

УДК 541.35

## ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОГО ТИТРАТОРА

**О. И. Юрченко, М. А. Хасанова, М. А. Добрян, Т. В. Черножук**

Представлен практический метод автотитрования, который предлагает те же функции традиционного титрования, но является более точным. Проведена валидация новой методики определения количества вещества в производственном процессе методом потенциометрического титрования с использованием автоматического титратора. Рассчитаны значения RSD. Показана хорошая воспроизводимость результатов. Метод является надёжным и селективным.

**Ключевые слова:** потенциометрическое титрование, автотитрование, фармацевтические препараты, анализ, валидация.

Способы фармацевтического анализа нуждаются в систематическом совершенствовании в связи с непрерывным повышением требований к качеству лекарственных средств, причём требования растут как к степени чистоты лекарственных веществ, так и к количественному содержанию. Поэтому необходимо широкое использование не только химических, но и более чувствительных физико-химических методов для оценки качества лекарств [1]. Фармацевтический анализ в зависимости от поставленных задач включает различные формы контроля качества лекарств: фармакопейный анализ, постадийный контроль производства лекарственных средств. Анализ лекарственных форм индивидуального изготовления, экспресс-анализ в условиях аптеки и биофармацевтический анализ [2].

На различных этапах фармацевтического анализа, в зависимости от поставленных задач, имеют значение такие критерии, как избирательность, чувствительность, точность, время, затраченное на выполнение анализа, израсходованное количество анализируемого препарата (лекарственной формы). В фармацевтической промышленности титрование широко используется для анализа массовых долей малых молекул активных фармацевтических ингредиентов, промежуточных и сырьевых материалов [3-10].

В современных аналитических лабораториях автоматические титраторы обычно используются для кислотно-основного и других видов титрования. На ранней стадии разработки и производства лекарственных средств нужно анализировать большое количество образцов, следовательно, традиционные методы титрования используются редко. Высокоэффективная жидкостная хроматография является альтернативной, однако необходимо иметь эталонные образцы, которые сложно получить на ранних стадиях разработки лекарственных средств. ЯМР также может быть использована для количественного анализа, однако, как правило, отнимает много времени и требует дорогостоящего оборудования, специальной подготовки. Следовательно, необходимо разработать простую и точную методику с использованием минимального количества анализируемого вещества для количественного анализа в производственном процессе на стадии разработки лекарств. В идеале, этот метод должен требовать 0.01 ммоль материала и быть реализован с использованием существующих титраторов.

Цель работы – показать возможность применения автоматического титратора для анализа в производственном процессе и провести валидацию методики потенциометрического определения количества вещества.

### Экспериментальная часть

Определения проводили на автоматическом титраторе METTLER TOLEDO DL50. Использовали буферные растворы с pH 4.01; 7.00; 9.21 METTLER TOLEDO 51340057; 51340059; 513400193, а также электролиты системы сравнения электрода DG-SC; 3 моль/л KCl, насыщенный AgCl; электролит системы сравнения электрода DG113-SC: 1 моль/л раствор LiCl в этаноле METTLER TOLEDO 51343184, 51343183.

© О. И. Юрченко, М. А. Хасанова, М. А. Добрян, Т. В. Черножук, 2013

Для исследования использовали синтезированные авторами по стандартным методикам [11-20] субстанции левамизол, флуконазол, левофлоксацин гемигидрат, пропранолол гидрохлорид, натрия диклафенак, кофеина моногидрат, амброксола гидрохлорид, артикаина гидрохлорид, фенилин, глицин. Хроматографически показано, что содержание основного компонента в синтезированных и промышленных образцах не менее 99.5 %.

### Результаты и их обсуждение<sup>1</sup>

Субстанция Левамизол [11]. Методика количественного определения.

0.2000 г субстанции растворяют в 30 мл 96% спирта, прибавляют 5.0 мл 0.01 моль/л раствора хлористоводородной кислоты и титруют потенциметрически 0.1 моль/л раствором гидроксида натрия. В расчет берут объем титранта между двумя скачками потенциала на кривой титрования. 1 мл 0.1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 24.08 мг  $C_{11}H_{13}ClN_2S$ . Содержание левамизола в субстанции должна содержать 98.5% - 101.0% в пересчете на сухое вещество. Расчет результатов анализа производится по формуле:

$$x = \frac{(V - V_0) \cdot K_n \cdot 0.02408 \cdot 100 \cdot 100\%}{m \cdot (100 - W)}$$

Таблица 1. Результаты анализа Левамизола

№ п/п	m <sub>нав</sub> , г	V <sub>ан</sub> , мл	V <sub>хол</sub> , мл	Кп	W, %	X, %	$\bar{x}$	RSD, %
1	0.2003	9.015	0.285	0.9786	0.08	102.79	102.90	0.14
	0.2002	9.029				103.00		
2	0.2006	8.621	0.254	1.0070	0.04	101.18	101.20	0.03
	0.2001	8.603				101.22		
3	0.1997	8.629	0.272	0.9906	0.02	99.84	99.87	0.04
	0.2003	8.659				99.90		
4	0.2007	8.782	0.259	0.9881	0.06	101.10	101.07	0.04
	0.2005	8.768				101.04		
5	0.2002	8.654	0.27	1.0012	0.09	101.10	101.18	0.11
	0.2004	8.675				101.25		

Субстанция Флуконазол [12]. Методика количественного определения.

0.1000 г субстанции растворяют в 100 мл ледяной уксусной кислоты, титруют 0.1 моль/л раствором хлорной кислоты, используя подходящую электродную систему для безводного титрования (USP 32 <541>). Производят контрольный опыт. 1 мл 0.1 моль/л раствора хлорной кислоты соответствует 15.31 мг  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$  (флуконазола). Содержание флуконазола в субстанции должно быть от 98.0% до 102.0% в пересчете на сухое вещество. Расчет результатов анализа производится по формуле:

$$x = \frac{(V - V_0) \cdot K_n \cdot 0.01531 \cdot 100 \cdot 100\%}{m \cdot (100 - W)}$$

Субстанция Левофлоксацина гемигидрат [13]. Методика количественного определения.

Определение проводят методом потенциметрического титрования. 0.3000 г субстанции растворяют, слегка нагревая, в 50 мл ледяной уксусной кислоты и охлаждают полученный раствор до комнатной температуры. Прибавляют 5 мл уксусного ангидрида, 5 мл ацетата ртути и титруют 0.1 моль/л раствором хлорной кислоты потенциметрически. Параллельно проводят

<sup>1</sup> Все методики количественного определения взяты из [4]

контрольный опыт. 1 мл 0.1 моль/л раствора хлорной кислоты соответствует 36.14 мг  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ . Субстанция содержит не меньше 98.5% и не более 100.5% левофлоксацина, в пересчете на безводное вещество. Расчет результатов анализа производится по формуле:

$$x = \frac{(V - V_0) \cdot K_n \cdot 0.03614 \cdot 100 \cdot 100\%}{m \cdot (100 - W)}$$

**Таблица 2.** Результаты анализа Флуконазола

№ п/п	$m_{нав}$ , г	$V_{ан}$ , мл	$V_{хол}$ , мл	Кп	W, %	X, %	$\bar{x}$	RSD, %
1	0.1007	6.722	0.065	0.9756	0.03	98.77	98.76	0.01
	0.1006	6.714				98.75		
2	0.1001	6.699	0.045	0.9714	0.05	98.91	98.84	0.11
	0.1007	6.729				98.76		
3	0.1005	6.804	0.063	0.9747	0.07	100.16	100.22	0.08
	0.1000	6.778				100.28		
4	0.1000	6.651	0.032	0.9834	0.03	99.68	99.66	0.03
	0.0997	6.635				99.64		
5	0.1003	6.602	0.059	0.9912	0.04	99.03	99.02	0.02
	0.1009	6.639				99.00		

**Таблица 3.** Результаты анализа Левофлоксацина гемигидрата

№ п/п	$m_{нав}$ , г	$V_{ан}$ , мл	$V_{хол}$ , мл	Кп	W, %	X, %	$\bar{x}$	RSD, %
1	0.3000	8.184	0.011	0.9884	2.00	99.30	99.25	0.08
	0.2998	8.169				99.19		
2	0.3013	8.045	0.030	1.0125	2.40	99.73	99.71	0.03
	0.3000	8.007				99.69		
3	0.3001	7.999	0.027	1.0064	2.80	99.40	99.52	0.16
	0.3017	8.060				99.63		
4	0.2996	8.117	0.033	1.0042	2.20	100.20	100.10	0.14
	0.3005	8.125				100.00		
5	0.3014	8.104	0.034	1.0089	1.80	99.42	99.40	0.04
	0.3008	8.084				99.37		

Субстанция Пропранолола гидрохлорид [14]. Методика количественного определения.

0.2500 г субстанции растворяют в 25 мл этанола (96%) и титруют 0.1 моль/л раствором гидроксида натрия потенциометрически. Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0.1 моль/л раствора гидроксида натрия соответствует 0.02958 г  $C_{16}H_{22}ClNO_2$ , (пропранолола гидрохлорида). Содержание пропранолола гидрохлорида в субстанции должно быть от 99.0% до 101.0% в пересчете на безводное вещество. Расчет результатов анализа производится по формуле:

$$x = \frac{(V - V_0) \cdot K_n \cdot 0.02958 \cdot 100 \cdot 100\%}{m \cdot (100 - W)}$$

**Таблица 4.** Результаты анализа Пропранолола гидрохлорида

№ п\п	m <sub>нав</sub> , г	V <sub>ан</sub> , мл	V <sub>хол</sub> , мл	Кп	W, %	X, %	$\bar{x}$	RSD, %
1	0.2501	8.382	0.060	1.0178	0.03	100.21	100.26	0.06
	0.2497	8.376				100.30		
2	0.2502	8.349	0.060	1.0178	0.03	99.7	99.74	0.05
	0.2504	8.350				77.90		
3	0.2503	8.390	0.047	1.0154	0.04	100.15	100.17	0.03
	0.2499	8.380				100.19		
4	0.2504	8.340	0.056	1.0184	0.06	99.71	99.75	0.05
	0.2500	8.332				99.78		
5	0.2497	8.356	0.057	1.0172	0.05	100.06	100.04	0.04
	0.2502	8.370				100.01		

Субстанция Натрия диклофенак [15]. Методика количественного определения.

0.2500 г исследуемой субстанции растворяют в 30 мл ледяной уксусной кислоты и титруют 0,1 моль/л раствором хлорной кислоты, определяя конечную точку титрования потенциометрически. Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0.1 моль/л раствора хлорной кислоты соответствует 31.81 мг C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>. Содержание диклофенака натрия в субстанции должно быть от 99.0% до 101.0% в пересчете на безводное вещество. Расчет результатов анализа производится по формуле:

$$x = \frac{(V - V_0) \cdot K_n \cdot 0.03181 \cdot 100 \cdot 100\%}{m \cdot (100 - W)}$$

**Таблица 5.** Результаты анализа Натрия диклофенака

№ п\п	m <sub>нав</sub> , г	V <sub>ан</sub> , мл	V <sub>хол</sub> , мл	Кп	W, %	X, %	$\bar{x}$	RSD, %
1	0.2506	7.767	0.006	1.0119	0.10	99.79	99.77	0.04
	0.2503	7.754				99.74		
2	0.2500	7.845	0.023	0.9973	0.45	99.71	99.76	0.07
	0.2502	7.859				99.81		
3	0.2497	7.986	0.037	0.9897	0.34	100.56	100.52	0.06
	0.2501	7.992				100.48		
4	0.2509	7.862	0.012	1.0011	0.09	99.73	99.82	0.12
	0.2502	7.854				99.90		
5	0.2505	7.896	0.036	0.9974	0.27	99.82	99.75	0.10
	0.2500	7.869				99.68		

Субстанция Кофеина моногидрат [16]. Методика количественного определения.

0.1700 г субстанции растворяют при нагревании в 5 мл ледяной уксусной кислоты. Охлаждают, прибавляют 10 мл уксусного ангидрида, 20 мл толуола и титруют 0.1 моль/л раствором хлорной кислоты, потенциометрически. Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0.1 моль/л раствора хлорной кислоты соответствует 19.42 мг C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Содержание кофеина в субстанции должно быть от 98.0% до 102.0% в пересчете на безводное вещество. Расчет результатов анализа производится по формуле:

$$x = \frac{(V - V_0) \cdot K_n \cdot 0.01942 \cdot 100 \cdot 100\%}{m \cdot (100 - W)}$$

**Таблица 6.** Результаты анализа Кофеина моногидрата

№ п/п	m <sub>нав</sub> , г	V <sub>ан</sub> , мл	V <sub>хол</sub> , мл	Кп	W, %	X, %	$\bar{x}$	RSD, %
1	0.1703	8.852	0.027	0.9855	0.07	99.25	99.17	0.12
	0.1699	8.817				99.08		
2	0.1702	8.739	0.025	0.9950	0.03	98.96	99.00	0.05
	0.1704	8.755				99.03		
3	0.1700	8.741	0.029	0.9950	0.05	99.07	99.10	0.04
	0.1698	8.735				99.12		
4	0.1697	8.857	0.023	0.9976	0.07	100.92	100.83	0.13
	0.1703	8.872				100.74		
5	0.1705	8.869	0.021	0.9899	0.01	99.77	99.81	0.05
	0.1701	8.854				99.84		

Субстанция Амброксола гидрохлорид [17]. Методика количественного определения.

0.3000 г исследуемой субстанции растворяют в 70 мл 96% спирта и добавляют 5 мл 0.01 моль/л раствора хлористоводородной кислоты. Титруют потенциометрически 0.1 моль/л раствором гидроксида натрия, считывая объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования. 1 мл 0.1 моль/л раствора хлорной кислоты соответствует 41.46 мг C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O. Содержание амброксола гидрохлорида в субстанции должно быть от 99.0% до 101.0% в пересчете на безводное вещество. Расчет результатов анализа производится по формуле:

$$x = \frac{(V - V_0) \cdot K_n \cdot 0.04146 \cdot 100 \cdot 100\%}{m \cdot (100 - W)}$$

**Таблица 7.** Результаты анализа Амброксола гидрохлорида

№ п/п	m <sub>нав</sub> , г	V <sub>ан</sub> , мл	V <sub>хол</sub> , мл	Кп	W, %	X, %	$\bar{x}$	RSD, %
1	0.2994	7.608	0.470	1.0135	0.06	100.24	100.27	0.04
	0.3015	7.662				100.29		
2	0.3007	7.572	0.374	1.0050	0.09	99.83	99.90	0.10
	0.3012	7.594				99.97		
3	0.3017	7.587	0.451	1.0120	0.05	99.29	99.25	0.06
	0.3002	7.545				99.20		
4	0.2998	7.820	0.534	0.9970	0.02	100.48	100.42	0.09
	0.2996	7.806				100.35		
5	0.3001	7.799	0.508	0.9894	0.06	99.72	99.67	0.07
	0.3009	7.811				99.62		

Субстанция Артикаина гидрохлорид [18]. Методика количественного определения.

0.2500 г исследуемой субстанции растворяют в смеси 5.0 мл 0.01 моль/л раствора хлористоводородной кислоты и 50 мл 96% спирта. Титруют потенциометрически 0.1 моль/л раствором гидроксида натрия. Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0.1 моль/л раствора гидроксида натрия соответствует 32.08 мг C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Содержание артикаина гидрохлорида в субстанции должно быть от 98.5% до 101.0% в пересчета на безводное вещество. Расчет результатов анализа производится по формуле:

$$x = \frac{(V - V_0) \cdot K_n \cdot 0.03208 \cdot 100 \cdot 100\%}{m \cdot (100 - W)}$$

**Таблица 8.** Результаты анализа Артикаина гидрохлорида

№ п\п	m <sub>нав</sub> , г	V <sub>ан</sub> , мл	V <sub>хол</sub> , мл	Кп	W, %	X, %	$\bar{x}$	RSD, %
1	0.2500	8.052	0.460	1.0267	0.02	100.04	100.11	0.10
	0.2505	8.078				100.18		
2	0.2501	8.155	0.461	1.0193	0.00	100.59	100.55	0.06
	0.2493	8.124				100.51		
3	0.2509	8.240	0.455	1.0070	0.04	100.28	100.24	0.06
	0.2502	8.212				100.19		
4	0.2492	8.265	0.397	0.9879	0.03	100.09	100.06	0.04
	0.2501	8.289				100.03		
5	0.2509	8.183	0.462	1.0034	0.07	99.13	99.21	0.11
	0.2503	8.177				99.29		

Субстанция Фенилин [19]. Методика количественного определения.

0.4000 г субстанции растворяют при нагревании в 50.00 мл 96% спирта, охлаждают до комнатной температуры, добавляют 5 мл 0.01 моль/л раствора хлороводородной кислоты. Титруют потенциометрически 0.1 моль/л раствором гидроксида натрия. Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0.1 моль/л раствора гидроксида натрия соответствует 22.22 мг C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>. Содержание фенилина в субстанции должно быть от 98.0% до 100.5% в пересчета на безводное вещество. Расчет результатов анализа производится по формуле:

$$x = \frac{(V - V_0) \cdot K_n \cdot 0.02222 \cdot 100 \cdot 100\%}{m \cdot (100 - W)}$$

**Таблица 9.** Результаты анализа Фенилина

№ п\п	m <sub>нав</sub> , г	V <sub>ан</sub> , мл	V <sub>хол</sub> , мл	Кп	W, %	X, %	$\bar{x}$	RSD, %
1	0.3999	17.301	0.049	1.0332	0.07	99.11	99.06	0.07
	0.4001	17.292				99.01		
2	0.4002	18.120	0.033	0.9928	0.02	99.72	99.79	0.10
	0.4005	18.159				99.86		
3	0.3997	17.884	0.042	1.0081	0.05	100.09	100.10	0.01
	0.4001	17.906				100.11		
4	0.4003	18.020	0.057	0.9874	0.03	98.50	98.45	0.07
	0.4000	17.988				98.4		
5	0.4001	18.106	0.051	0.9988	0.09	100.20	100.12	0.11
	0.4005	18.095				100.04		

Субстанция Глицин [20]. Методика количественного определения.

0.0700 г субстанции растворяют в 3 мл муравьиной кислоты, прибавляют 30 мл ледяной уксусной кислоты. Сразу же после растворения субстанции раствор титруют 0.1 моль/л раствором хлорной кислоты, определяя конечную точку потенциометрически. Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0.1 моль/л раствора хлорной кислоты соответствует 7.51 мг C<sub>12</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>. Содержание глицина в субстанции должно быть от 98.5% до 101,0% в пересчета на безводное вещество. Расчет результатов анализа производится по формуле:

$$x = \frac{(V - V_0) \cdot K_n \cdot 0.00751 \cdot 100 \cdot 100\%}{m \cdot (100 - W)}$$

**Таблица 10.** Результаты анализа Глицина

№ п/п	m <sub>нав.</sub> , г	V <sub>ан.</sub> , мл	V <sub>хол.</sub> , мл	Кп	W, %	X, %	$\bar{x}$	RSD, %
1	0.070	9.650	0.322	1.0056	0.04	100.68	100.58	0.14
	0.0703	9.672				100.48		
2	0.0701	9.583	0.259	0.9983	0.02	99.74	99.68	0.08
	0.0704	9.612				99.62		
3	0.0700	9.509	0.308	1.0003	0.06	98.80	98.74	0.10
	0.0703	9.536				98.67		
4	0.0702	9.512	0.233	1.0012	0.02	99.41	99.45	0.06
	0.0701	9.507				99.49		
5	0.0701	9.682	0.306	0.9998	0.05	100.48	100.51	0.05
	0.0705	9.742				100.55		

Путём варьирования массы навески пробы от 0.5 до 1.0 г и применением метода стандартных добавок установлено, что полученные результаты не содержат значимых систематических погрешностей.

### Выводы

Выполнены расчеты значений RSD, которые показывают точность выполнения анализа и сходимость результатов. Показано, что методику можно использовать в производственном процессе при анализе большого количества образцов, так как традиционные методы титрования (Европейская Фармакопея) используются редко.

### Литература

1. Глуценко Н. Н. Фармацевтическая химия: Учебник для студ. сред. проф. учеб. заведений / Н. Н. Глуценко, Т. В. Плетенева, В. А. Попков; Под ред. Т. В. Плетеновой. — М.: Издательский центр "Академия", 2004. — 384 с.
2. Фармацевтическая химия: Учеб. пособие / Под ред. Л.П.Арзамасцева. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 640 с.
3. Фармацевтичний аналіз: Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. III—IV рівнів акредитації/П.О. Безуглий, В. О. Грудько, С. Г. Леонова та ін.; За ред. П.О. Безуглого,— Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2001.— 240 с.
4. Державна Фармакопея України/розроблено Державним підприємством «науково-експертний фармакопейний центр» на підставі Європейської Фармакопеї.—1-ше видання, Харків 2001. — 458с.
5. Pharmaceutical Chemistry/[Nazer A.K., Mohideen M., Hameed A.R. S and Patel R.]. - Bulletin. 52,2004. - 38-40p.
6. Differential electrolytic potentiometric titration method for the determination of ciprofloxacin in drug formulations / A.M Abulkibash, S.M Sultan.. A.M Al-Olyan, S.M Al-Ghannam // Talanta. — 2003. — Vol. 61, N. 2. - P. 239-244.
7. Effect of water content in perchloric acid on the non-aqueous potentiometric titration of nitrogen-containing compounds /X.S. Qi, R.B. Miller, Y. Namiki, J. Zhang, R.Jacobus //J Pharm Biomed Anal. - 2007. - Vol. 16, N. 3. — P.413.
8. Christian G.D. Analytical Chemistry/G.D.Christian. - New York:John Wiley & Sons,2004. - 227-233.
9. Huber W. Titrations in Nonaqueous Solvents/W. Huber //Academic Press. - 1997. - New York and London, 22-27.
10. Development of Potentiometric Microtitration for Early Chemistry Development/Yong Liu, Ph.D. , Tim Nowak , Jolanta Plewa , Xiaoyi Gong//Talanta. — 2012. — Vol. 7, N. 2. — P. 217.
11. АНД-ДВ-ЕР-098 Версия:01 «Левамизол хлорид, порошок (субстанция)».
12. АНД-ДВ-US Версия:02 «Флуконазол (субстанция)».

13. АНД-ДВ-ЕР-114 Версия:01 «Левифлоксацина гемигидрат».
14. АНД-ДВ-ЕР-148 Версия:01 «Пропранолола гидрохлорид (субстанция)».
15. АНД-ДВ-ЕР-010 Версия:04 «Натрия диклофенак, порошок (субстанция)».
16. АНД-ДВ-ЕР-062 Версия:02 «Кофеина моногидрат, порошок (субстанция)».
17. АНД-ДВ-ЕР-128 Версия:02 «Амброксола гидрохлорид, порошок (субстанция)».
18. АНД-ДВ-ЕР-140 Версия:03 «Артикаина гидрохлорид, порошок (субстанция)».
19. АНД-ДВ-ВР-102 Версия:01 «Фенилин, субстанция».
20. СПЦ-СР-42 Версия:04 «Глицин».

### References

1. Glushhenko N. N. Farmaceuticheskaia himija: Uchebnik dlja stud. sred. prof. ucheb. zavedenij / N. N. Glushhenko, T. V. Pleteneva, V. A. Popkov; Pod red. T. V. Pletenevoj. — M.: Izdatel'skij centr "Akademija", 2004. — 384 s.
2. Farmaceuticheskaia himija: Ucheb. posobie / Pod red. L.P.Arzasasceva. — M.: GJeOTAR-MED, 2004. - 640 s.
3. Farmaceutichnij analiz: Navch. posib. dlja stud. vishh. farmac. navch. zakl. III—IV rivniv akreditacii/P.O. Bezuglij, V. O. Grud'ko, S. G. Leonova ta in.; Za red. P.O. Bezuglogo,— X.: Vid-vo NFAU; Zoloti storinki, 2001.— 240 s.
4. Derzhavna Farmakopeja Ukraïni/rozrobleno Derzhavnim pidpriemstvom «naukovo-ekspertnij farmakopejnij centr» na pidstavi Evropejs'koï Farmakopeï.—1-she vidannja, Harkiv 2001. — 458s.
5. Pharmaceutical Chemistry/[NazerA.K., MohideenM., Hameed A.R. S and Patel R.]. - Bulletin. 52,2004. - 38-40p.
6. Differential electrolytic potentiometric titration method for the determination of ciprofloxacin in drug formulations / A.M Abulkibash, S.M Sultan.. A.M Al-Olyan, S.M Al-Ghannam // Talanta. — 2003. — Vol. 61, N. 2. - P. 239-244.
7. Effect of water content in perchloric acid on the non-aqueous potentiometric titration of nitrogen-containing compounds /X.S. Qi, R.B. Miller, Y. Namiki, J. Zhang, R.Jacobus //J Pharm Biomed Anal. - 2007. - Vol. 16, N. 3. — P.413.
8. Christian G.D. Analytical Chemistry/G.D.Christian. - New York:John Wiley & Sons,2004. - 227-233.
9. Huber W. Titrations in Nonaqueous Solvents/W. Huber //Academic Press. - 1997. - New York and London, 22-27.
10. Development of Potentiometric Microtitration for Early Chemistry Development/Yong Liu, Ph.D. , Tim Nowak , Jolanta Plewa , Xiaoyi Gong//Talanta. — 2012. — Vol. 7, N. 2. — P. 217.
11. АНД-ДВ-ЕР-098 Версия:01 «Левamisола глорид, порошок (substancija)».
12. АНД-ДВ-УС Версия:02 «Флуконазол (substancija)».
13. АНД-ДВ-ЕР-114 Версия:01 «Левифлоксацина гемигидрат».
14. АНД-ДВ-ЕР-148 Версия:01 «Пропранолола гидрохлорид (substancija)».
15. АНД-ДВ-ЕР-010 Версия:04 «Натрия диклофенак, порошок (substancija)».
16. АНД-ДВ-ЕР-062 Версия:02 «Кофеина моногидрат, порошок (substancija)».
17. АНД-ДВ-ЕР-128 Версия:02 «Амброксола гидрохлорид, порошок (substancija)».
18. АНД-ДВ-ЕР-140 Версия:03 «Артикаина гидрохлорид, порошок (substancija)».
19. АНД-ДВ-ВР-102 Версия:01 «Фенилин, substancija».
20. СПЦ-СР-42 Версия:04 «Глицин»

*Поступила в редакцию 14 октября 2013 г.*

О. І. Юрченко, М. А. Хасанова, М. О. Добріян, Т. В. Черножук. Дослідження якості фармацевтичних препаратів з використанням потенціометричного титратора.

Представлено практичний метод автотитрування, що пропонує ті ж функції традиційного титрування, але є більш точним. Проведена валідація нової методики визначення кількості речовини у виробничому процесі методом потенціометричного титрування з використанням автоматичного титратора. Розраховано значення RSD. Показана добра відтворюваність результатів. Метод є надійним і селективним.



**Ключові слова:** потенціометричне титрування, автотитрування, фармацевтичні препарати, аналіз, валідація.

O. I. Yurchenko, M. A. Khasanova, M. A. Dobriyan, T. V. Chernozhuk. Study of the quality of pharmaceutical products using potentiometric titrator.

A practical method of autotitration is presented, that offers the same functions of traditional titration with higher precision. Validation of the new method of the sample's quantity detection in different substances with the use of automatic potentiometric titrator. RSD values were calculated. Good reproductivity of results was shown. The method is proved to be reliable and selective.

**Key words:** potentiometric titration, autotitration, pharmaceutical products, analysis, validation.

Kharkov University Bulletin. 2013. № 1085. Chemical Series. Issue 22 (45).