

УДК 615.454.1.457.012/.014:543.48

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ЭКСТРАКЦИОННОЙ ФОТОМЕТРИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЗИТРОМИЦИНА В ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

EXPERIMENTAL RATIONALE FOR THE USE OF THE METHOD FOR DETERMINING EXTRACTION PHOTOMETRY AZITHROMYCIN IN OPHTHALMIC DOSAGE FORMS

Р.М. Гусов, Е.Н. Вергейчик, Б.А. Гусова

R.M. Gusov, E.N. Vyarhejchyk, B.A. Gusov

Пятигорский медико - фармацевтический институт - филиал ГБОУ ВПО «ВолгГМУ» Минздрава России
Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

Pytiatigorsky Medical and Pharmaceutical Institute, a branch of the Ministry of Health Medical University «VolgGMU»
Russia, 357532, Pyatigorsk, Kalinin Avenue, 11

E-mail: 61312@mail.ru

Аннотация. В работе сообщается о результатах исследования возможности использования метода экстракционной фотометрии для количественного определения азитромицина в разработанных глазных каплях и геле азитромицина. Для этого нами были проведены исследования, которые позволили экспериментально обосновать выбор эозината натрия в качестве красителя, необходимого для образования ионного ассоциата с азитромицином. Кроме того, были определены оптимальные параметры экстракционно - фотометрического определения азитромицина по оптической плотности ионного ассоциата с эозинатом натрия. Также было проведено определение константы ионизации азитромицина. Проведена валидационная оценка разработанной методики.

Resume. The paper reports on the results of research into the use of the method of extraction photometry for the quantitative determination of azithromycin in developed eye drops and gel azithromycin. To this end, we have conducted studies which allowed us to experimentally justify the choice of eosinat sodium as the dye required for the formation of ion associates with azithromycin. In addition, there were determined the optimal parameters of extraction - photometric determination of azithromycin by optical density of the ion associate with eosinato sodium. There was also a determination of the ionization constant of azithromycin. Conducted a validation assessment of the developed technique.

Ключевые слова: азитромицин, экстракционная фотометрия, эозинат натрия, ионный ассоциат, константа ионизации.

Keywords: azithromycin, extraction photometry, eosinat sodium ion associate, ionization constant.

Введение

В настоящее время количественное определение азитромицина в лекарственных формах обычно проводится методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [Chang et al., 2015]. Кроме того, имеются публикации об использовании метода капиллярного электрофореза для качественного и количественного анализа азитромицина [Kumar, Park, 2011]. В то же время следует отметить, что, в ряде случаев, например, для проведения биофармацевтических исследований требуется более доступный с экономической точки зрения метод, не требующий дорогостоящего и, что немало важно в настоящее время, импортного аппаратного обеспечения. Кроме того, метод анализа должен быть доступен сотрудникам без длительной специальной подготовки. Следует также отметить, что при анализе лекарственных форм, особенно мягких, не всегда удается полностью очистить пробу, вводимую в колонку хроматографа, от компонентов основы и вспомогательных веществ, что в свою очередь может привести к быстрому выходу дорогостоящей хроматографической колонки из строя. Альтернативой методу ВЭЖХ может служить метод спектофотометрии. Проведенные нами и описанные ранее в публикациях исследования показали, что прямое спектрофотометрическое определение азитромицина оказалось неприемлемым, так как антибиотик имеет низкую величину светопоглощения в УФ - области. В связи с этим нами была разработана методика, основанная на использовании метода экстракционной фотометрии.

Цель

Определение возможности использования метода экстракционной фотометрии для количественного определения азитромицина в разработанных глазных лекарственных формах.

Материалы и методы

Для установления способности красителей образовывать с азитромицином ионные ассоциаты были проведены предварительные исследования. Эксперимент проводили следующим образом. Готовили 1% раствор азитромицина в спирте этиловом 96%. В качестве растворителя во всех растворах красителей использовалась вода очищенная. Учитывая растворимость азитромицина, в качестве экстрагента был выбран хлороформ.

Регистрацию спектральных характеристик проводили с помощью спектрофотометра СФ - 2000 (ОКБ «Спектр») в кварцевой кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. В качестве раствора сравнения использовался хлороформ.

Процесс экстракции образовавшегося ионного ассоциата проводили по следующей методике: в делительную воронку объемом 60 мл помещали 1 мл раствора азитромицина в этиловом спирте, 1 мл водного раствора красителя и экстрагировали 10 мл хлороформа в течение 5 минут. Затем для удаления остаточной воды хлороформную фазу фильтровали через бумажный фильтр «Красная лента» с нанесенным на него слоем безводного сульфата натрия и измеряли спектр полученного хлороформного извлечения.

Для доказательства отсутствия возможности экстракции самих реагентов хлороформом проводился контрольный опыт с каждым красителем. Контрольный опыт проводили в полном соответствии с описанной выше методикой, используя вместо спиртового раствора азитромицина эквивалентное количество этилового спирта.

Приготовление универсальной буферной смеси с $\text{pH}=6$ проводили следующим образом. В мерную колбу объемом 500 мл помещали навеску борной кислоты массой 1.24 г, приливали воду очищенную (50°C) и перемешивали до полного растворения. Затем приливали по 1.14 мл концентрированной уксусной и 1.06 мл ортофосфорной кислот, перемешивали и доводили до метки водой очищенной. Затем к 100 мл полученной смеси приливали 67.5 мл 0.2 М раствора натрия гидроксида и перемешивали, потенциометрически проверяли pH .

Для приготовления 1% водного раствора эозината натрия 1 г предварительно растертого эозината натрия помещали в мерную колбу на 100 мл, добавляли воду очищенную и перемешивали до полного растворения, затем доводили до метки тем же растворителем.

Приготовление стандартного раствора азитромицина проводили следующим образом: в мерную колбу объемом 25 мл помещали около 0.25 г (точная навеска) азитромицина ГСО и доводили до метки хлороформом.

Результаты и их обсуждение

Эксперимент проводили по следующему плану: путем сравнительного исследования был выбран реагент, который образует устойчивый ионный ассоциат с азитромицином, затем были изучены оптимальные условия экстракции.

На первом этапе работы было необходимо выбрать реагент, образующий с азитромицином ионный ассоциат, стабильный во времени. Известно, что азитромицин при растворении в спирте и хлороформе находится в форме слабого основания. Следовательно, в качестве комплексообразующих реагентов рационально использовать красители, проявляющие кислотные свойства. В качестве реагентов были выбраны сульффталеиновые красители: бромтимоловый синий, бромфеноловый синий, крезоловый красный, бромкрезоловый зеленый, феноловый красный, бромкрезоловый пурпуровый, а также эозинат натрия.

В результате проведения эксперимента было установлено, что все сульффталеиновые красители экстрагируются хлороформом и для дальнейшего изучения оказались непригодными. В то же время эозин в данных условиях не экстрагировался. В итоге для дальнейшей работы в качестве комплексообразующего реагента был выбран эозинат натрия, который с азитромицином образует устойчивый ионный ассоциат, спектр поглощения которого представлен на рис. 1.

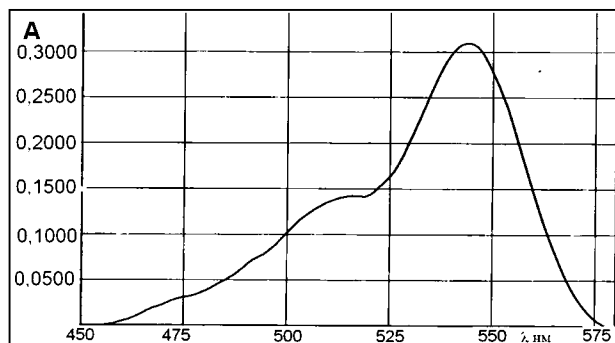


Рис. 1. Спектр поглощения ионного ассоциата азитромицина с иозинатом натрия
Fig. 1. A range of absorption of an ionic associate of an azithromycin with iozinaty sodium

Как видно из рис. 1 для ионного ассоциата характерно наличие максимума поглощения, находящегося в видимой области при длине волны, равной 540 нм. Проведенные исследования позволили экспериментально обосновать выбор эозината натрия в качестве красителя, необходимого для образования ионного ассоциата с азитромицином, и дальнейшей разработки методики анализа.

На следующем этапе работы было проведено определение оптимальных параметров экстракционно - фотометрического определения азитромицина по реакции с эозинатом натрия.

На правильность, точность и достоверность экстракционно-фотометрического анализа могут влиять различные факторы, такие как: кратность экстракции, объем экстрагента, объем и ионный состав буферного раствора, время экстракции, порядок добавления реактивов, продолжительность контакта фаз [Дорогова, Игнатьева, 2013].

Известно, что на степень экстракции существенное влияние оказывает время экстрагирования, поэтому было проведено изучение влияния кратности и времени экстрагирования на полноту извлечения ионного ассоциата азитромицина с эозинатом натрия из модельных смесей.

На первом этапе работы было необходимо установить кратность экстракции продукта реакции азитромицина с эозинатом натрия. Модельная смесь, использовавшаяся в эксперименте, готовилась по описанной выше методике. Продолжительность одного цикла экстракции составила пять минут. Полученные результаты свидетельствуют о том, что два цикла экстракции позволяют извлечь ассоциат азитромицина с эозинатом натрия из водной фазы практически полностью.

Следующим этапом эксперимента явилось обоснование оптимального времени экстракции. Экстракцию проводили дважды: в течение различного времени от 2 до 8 минут. В результате проведенного эксперимента было установлено, что оптимальная длительность одного цикла экстракции равна пяти минутам. Для дальнейших исследований выбрана двукратная экстракция продуктов взаимодействия с продолжительностью одного цикла, равного пяти минутам.

На следующем этапе работы было необходимо определить количество эозината натрия, требуемое для наиболее полного образования продукта взаимодействия с азитромицином. Для этого использовали методику определения оптимального количества реагента по максимальному светопоглощению продукта реакции [Гаврилин и др., 2012].

Для исследования готовили серию растворов, содержащих 1 мл 1% раствора азитромицина и 1% водный раствор эозината натрия в интервале от 0.5 до 4.5 мл с откликом на 0.5 мл. Указанные количества компонентов помещали в мерные колбы объемом 25 мл и доводили до метки водой очищенной. Затем отбирали аликвоту, равную 5 мл; проводили экстракцию по вышеописанной методике и измеряли оптическую плотность продукта реакции, перешедшего в хлороформный слой. По результатам измерений строили график, отражающий зависимость оптической плотности продукта реакции при длине волны, равной 540 нм, от количества эозината натрия. График, отражающий данную зависимость, представлен на рис. 2.



Рис. 2. График зависимости оптической плотности от содержания эозината натрия в реакционной смеси
Fig. 2. The schedule of dependence of optical density on the maintenance of an eozinat of sodium in reactionary mix

Как следует из рис. 2, на кривой при объеме эозината натрия, равном 1.5 мл, в так называемой «точке насыщения», наблюдается резкий излом, который и определяет минимальное количество эозината натрия, необходимое для максимального извлечения продукта реакции. Данный изгиб кривой характерен для образования устойчивого окрашенного соединения. Оптимальное количество реактива должно в данном случае превышать стехиометрическое на 30 - 50%. Учитывая, что изгиб начинается от 1.5 мл, можно сделать предположение, что оптимальным будет объем эозината натрия, равный 2 мл.

В фотометрическом анализе можно использовать только такие окрашенные соединения, устойчивая окраска которых сохранятся в течение не менее 10 - 15 минут [Елипашева и др., 2013]. В связи с этим было необходимо определить время, после которого происходит стабилизация значения оптической плотности хлороформного экстракта продукта реакции азитромицина с эозинатом натрия, а также время, в течение которого раствор является стабильным. Для этого были измерены значения оптической плотности хлороформной фазы сразу после экстракции, спустя 10, 20, 30 и 40 минут. В результате было установлено, что стабилизация значения оптической плотно-

сти происходит сразу после экстракции и остается постоянной в течение 40 минут. Таким образом, оптическую плотность хлороформной фазы можно измерять сразу после экстракции и в течение последующих 40 минут.

Значительное влияние на величину оптической плотности оказывает соотношение водной и органической фаз, участвующих в образовании продуктов взаимодействия. Следовательно, необходимо определить оптимальный объем хлороформа, требуемый для проведения процесса экстракции. Для этого проводили двукратную экстракцию порциями по 5, 10, 15 и 20 мл. После чего измеряли оптическую плотность полученных хлороформных экстрактов.

Из данных эксперимента следует, что при объемах эстрагента, равных 15 и 20 мл, изменения значения оптической плотности происходили в незначительной степени. Следовательно, оптимальным можно считать объем хлороформа, равный 10 мл.

Для оптимизации условий экстракционно - фотометрического определения важное значение имеет степень ионизации вещества и красителя, которые образуют ионный ассоциат. Известно, что оптимальными условиями считаются такие, при которых оба компонента находятся в ионизированной форме. Степень ионизации каждого вещества зависит от значения pH среды, следовательно, для выбора оптимального значения pH необходимо учитывать значение константы ионизации каждого компонента.

Значение константы ионизации эозината натрия известно из литературных источников [Лурье, 1989]0. Однако, значение константы ионизации азитромицина в литературе не найдено. Поэтому для выбора оптимального значения pH нами предварительно было определено значение константы ионизации азитромицина, которое определяли потенциометрически по методике, описанной в литературе [Альберт, Сергент, 1964]. Так как азитромицин нерастворим в воде, но растворим в этиловом спирте, значение константы ионизации азитромицина определяли при различных концентрациях спирта, а затем экстраполировали на воду.

Определение проводили следующим образом: точную навеску азитромицина, рассчитанную строго на 5 мл 0.1 М раствора хлористоводородной кислоты массой около 0.3 г, помещали в химический стакан объемом 100 мл и растворяли в 47.5 мл спирта этилового соответствующей концентрации. Измеряли pH полученного раствора и титровали 0.1 М раствором хлористоводородной кислоты порциями по 0.5 мл. После добавления каждой порции титранта раствор перемешивали в течение 2 минут с помощью магнитной мешалки и измеряли значение pH. Расчет константы (pKa) проводился по следующей формуле:

$$pK_a = pH + \lg a \frac{[BH^+]}{[B^-]}$$

Измерения проводили в растворах этилового спирта с концентрацией от 50% до 95% с шагом 5%. В табл. 1 в качестве примера приведены результаты расчета константы ионизации азитромицина в растворе спирта этилового 65% концентрации.

Таблица 1
Table. 1

Результаты определения константы ионизации азитромицина
Results of definition of a constant of ionization of an azitromycin

V 0.1 М HCl мл	pH	Стехиометрические концентрации		a= $\frac{[BH^+]}{[B^-]}$	lg a	pKa
		[BH ⁺]	[B ⁻]			
0	10.78	0	0.010	—	—	—
0.5	10.07	0.001	0.009	1/9	-0.95	9.12
1.0	9.76	0.002	0.008	2/8	-0.60	9.16
1.5	9.52	0.003	0.007	3/7	-0.37	9.15
2.0	9.32	0.004	0.006	4/6	-0.18	9.14
2.5	9.18	0.005	0.005	5/5	0.00	9.18
3.0	9.04	0.006	0.004	6/4	0.18	9.22
3.5	8.91	0.007	0.003	7/3	0.37	9.28
4.0	8.77	0.008	0.002	8/2	0.60	9.37
4.5	8.64	0.009	0.001	9/1	0.95	9.59
5.0	8.51	0.010	—	—	—	pKa ср.=9.35

По экспериментально определенным значениям константы ионизации азитромицина в растворах спирта этилового различной концентрации был построен график зависимости значения константы ионизации от концентрации спирта, позволивший методом экстраполяции определить значение константы ионизации азитромицина в воде. Соответствующий график представлен на рис. 3.

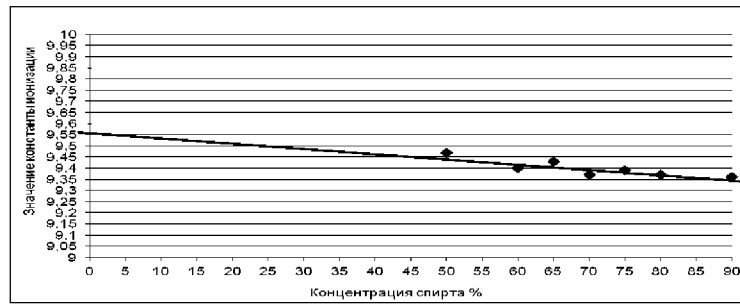


Рис. 3. График зависимости константы ионизации азитромицина от концентрации спирта этилового
 Fig. 3. Schedule of dependence of a constant of ionization of an azitromycin on concentration of alcohol ethyl

Как видно из рис. 3, значение константы ионизации азитромицина в воде равно 9.55.

Для теоретического подтверждения полученных экспериментальным путем данных о возможности использования эозината натрия для экстракционно - фотометрического определения азитромицина было проведено теоретическое обоснование. Известно, что для экстракционно-фотометрического определения необходимо, чтобы и реагент, и определяемое вещество находились в ионизированной форме. Для определения границы значений pH, в которых оба компонента ассоциата находятся в ионизированной форме, были построены графики зависимости степени ионизации (a) от значений pH среды. Расчет значения степени ионизации проводили по следующей формулам:

Для азитромицина (основание):

$$a = \frac{100}{1 + \text{antilog}(pH - pK_a)}$$

Для эозината натрия (кислота):

$$a = \frac{100}{1 + \text{antilog}(pK_a - pH)}$$

По рассчитанным значениям степени ионизации были построены кривые, отражающие ее зависимость от значения pH системы. Соответствующие кривые представлены на рис. 4.

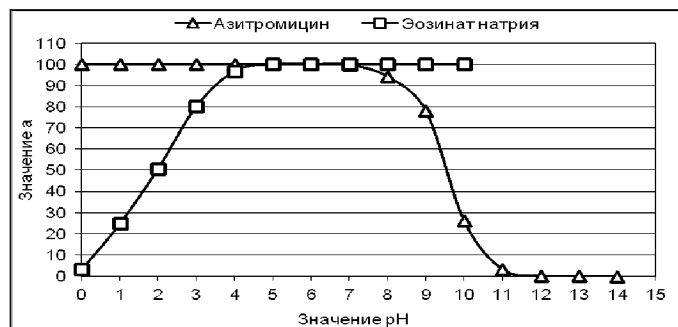


Рис. 4. Кривые зависимости степени ионизации азитромицина и эозината натрия от значения pH
 Fig. 4. The curves of the degree of ionization azitromycin and eozinat sodium of the pH value

Как видно из рис. 4, азитромицин и эозинат натрия находятся практически на 100% в ионизированной форме в интервале значений pH от 5 до 7. Значит, экстракцию ионного ассоциата азитромицина и эозината натрия необходимо проводить в данном интервале значений pH. Возможные незначительные колебания pH, протекающие при взаимодействии буфера, экстрагента и красителя в данном интервале, не оказывают существенного влияния на погрешность анализа. С учетом выше приведенных данных в качестве оптимального для дальнейшей работы было выбрано значение pH, равное 6.

Проведенные исследования позволили экспериментально обосновать значение pH, при котором необходимо проводить экстракцию, а также правильность выбора эозината натрия в качестве реагента для экстракционно - фотометрического определения азитромицина.

С учетом вышеприведенных экспериментальных данных в качестве рабочей была предложена следующая методика. В делительную воронку, объемом 125 мл, вносили 10 мл универсальной буферной смеси с pH, равным 6, затем помещали навески разработанных лекарственных форм (гель 3.0 г, капли 3 мл) и 2 мл 1% водного раствора эозината натрия. Далее проводили процесс экстракции двумя объемами хлороформа по 10 мл в течение 5 минут. Хлороформные извлечения фильтровали через фильтр «Красная лента» и слой безводного сульфата натрия для удаления остаточной воды в мерную колбу на 25 мл и доводили до метки хлороформом. Оптическую плот-



ность хлороформного извлечения измеряли с помощью спектрофотометра в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны, равной 540 нм.

Одновременно проводили измерение оптической плотности стандартного раствора, полученного из 3 мл 1% раствора азитромицина и такого же количества раствора эозината натрия в соответствии с описанной выше методикой. Для расчета содержания азитромицина в лекарственной форме использовали следующую формулу:

$$X_{г} = \frac{A_{x} \times C_{ст.} \times W \times P}{A_{ст.} \times a}$$

где:

A_x - оптическая плотность анализируемого раствора;

$A_{ст.}$ - оптическая плотность раствора, полученного из стандартного образца азитромицина;

$C_{ст.}$ - концентрация стандартного раствора азитромицина (%);

W - объем мерной колбы (мл);

P - масса лекарственной формы (10г);

a - масса навески лекарственной формы, взятая для анализа (г).

На заключительном этапе работы для подтверждения пригодности разработанной методики для количественного определения азитромицина была проведена ее валидационная оценка в соответствии с рекомендациями International Conference on Harmonisation (ICH) и ОФС 42-0113-09 [ГФ12, 2010]. Валидационную оценку разработанной методики проводили по таким параметрам, как линейность, точность и воспроизводимость.

Для валидации методики по параметру точность согласно рекомендациям ICH необходимо проанализировать не менее 9 образцов на 3 уровнях концентраций. Для оценки полученных результатов использовался критерий - открываемость (R).

Для проведения оценки методики по данному критерию были приготовлены модельные смеси гелей и капель с различным содержанием действующего вещества. Азитромицин в модельные смеси вводился в концентрации 0.4, 0.8 и 1%. Анализ проводился в соответствии с описанной выше методикой экстракционной фотометрии. Данные, полученные в результате эксперимента, представлены табл. 2.

Таблица 2
Table. 2

Результаты установления точности методики с использованием открываемости
The results establish the accuracy of techniques using openability

Уровень	Взято азитромицина	Найдено азитромицина	R, %	Метрологические характеристики R=99.45% SD=2.93 RSD=2.95 %
1	0.0407	0.0395	97.05	
1	0.0435	0.0420	96.55	
1	0.0445	0.0429	96.40	
2	0.0725	0.0720	99.63	
2	0.0715	0.0740	103.07	
2	0.0759	0.0745	98.16	
3	0.1050	0.1090	103.81	
3	0.1010	0.1035	102.47	
3	0.1065	0.1043	97.93	

Для интерпретации полученных результатов использовались рекомендации американской ассоциации аналитической химии (АОАС), согласно которым при концентрации активного компонента в анализируемом образце, более или равной 1%, значение открываемости должно находиться в интервале от 97 до 103%. Полученное среднее для 9 параллельных определений значение открываемости, равное 99.45 %, находится в данном интервале. Следовательно, методика по параметру точность является пригодной для целей фармацевтического анализа.

При установлении прецизионности следует иметь в виду, что данная характеристика бывает трех уровней: 1) повторяемость (сходимость), 2) промежуточная прецизионность (внутрилабораторная воспроизводимость), 3) межлабораторная воспроизводимость. Как известно, что для целей фармацевтического анализа достаточно только первого уровня.

Для установления пригодности разработанной методики по параметру воспроизводимость проводили 6 параллельных опытов в соответствии с вышеописанной методикой экстракционной фотометрии. Расчет вели по формуле, приведенной выше по оптической плотности стандартного образца азитромицина ($A_{ст.}=0.5560$, $C_{ст.}=0.0012$ г/мл). Затем вычисляли величину стандартного

отклонения (SD) и относительного стандартного отклонения (RSD). Данные, полученные в результате определения, представлены в табл. 3.

Таблица 3
Table. 3

Результаты воспроизводимости методики определения азитромицина методом экстракционной спектрофотометрии
Results of reproducibility of a technique of definition of an azitromycin by method of an extraction spektrofotometriya

Взято азитромицина		Оптическая плотность (A_x)	Найдено азитромицина		Метрологические характеристики
Навеска лек. формы	г		г	%	
2.9905	0.0299	0.5620	0.0304	101.34	$X=99.81$
3.1050	0.0311	0.5590	0.0302	97.11	$SD=2.198$
3.2105	0.0321	0.5785	0.0312	97.28	$S_x=0.8975$
2.9506	0.0295	0.5592	0.0302	102.37	$\epsilon=\pm 2.31\%$
2.9710	0.0297	0.5487	0.0296	99.68	$RSD=2.2\%$
3.1120	0.0311	0.5825	0.0314	101.06	

Для оценки результатов эксперимента использовались рекомендации американской ассоциации аналитической химии (АОАС), в которых приводятся данные оценки сходимости как функции аналитических концентраций. Согласно нормативам данных рекомендаций для концентрации анализируемого компонента в образце более 0.1% значение относительного стандартного отклонения должно быть не более 3.7%. Полученное значение RSD удовлетворяет данному критерию. Кроме того, относительная погрешность методики не превышает $\pm 3.0\%$. Методика не дает систематической погрешности, поэтому ее можно считать пригодной по параметру воспроизводимость для количественного определения азитромицина.

В соответствии с рекомендациями [ICH, 1996] на практике линейность следует определять путем оценки зависимости величины сигнала от количества аналита. Согласно рекомендациям ICH для проверки линейности следует брать не менее 5 экспериментальных точек, однако целесообразнее работать с 7-9 различными концентрациями. Для проведения эксперимента готовили модельные смеси, содержащие азитромицин и вспомогательные вещества в одинаковых количествах. Азитромицин в модельные смеси вводили в концентрациях от 0.1 до 1.1%. Анализ проводили в соответствии с описанной выше методикой экстракционной фотометрии. Данные, полученные в результате проведения эксперимента, представлены на рис. 5.

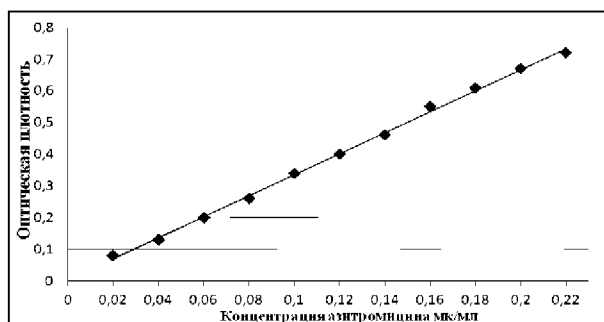


Рис. 5. Градуировочный график зависимости оптической плотности от концентрации продукта взаимодействия азитромицина и эозината натрия

Fig. 5. The calibration graph of optical density on the concentration of the reaction product of azithromycin and sodium eozinata

Уравнение зависимости, рассчитанное с помощью программного пакета Microsoft Excel 2007, имеет вид $y=3.313x+0.004$. Значение коэффициента корреляции (r) составило 0.998. Отсюда следует, что наблюдается линейная зависимость оптической плотности раствора азитромицина от концентрации, так как зависимость функции от аргумента имеет значение $r \geq 0.99$. Это доказывает пригодность разработанной методики по параметру линейность.

Приведенные выше результаты валидационной оценки дают возможность утверждать, что разработанная методика экстракционной фотометрии, основанная на реакции образования ионного ассоциата между азитромицином и эозинатом натрия, является пригодной для количественного определения азитромицина в разработанных глазных каплях и геле.

Выводы

В результате проведенных исследований разработана методика экстракционно - фотометрического определения азитромицина по реакции с эозинатом натрия. Обоснован выбор реагента и условий проведения реакции образования ионного ассоциата, лежащий в основе методики. Рассчитано значение константы ионизации азитромицина, с помощью которого определен интервал значений pH, являющийся оптимальным для экстракции ионного ассоциата азитромицина и эозината натрия. Проведена валидационная оценка разработанной методики, показавшая ее пригодность для количественного определения азитромицина в разработанных глазных каплях.

Список литературы References

- Альберг А., Сергент Е. 1964. Константы ионизации кислот и оснований. М., Л., Химия, 180.
Al'bert A., Serzhent E. 1964. Konstanty ionizacii kislot i osnovanij [The ionization constants of acids and bases]. М., Л., Himija, 180. (in Russian)
- Гаврилин М.В., Дуккардт Л.Н., Благоразумная Н.В. и др. 2012. Экстракционно - фотометрическое определение триметилотдадецил аммония бромида в препарате «Бактерицид». Фармация, 6: 12 - 17.
Gavrilin M.V., Dukhardt L.N., Blagorazumnaja N.V. i dr. 2012. Jekstrakcionno - fotometricheskoe opredelenie trimetiloktadecil ammonija bromida v preparate «Baktericid» [Extraction-photometric determination trimetiloktadecil ammonium bromide in the preparation "Bactericide"]. Farmacija, 6: 12 - 17. (in Russian)
- Государственная фармакопея Российской Федерации XII, Часть 2. 2010. М., Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 480.
Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii XII, Chast' 2. 2010. [The State pharmacopoeia of the Russian Federation XII, Part 2, 2010]. М., Nauchnyj centr jekspertizy sredstv medicinskogo primenenija, 480. (in Russian)
- Дорогова В.Б., Игнатьева Л.П. 2013. Методы фотометрического анализа в санитарно-гигиенических исследованиях. М., Академия Естествознания, 450.
Dorogova V.B., Ignat'eva L.P. 2013. Metody fotometricheskogo analiza v sanitarno-gigienicheskij issledovanijah [Methods for photometric analysis in sanitary research]. М. Akademija Estestvoznanija, 450. (in Russian)
- Елипашева Е. В. 2013. Экстракционно - фотометрическое избирательное определение низких концентраций перхлорат - ионов в питьевых водах. Журнал аналитической химии, 68 (7): 653 - 657.
Elipasheva E. V. 2013. Jekstrakcionno - fotometricheskoe izbiratel'noe opredelenie nizkih sodержanij perhlorat - ionov v pit'evykh vodah [Extraction - photometric selective definitions of low perchlorate ions in drinking water]. Zhurnal analiticheskoy himii, 68 (7): 653 - 657. (in Russian)
- Лурье Ю.Ю. 1989. Справочник по аналитической химии. М., Химия, 448.
Lur'e Ju.Ju. 1989. Spravochnik po analiticheskoy himii [Handbook of Analytical Chemistry]. М., Himija, 448. (in Russian)
- Chang Y., Wang LX., Li YP. et al. 2015. Factors Influencing the HPLC Determination for Related Substances of Azithromycin. Journal Chromatography Science, 6(12): 157 - 165.
- Kumar A.P., Park J.H. 2011. Azithromycin as a new chiral selector in capillary electrophoresis. Journal Chromatography Science, 1218(9): 1314 - 1347.
- United States Pharmacopoeia XXV. 2002. Validation of compendial methods. General Chapter. National Formulary. The United States Pharmacopoeia Convention. Rockville, MD: 2256 - 2259.
- ICH Q2B. 1996. Validation of analytical procedure: Methodology International Conference for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Geneva: 2246 - 2257.