

УДК 615.074:547.575

Н. Ю. Бєвз, І. М. Грубник, Є. В. Гладух

Національний фармацевтичний університет

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ МОЛОЧНОЇ І САЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТ МЕТОДОМ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ТИТРУВАННЯ ПРИ ЇХ СПІЛЬНІЙ ПРИСУТНОСТІ В КРЕМІ КЕРАТОЛІТИЧНОЇ ДІЇ

Запропоновані методики ідентифікації кислоти саліцилової та кислоти молочної у складі крему хімічними випробуваннями. Розроблені методики кількісного визначення кислоти саліцилової у кремі методом зворотної броматометрії та суми компонентів методом кислотно-основного титрування. Відносна невизначеність середнього результату методу зворотної броматометрії складає 0,96 %, методу кислотно-основного титрування – 1,17 %.

Ключові слова: кислота саліцилова; кислота молочно; кислотно-основне титрування

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Низка лікарських засобів кератолітичної дії містить в якості основних діючих речовин органічні кислоти – саліцилову, яблучну, винну, молочну та інші. Перевагу в таких м'яких лікарських засобах надають двом кислотам – саліциловій та молочної.

Зважаючи на велику різноманітність органічних сполук у вказаних препаратах, найбільш перспективними для визначення молочної кислоти є різні варіанти високоефективної рідинної хроматографії, включаючи іонний, іонопарний, іоноексклюзивний і обернено-фазовий. Хроматографічне визначення молочної кислоти обмежене ефективністю і селективністю відділення відповідного піку від піків інших органічних кислот, а також деяких слабкоіонізованих і нейтральних сполук, наприклад, вуглеводів і спиртів [6, 7].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Для кислоти саліцилової запропонований метод спектрофотометрії, який ґрунтується на перебігу реакції утворення комплексного з'єднання при взаємодії кислоти саліцилової і алюмінію хлориду [4, 5]. Кислоти, що титрують, визначають кислотно-лужним титруванням [1]. Ці методи вимагають великих витрат часу з розрахунку на один аналіз. Крім того, в даному випадку ви-

значається лише сумарний вміст кислот. Описані методики визначення органічних кислот дуже трудомісткі і тривалі і не дають інформації про повний покомпонентний склад проби.

Визначення органічних кислот методом високоефективної рідинної хроматографії на рівні низьких концентрацій (ppb) зазвичай проводять з використанням аніонообмінних колонок з кондуктометричним детектуванням [8]. Висока чутливість забезпечується дериватизацією карбонових кислот фенацилбромідом [11] чи 9-(2-гідроксигетил)-карбазолом [12] з подальшим хроматографічним обернено-фазовим розділенням і спектрофотометрією або флуориметричним детектуванням продуктів реакції. Одночасне визначення ряду карбонових кислот проводять розділенням по іоноексклюзивному механізмі з використанням рефрактометричного або спектрофотометрії детекторів [10].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

У деяких випадках, коли кислоти входять до складу лікарського засобу в індивідуальному порядку, найбільш перспективними для кількісного визначення кислот є різні варіанти високоефективної рідинної хроматографії. Але при сумісному знаходженні декількох кислот разом у лікарській формі не завжди вказані методи можуть бути застосовані для ідентифікації та кількісного визначення.

© Бєвз Н. Ю., Грубник І. М., Гладух Є. В., 2016

Таблиця 1

РЕЗУЛЬТАТИ КІЛЬКІСНОГО
ВИЗНАЧЕННЯ КИСЛОТИ САЛІЦИЛОВОЇ
МЕТОДОМ ЗВОРотної БРОМАТОМЕТРІЇ

m_n	Знайдено, %	Метрологічні характеристики
1,0030	0,0494	$\bar{X} = 0,0496$ $S^2 = 1,2267$ $S = 0,0011$ $\Delta x = 0,0012$ $\Delta \bar{X} = 0,0005$ $\varepsilon = 0,96\%$
1,0021	0,0498	
1,0005	0,0491	
9,9877	0,0513	
1,0087	0,0480	
1,0007	0,0502	

Таблиця 2

РЕЗУЛЬТАТИ КІЛЬКІСНОГО
ВИЗНАЧЕННЯ КИСЛОТИ
МОЛОЧНОЇ

m_n	Знайдено, г	Метрологічні характеристики
10,3190	0,0696	$\bar{X} = 0,0699$ $S^2 = 0,0001$ $S = 0,0019$ $\Delta x = 0,0020$ $\Delta \bar{X} = 0,0008$ $\varepsilon = 1,17\%$
10,2332	0,0721	
10,1006	0,0669	
10,2505	0,0714	
10,1008	0,0667	
10,1192	0,0688	

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Для впровадження нової лікарської форми у медичну практику нами було здійснено розробку методик контролю якості діючих компонентів крему «Молозол». Стандартизацію здійснювали відповідно до існуючих сучасних вимог Державної фармакопеї України до м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування [2, 3].

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО
МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліди проводились з використанням стандартних зразків кислоти саліцилової та кислоти молочної. У роботі застосовували мірний посуд класу А, реактиви, які відповідають вимогам ДФУ, аналітичні ваги «AXIS».

Ідентифікація:

0,1 г крему збовтують з 10 мл спирту етилового Р, фільтрують та ділять на дві пробірки. До отриманого фільтрату додають 0,5 мл розчину заліза (III) хлориду Р1; з'являється фіолетове забарвлення, яке не зникає після додавання 0,1 мл кислоти оцтової Р (саліцилати) [2, 3].

До другої частини отриманого спиртового фільтрату додають 5 мл формальдегіду розчину у сірчаній кислоті Р; з'являється рожеве забарвлення (саліцилова кислота).

0,5 г крему збовтують з 5 мл води Р, фільтрують та ділять на дві пробірки. До вмісту першої пробірки додають 1 мл бромної води Р, 0,5 мл кислоти сірчаної розведеної Р і нагрівають на водяній бані, періодично перемішуючи скляною паличкою до знебарвлення розчину. До розчину додають 4 г амонію сульфату Р і перемішують, додають краплями, не перемішуючи, 0,2 мл розчину 100 г/л натрію нітропрусида Р у кислоті сірчаній розведеній Р, обережно додають, також не перемішуючи, 1 мл розчину аміаку концентрованого Р і відстоюють протягом 30 хв; на межі двох рідин утворюється темно-зелене кільце (лактати) [2, 3].

До вмісту другої пробірки додають 2 мл кислоти сірчаної розведеної Р, декілька крапель 0,02 М розчину калію перманганату і нагрівають; фіолетове забарвлення розчину зникає, і спостерігається запах оцтового альдегіду (молочна кислота).

Кількісне визначення. У колбу з притертою скляною пробкою вміщують близько 1,000 г крему і збовтують з 20 мл спирту етилового Р, додають 50 мл 0,0167 М розчину бромід-бромату і 5 мл кислоти хлористоводневої Р, закривають пробкою і витримують протягом 30 хв, періодично перемішуючи, потім залишають на 15 хв. Додають 1 г калію йодиду Р, перемішують і титрують 0,1 М розчином натрію тіосульфату до появи слабо-жовтого забарвлення. Потім додають 0,5 мл розчину крохмалю Р, 10 мл хлороформу Р і продовжують титрування, енергійно перемішуючи до повного знебарвлення розчину.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0,0167 М розчину бромід-бромату відповідає 0,0023 г $C_7H_6O_3$.

У колбу з притертою скляною пробкою вміщують 10,000 г крему і збовтують з 20 мл спирту етилового, додають 20 мл 1 М розчину натрію гідроксиду. Закривають пробкою і залишають на 30 хв. Додають 0,5 мл розчину фенолфталеїну Р, титрують 1 М розчином кислоти хлористоводневої, енергійно перемішуючи до зникнення рожевого забарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 0,0901 г $C_3H_6O_3$.

Для ідентифікації діючих речовин крему «Молозол» ми використовували хімічні методи, а саме фармакопейні та специфічні реакції ідентифікації на кислоту саліцилову та кислоту молочну.

Кількісний вміст суми двох кислот у складі крему визначали методом кислотно-основного титрування. З цією метою використовували метод зворотного титрування, рекомендований Євро-

пейською фармакопеею для кількісної оцінки кислоти молочної [9].

Для визначення кількісного вмісту кислоти саліцилової застосовували метод зворотної броматометрії з контрольним дослідом, використовуючи як індикатор розчин крохмалю. Результати кількісного визначення кислоти саліцилової та метрологічні характеристики середнього результату наведені в табл. 1.

Розрахунок кількісного вмісту кислоти молочної проводили за різницею між об'ємом натрію гідроксиду, який пішов на титрування суми кислот, і розчином бромід-бромату, який був витрачений на титрування кислоти саліцилової, приводячи їх до однієї наважки і одного титру. Отримані результати наведені в табл. 2.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Запропоновані методики ідентифікації кислоти саліцилової та кислоти молочної у складі крему хімічними випробуваннями.
2. Розроблені методики кількісного визначення кислоти саліцилової у кремі методом зворотної броматометрії та суми компонентів методом кислотного-основного титрування. Відносна невизначеність середнього результату методу зворотної броматометрії складає 0,96 %, методу кислотного-основного титрування – 1,17 %.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. ГОСТ Р 51654-2000. Алкогольная продукция и сырье для ее производства. Метод определения массовой концентрации летучих кислот. – М., 2000. – 8 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доп. 3. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 253 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

4. Евтифеева О. А. Валидация методики количественного определения кислоты салициловой в лекарственной форме методом спектрофотометрии: [науч. ведомости] / О. А. Евтифеева, К. И. Проскурина, М. А. Хмелева, И. Ю. Петухова // Сер. Медицина. Фармация. – 2013. – № 25 (168), Вып. 24. – С. 224-228.
5. Євтіфєєва О. А. Розробка методики кількісного визначення кислоти саліцилової методом спектрофотометрії у спільній присутності із резорцином / О. А. Євтіфєєва, К. І. Проскуріна, М. О. Хмельова // Вісник фармації. – 2013. – № 2 (74). – С. 36-40.
6. Нестеренко П. Н. Определение молочной кислоты методом ионоэкслюзионной хроматографии на сульфированном сверхсшитом полистироле / П. Н. Нестеренко, П. А. Кебец // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. – 2002. – Т. 43, № 1. – С. 34-36.
7. Петров А. П. Проблемы органолептической и инструментальной оценки качества и подлинности алкогольной продукции / А. П. Петров, В. В. Помазанов // Партнеры и конкуренты. – 2001. – № 7. – С. 36-41.
8. Ding J. Determination of Organic Acids, Sugars, Diacetyl, and Acetoin in Cheese by High-Performance Liquid Chromatography / J. Ding // J. Agric. Food Chem. – 2001. – Vol. 49. – P. 272-276.
9. European Pharmacopoeia. – 7th ed. – Strasbourg: EDQM, 2010. – Vol. 1-2. – 3536 p.
10. Geng X. Determination of organic acids in the presence of inorganic anions by ion chromatography with suppressed conductivity detection / X. Geng // J. of Chromatography A. – 2008. – Vol. 1192. – P. 187-190.
11. Golden K. D. Amino Acid, Fatty Acid, and Carbohydrate Content of Artocarpus altilis (Breadfruit) / K. D. Golden, O. J. Williams // J. of Chromatographic Sci. – 2001. – Vol. 39. – P. 243-250.
12. Youl J. Simple derivatization method for sensitive determination of fatty acids with fluorescence detection by highperformance liquid chromatography using 9-(2-hydroxyethyl)-carbazole as derivatization reagent / J. Youl, W. Zhang, Y. Zhang // Analytica Chimica Acta. – 2001. – Vol. 436. – P. 163-172.

УДК 615.074:547.575

Н. Ю. Бевз, И. М. Грубник, Е. В. Гладух

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОЛОЧНОЙ И САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТ МЕТОДОМ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ТИТРОВАНИЯ ПРИ ИХ СОВМЕШНОМ ПРИСУТСТВИИ В КРЕМЕ КЕРАТОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Предложены методики идентификации кислоты салициловой и кислоты молочной в составе крема химическими испытаниями. Разработанные методики количественного определения кислоты салициловой в креме методом обратной броматометрии и суммы компонентов методом кислотно-основного титрования. Относительная неопределенность среднего результата метода обратной броматометрии составляет 0,96 %, методом кислотно-основного титрования – 1,17 %.

Ключевые слова: кислота салициловая; кислота молочная; кислотно-основное титрование

UDC 615.074:547.575

N. Bevz, I. Grubnik, Ie. Gladukh

QUANTITATIVE DETERMINATION OF LACTIC AND SALICYLIC ACIDS BY MEANS OF METHOD OF ACID-BASED TITRATION OF COMBINED THEIR PRESENCE IN CREAM OF KERATOLYTIC ACTION

Methodics of identification of salicylic acid and lactic acid combined with cream of chemical tests are offered. Designed methodics of quantitative determination of salicylic acid in cream by means of method of reverse bromatometry and amount of components by means of method of acid-based titration. Relative uncertainty of average result of method of reverse bromatometry is 0,96 %, by means of method of acid-based titration – 1,17 %.

Key words: salicylic acid; lactic acid; acid-based titration

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

Тел. (0572) 67-91-51.

E-mail: prom_farm@nuph.edu.ua.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 10.02.2016 р.