому вузькому інтервалі зміна концентрацій титруемого іону електродна функція ІСЕ строго лінійна, рівні зміни потенціалу ІСЕ після розведення і титрування означають рівні зміни в активності титруемого іону.

Це дозволяє за кількість витраченого титранту розрахувати концентрацію титруемого іону. Потенціал ІСЕ у вихідному аналізованому розчині (E_a) описується рівнянням:

$$E_a = E_0 + S \cdot \lg C_a f_a \quad (5.1)$$

де f_a - коефіцієнт активності аналізованого іону;

C_a - концентрація аналізованого розчину;

S - крутизна електродної функції ІСЕ.

Після розведення потенціал ІСЕ у розчині дорівнює

$$E_p = E_0 + S \cdot \lg C_p f_p \quad (5.2)$$

де f_p - коефіцієнт активності іону після розведення;

C_p - концентрація аналізованого іону після розведення.

Зміна потенціалу (ΔE) ІСЕ дорівнює

$$\Delta E = E_a - E_p = S \cdot \lg \frac{C_a f_a}{C_p f_p} \quad (5.3)$$

При титруванні отриманого розведення потенціал іон-селективного електроду описується наступним рівнянням

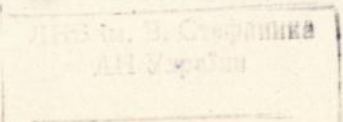
$$E_T = E_0 + S \cdot \lg C_{at} f_{at} \quad (5.4)$$

де f_{at} - коефіцієнт активності аналізованого іону після титрування;

C_{at} - концентрація аналізованого іону після титрування.

Зміна потенціалу (ΔE) згідно умовам титрування

$$\Delta E_T = \Delta E = E_p - E_T \quad (5.5)$$



тоді
$$\Delta E = S \cdot \lg \frac{C_a \cdot r_a}{C_{at} \cdot r_{at}} \quad (5.6)$$

Прирівнюємо (5.3) до (5.6) і одержуємо

$$\frac{C_a \cdot r_a}{C_p \cdot r_p} = \frac{C_p \cdot r_p}{C_{at} \cdot r_{at}} \quad (5.7)$$

Розв'язуючи це рівняння відносно C_a , одержуємо

$$C_a = \frac{4V_T \cdot C_T}{2V_a - V_T} \cdot \frac{r_p^2}{r_a \cdot r_{at}} \quad (5.8)$$

При іонній силі розчину менше 0,1 фактор

$$\frac{r_p^2}{r_a \cdot r_{at}}$$

практично дорівнює 1, і формула має вигляд:

$$C_a = \frac{4 \cdot V_T \cdot C_T}{2V_a - V_T} \quad (5.9)$$

де C_a - концентрація аналізованого розчину, моль/л;

C_T - концентрація титранту, моль/л;

V_a - вихідний об'єм аналізованого розчину, мл;

V_T - об'єм титранту, мл.

Потенціометричне титрування випускаємих промисловістю 6% ін'екційних розчинів тіаміну броміду проводилось з використанням електрохімічної чашки.

Me	Ag, AgCl	KCl (нас)	Розчин (вітаміну B ₁) тіаміну броміда	Мембрана ISE	Графіт	Me
----	----------	--------------	--	-----------------	--------	----

Результати аналізу ін'екційного розчину тіаміну броміду методом потенціометричного титрування подані в таблиці 3.

Результати аналізу ін'єкційного 6% розчину тіаміну броміду

№ п/п	Метрологічні характеристики				
	\bar{x}	x	\bar{x}	S	$A, \%$
1	5,90	$5,06 \cdot 10^{-2}$	$2,07 \cdot 10^{-2}$	$5,33 \cdot 10^{-2}$	0,90
2	5,94	$5,82 \cdot 10^{-2}$	$2,23 \cdot 10^{-2}$	$5,60 \cdot 10^{-2}$	1,02

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведений критичний аналіз літературних даних про методи кількісного визначення тіаміну броміду (вітаміну B_1) у лікарських формах. Показано, що його визначення ведеться не за біологічно активною частиною молекули.
2. Розроблений склад двохшарової мембрани та мембрани твердо-контактного тіамінселективного електроду.
3. Вивчені електродні та робочі характеристики твердоконтактного тіамінселективного електроду. Встановлено, що нахил електродної функції твердоконтактного тіамінселективного електроду відповідає двозарядному катіону у інтервалі концентрації тіамін-іону від 10^{-4} до 10^{-5} моль/л. Робочий ресурс електроду складає близько 160 діб, час відгуку електроду 1 хв.
4. Розроблені методики іонметричного визначення тіаміну броміду в субстанції, ін'єкційних розчинах, в таблетках, в полівітамінних препаратах. Помилка визначень не перевищує 2%.

5. Розроблена структура пристрою для іонометричного визначення тіаміну броміду в лікарських формах з використанням мікрооб'ємів розчину (1-2 краплі) та запропоновані методи аналізу тіаміну броміду у лікарських формах, відносна помилка визначення на перевищує 1,8%.
6. Розроблена методика потенціометричного титрування без досягнення точки еквівалентності тіаміну броміду у субстанції та ін'єкційних розчинах з використанням як індикаторного твердоконтактного тіамінселективного електроду. Показано, що помилка визначення при цьому не перевищує 1% відн.
7. Проведена порівняльна оцінка методів кількісного визначення тіаміну броміду в лікарських засобах свідчить про те, що найбільш перспективною являється іонометрія, що дозволяє визначити тіаміну бромід по біологічно активній частині молекули.

Основний зміст дисертації викладено у роботах:

1. Зареченський М.А., Петухова І.Ю., Гайдукевич О.М. Іоноселективні електроди як індикаторні при потенціометричному титруванні лікарських препаратів // Фармацевтичний журнал, 1993. - № 3. - С. 40-43.
2. Зареченський М.А., Петухова І.Ю., Гайдукевич О.М. Потенціометричне титрування з іоноселективними електродми без досягнення точки еквівалентності // Вісник фармації, 1994. - № 3-4. - С.64-66.

3. Зареченський М.А., Петухова І.Ю., Гайдукевич О.М. Методи аналізу водорозчинних вітамінів та їх аналогів // Вісник фармації, 1995, - № 1-2. - С. 53-57.
4. Петухова И.Ю., Зареченский М.А., Гайдукевич А.Н. Потенциометрическое определение тиамина бромида в фармацевтических препаратах с использованием ИСЭ // ЖАХ. -
5. Зареченский М.А., Петухова И.Ю., Гайдукевич А.Н. Побочные электродные функции отечественных катион-селективных электродов // Тез. докл. научн.-практ. конф., 23-24 сентября 1992 г. - Харьков, 1992. - С. 154.
6. Гайдукевич А.Н., Зареченский М.А., Петухова И.Ю. Промышленные ИСЭ как индикаторные при потенциометрическом титровании фармацевтических препаратов // Тез. докл. научн.-практ. конф., 23-24 сентября 1992 г. - Харьков, 1992. - С. 150.
7. Гайдукевич А.Н., Зареченский М.А., Петухова И.Ю. Исследование вторичных электродных функций пленочных анионселективных электродов к водорастворимым витаминам // Тез. докл. научн.-практ. конф., 4-8 октября 1993 г. - Одесса, 1993. - С. 323.
8. Зареченский М.А., Петухова И.Ю., Гайдукевич А.Н. Анализ витамина В₂ в лекарственных формах с использованием твердоконтактного ИСЭ // Тез. докл. научн.-практ. конф., - Харьков, 1994. - С. 202.
9. Зареченський М.А., Петухова І.Ю. Іонметричний аналіз деяких водорозчинних вітамінів // І-й конгрес світової

Федерації українських фармацевтичних товариств: тез. доп. -
Львів, 1994. - С. 195.

Петухова И.Ю. Разработка твердоконтактного тиаминселективного электрода и анализ на его основе лекарственных форм, содержащих тиамин бромид.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности - 15.00.07 - фармацевтическая химия и фармакогнозия; Украинская фармацевтическая академия, Харьков, 1995. Защищается рукопись.

Проведены систематические исследования в области использования ионселективных электродов для анализа тиамин бромида в субстанции и лекарственных формах по биологически активной части молекулы. Разработан состав мембраны и конструкция тиаминселективного электрода, обеспечивающая высокие эксплуатационные характеристики последнего. Предложено устройство для анализа тиамин бромида в 1-2 каплях раствора. Разработаны методики ионметрического определения тиамин бромида в субстанции, таблетках, поливитаминных препаратах и инъекционных растворах.

Petukhova I.U. The development of hardcontact thiamin-selective electrode and analysis of medicinal forms containing thiamin bromide on its bases. e

Submitting the thesis for Master's Degree in Chemistry in Speciality 15.00.07 - Pharmaceutical chemistry and phar-

macroscopy. The Ukrainian Academy of Pharmacy. Kharkiv, 1995.
The manuscript is defended.

The systemic investigation of the ion-selective electrodes application for the analysis of thiamine bromide in the substance and in the solid medicinal forms using the biologically active part of the molecule have been carried out. The composition of membrane and thiamine-selective electrode construction providing the excellent operational characteristics of the electrode have been worked out.

The device for the analysis of thiamine bromide in one or two drops of the solution has been offered. The techniques for ionometric determination of thiamine bromide in the substance, tablets, polyvitamins and solutions for injections have been worked out.

Ключові слова: лікарська форма, електрод, аналіз, вітамін B₁ (тіаміна бромід).

Григор

Підписано до друку 16.10.95, формат 60x84 I/I6,
папір для розмножувальних апаратів, друк офсетний,
ротапринт ВД ХОУС, зам. №1/79, тираж 100 прим.
м. Харків-310002, вул. Маршала Бажанова, 28

AB 33.926