

УДК 543.552:543.632.562

СПОСІБ ПОЛЯРОГРАФІЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ФАМОТИДИНУ З ВИКОРИСТАННЯМ РЕАГЕНТУ ОКСОНУ

О. Бойко¹, Л. Дубенська^{1*}, М. Новожилова¹, М. Блажесвський²

¹Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна;

²Національний фармацевтичний університет,
вул. Блюхера, 4, 61168 Харків, Україна
e-mail: dubenskyu@gmail.com

Розроблено нову просту методику полярографічного визначення антигістамінного лікарського засобу – фамотидину. Зі субстанції фамотидину окисненням калій пероксимонсульфатом (комерційний реагент Оксон) легко можна одержати продукт окиснення фамотидину, який відновлюється на р.к.е. за участю одного електрона. Досліджено вплив різних чинників на кількісний вихід продукту окиснення фамотидину та його подальше відновлення: рН, природу фонового електроліту, тривалість окиснення, різні концентрації реагентів. Оптимальні умови окиснення такі: рН 8,5; не менше, ніж двократний надлишок Оксону; тривалість окиснення не менше 10 хв за температури 80 °С. Показано, що струм відновлення лінійно збільшується зі збільшенням концентрації фамотидину. Межа виявлення становить $6,5 \cdot 10^{-6}$ моль/л. Розроблену методику перевірили під час аналізу таблеток “Фамотидин”.

Ключові слова: фамотидин, Оксон, дериват, полярографія.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6101.178>

1. Вступ

Фамотидин (ФМТ) (CAS № 76824-35-6; [1-аміно-3-[[[2-[(діамінометил)аміно]-4-триазоліл]метил]тіо]пропіламіден] сульфамід; емпірична формула $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, молекулярна маса 337,5 г/моль [1] – білий або біло-жовтий кристалічний порошок з температурою плавлення дещо більше 135 °С (рис. 1). Належить до третього покоління блокаторів H_2 -рецепторів гістаміну [2]. Блокатори (антагоністи) H_2 -рецепторів – група антисекреторних лікарських засобів, які зменшують вироблення HCl унаслідок блокування H_2 -рецепторів клітин слизової оболонки шлунка. Фамотидин – один з найбільш використовуваних у лікарській практиці препаратів у разі гострого стану виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки. Тіазольний цикл блокує дію гістаміну на клітини шлунка та зменшує вироблення кислоти [2].

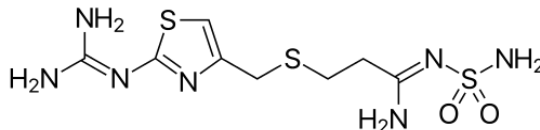


Рис. 1. Структурна формула фамотидину
Fig. 1. Chemical structure of famotidine

Визначення вмісту фамотидину у лікарських засобах, а також біологічних матеріалах є важливим завданням. Державна фармакопея України регламентує визначення фамотидину в таблетках методом високоефективної рідинної хроматографії [3]. Існує чимало інших методик визначення фамотидину [1, 4–9]. Для визначення у таблетках можна використовувати простіші і дешевші методики. Зокрема, за рН 2,2–8,5 (буферний розчин Бріттона–Робінсона) фамотидин утворює з іонами Pd(II) комплексну сполуку зі співвідношенням компонентів 1:1, яка поглинає з $\lambda_{\max}=345$ нм [4].

Відомо також про використання для визначення фамотидину потенціометричного оксидиметричного титрування [5] та амперометричного титрування 12-молібдофосфатною кислотою [6]. Для амперометричного визначення використовували робочий графітовий електрод, поляризований в інтервалі від +0,5 В до –0,5 В, на якому відновлюється надлишок титранта. Недоліком обох методик є надто висока межа визначення.

Одні з найліпших аналітичних характеристик визначення фамотидину властиві диференційній імпульсній вольтамперометрії з використанням одноразового графітового робочого електрода [7]. Перевагою цієї методики також є те, що не треба постійно очищати поверхню електрода, підготовка зразків проста, відтворюваність хороша.

Одним з найточніших і найселективніших методів є ВЕРХ, який використовують для визначення у фармацевтичних препаратах і біологічних рідинах (плазма) [8–9]. Метод дає змогу визначати мікрокількості фамотидину, селективність визначення висока, однак вартість аналізу значна. Коротку характеристику відомих методик визначення фамотидину наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Методи кількісного визначення фамотидину

Table 1

The brief description of some methods of famotidine determination

Метод	Межі лінійності	LOD	LOQ	Об'єкти аналізу	Літ.
ВЕРХ	0,1–0,0001 мг/мл	0,00048 мг/мл	0,00148 мг/мл	фармпрепарат	[8]
	20–400 мг/мл	5 мг/мл	–	плазма	[9]
СФ	$5 \cdot 10^{-5}$ – $6 \cdot 10^{-4}$ М	–	–	таблетки	[4]
ПОТ	10^{-2} – 10^{-3} М	–	–	фармпрепарат	[5]
АТ	10^{-2} – 10^{-4} М	–	–	водний розчин субстанції	[6]
ДІВ	$4,7 \cdot 10^{-7}$ – $5 \cdot 10^{-4}$ М	$1,5 \cdot 10^{-7}$ М	$5,0 \cdot 10^{-7}$ М	фармпрепарат	[7]
КХВ	$5 \cdot 10^{-10}$ – $6 \cdot 10^{-8}$ М	$4,9 \cdot 10^{-11}$ М	$1,6 \cdot 10^{-10}$ М	сеча	[10]

Скорочення, використані у таблиці: АТ – амперометричне титрування; ДІВ – диференціальна імпульсна вольтамперометрія; ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія; КХВ – квадратно-хвильова вольтамперометрія; СФ – спектрофотометрія; ПОТ – потенціометричне оксидиметричне титрування.

Метод вольтамперометрії стає все більш популярним у галузі контролю ліків [9–10], оскільки поєднує високу селективність та чутливість, відносно недороге обладнання, експресність, здатність до автоматизації. Також відомо про вольтамперометричні детектори для хроматографії [11–12]. Тому доцільно використовувати вольтамперометрію для дослідження властивостей біологічно активних молекул.

Для розроблення нової методики полярографічного визначення фамотидину ми використали відомий підхід, суть якого полягає в хімічному окисненні аналіту за допомогою реагенту Оксону. Автори [13–14] вважають, що під час окиснення утворюється відповідний S-оксид фамотидину. Далі утворений дериват відновлюють на р.к.е. [14–16].

2. Матеріали та методика експерименту

2.1. Реактиви

У роботі використовували субстанцію фамотидину (Vaisha 1, Індія) з кількісним вмістом діючої речовини не менше ніж 99 %. Для приготування робочого розчину стандартного зразка (PC3) точну наважку субстанції (обчислена маса становить 0,0169 г) кількісно перенесли у мірну колбу ємністю 50,0 мл, додавали 1 мл 0,1 М НСІ, доводили бідистильованою водою до позначки і ретельно перемішували. Концентрація такого PC3 фамотидину становить $1,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Для приготування робочих розчинів відбирали мірними піпетками аліквоти PC3 і розбавляли водою у мірних колбах.

Для забезпечення відповідного рН використовували буферні розчини. Фосфатний буферний розчин готували так: розчиняли 15,0 г KH_2PO_4 (ч.д.а.) у 100–150 мл дистильованої води (у мірній склянці), за допомогою 2,5 моль/л розчину натрій гідроксиду доводили рН розчину до потрібного значення 8,5 (за рН-метром), об'єм розчину доводили до 250 мл дистильованою водою.

Як реагент використовували комерційну потрійну сіль кислоти Каро–Оксон– $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ “extrapure” (ACROS ORGANICS) [13, 17–18]. Активною речовиною є калій гідроген пероксимоносульфат (KHSO_5 , КПМС). Вибір реагенту зумовлений його доступністю, задовільною розчинністю у воді, значенням окисно-відновного потенціалу $E_{\text{HSO}_5^-} / E_{\text{HSO}_4^-} = 1.44$ В, а також достатньою стійкістю під час застосування та зберігання [13]. Наважку Оксону кількісно перенесли в мірну колбу на 100,0 мл, розчиняли у 70 мл дистильованої води за перемішування і доводили об'єм дистильованою водою до позначки.

Об'єкт дослідження – таблетки “Фамотидин” (Корпорація “Артеріум”, виробник АТ “Галичфарм”, Україна). В інструкції до використання зазначено такий склад: 1 таблетка містить 20 мг фамотидину у перерахуванні на 100 % речовину, а також допоміжні речовини (лактоза моногідрат, крохмаль картопляний, повідон, кальцію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний). Вміст фамотидину у цьому засобі за НД становить 20 ± 1 мг/табл.

2.2. Обладнання

Для вольтамперометричних досліджень використовували цифрову вольтамперометричну установку з триелектродною електролітичною коміркою (робочий ртутний краплинний електрод (р.к.е.), насичений каломелевий електрод порівняння (н.к.е.), платиновий допоміжний електрод) у поєднанні з персональним комп'ютером [19]. Характеристики р.к.е.: $m = 5,9 \cdot 10^{-4}$ г/с, $\tau_k = 10$ с у 0,2 М розчині NH_4Cl без накладання напруги поляризації. Точність вимірювання потенціалу становить 1 мВ. Невизначеність вимірювання струму – 0,1 %.

Для досліджень ми використали циклічну ВА, а для розроблення аналітичної методики – метод катодної ВА зі швидкою розгорткою, який можна розглядати як метод скринінгу, для якого характерні низька межа визначення і швидкий відклик.

Значення рН контролювали потенціометрично рН-метром MV 870 DIGITAL-pH-MESSGERÄT з індикаторним скляним електродом й аргентумхлоридним електродом порівняння. Розчинений кисень з електролітичної комірки видаляли пропусканням через розчин очищеного аргону впродовж 10–15 хв.

2.3. Методика одержання продукту окиснення фамотидину

У мірну колбу ємністю 25,0 мл додавали 2 мл фосфатного буферного розчину з рН 8,5, мірною піпеткою – аліквоту розчину фамотидину так, щоб загальна концентрація в кінцевому об'ємі не перевищила $1 \cdot 10^{-4}$ М. Далі додавали розчин окисника до максимальної концентрації в кінцевому об'ємі $2 \cdot 10^{-4}$ М, нагрівали на водяній бані за $T=80$ °С протягом 10 хв, охолоджували до кімнатної температури і доводили до позначки дистильованою водою. Для отримання полярограми переносили розчин в електролізер, видаляли розчинений кисень упродовж 10 хв і полярографували в межах потенціалів від $-0,8$ до $-1,8$ В.

3. Результати експерименту та їх обговорення

Продукт окиснення фамотидину Оксоном відновлюється з утворенням характерного піка (рис. 2). В анодній ділянці за зміни умов експерименту ніяких змін на полярограмі не простежували. Тому для розроблення методики і для визначення аналітичних параметрів ми використали катодну лінійну ВА зі швидкою розгорткою. Відсутність анодних піків свідчить про необоротність процесу відновлення.

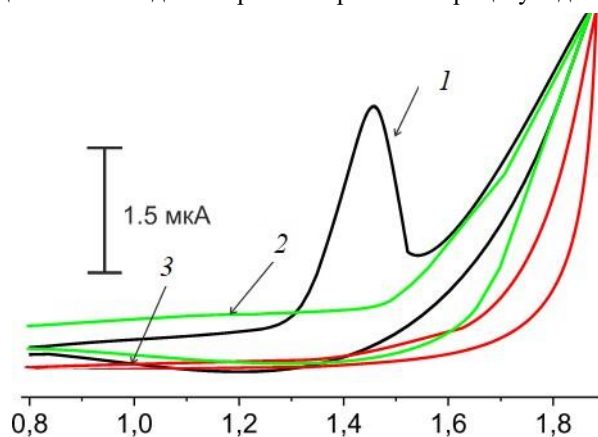


Рис. 2. Полярограми у розчинах фамотидину до (3) і після (1) окиснення, а також у розчині КПМС, який не містить фамотидину (2), на фоні фосфатного буфера з рН=8,5; $V=0,5$ В/с; $C_{\text{буф.}} \sim 0,2$ М; $C_{\text{фам}} = 1,0 \cdot 10^{-4}$ М; $C_{\text{КПМС}} = 2 \cdot 10^{-4}$ М

Fig. 2. Polarograms in famotidine solutions before (3) and after (1) oxidation, as well as in famotidine-free KPMS solution (2), against phosphate buffer with рН=8.5; $C_{\text{fam}} = 1,0 \cdot 10^{-4}$ М; $C_{\text{KPMS}} = 2 \cdot 10^{-4}$ М; $V = 0,5$ V/s; $C_{\text{buff}} \sim 0,2$ М

3.1. Вплив рН і природи фонового електроліту

Потенціал і струм у піку відновлення деривату фамотидину залежать від рН окиснення, продукт окиснення фамотидину відновлюється на р.к.е. в широких межах. Як бачимо з рис. 3, максимального значення граничного струму відновлення досягнуто за рН 7–8, однак зі збільшенням рН розчину процес відновлення утруднюється – потенціал піка зміщується у бік від'ємних потенціалів.

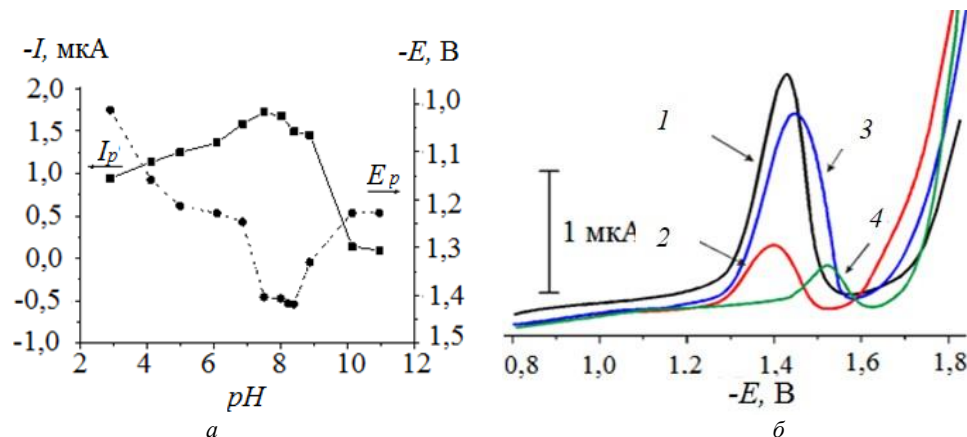


Рис. 3. Залежність струму і потенціалу відновлення деривату фамотидину від $\text{pH}_{\text{окис}}$ на фоні фосфатного буфера (а) та катодні полярограми (б) на фоні фосфатного (1), аміачного (2), БР (3), боратного (4) буферних сумішей. $C_{\text{фам}} = 1,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $C_{\text{КПМС}} = 2 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $V = 0,5 \text{ V/c}$; $C_{\text{буф}} \sim 0,2 \text{ M}$

Fig. 3. Dependence of current and potential of famotidine derivative recovery on phosphate buffer background (a) and cathode polarograms (b) on the background of phosphate (1), ammonia (2), BR (3), boron (4) buffer mixtures. $C_{\text{fam}} = 1.0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $C_{\text{KPMs}} = 2 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $V = 0.5 \text{ V/s}$; $C_{\text{buff}} \sim 0.2 \text{ M}$

Як середовище для окиснення досліджували боратний, аміачний, фосфатний і БР буферні розчини. На рис. 3, б зображено катодні полярограми на фоні різних буферних сумішей за $\text{pH} = 8,5$. Під час використання фосфатного і БР буферів одержано вищі струми відновлення порівняно з іншими середовищами. Оскільки на фоні аміачного і боратного буферів струми відновлення менші, у подальшій роботі ми їх не використовували.

Зі збільшенням швидкості розгортки потенціалу висота піків збільшується, а потенціал зсувається в негативний бік, що характерно для необоротних процесів. Логарифм струму лінійно залежить від логарифму швидкості сканування від 0,1 до 2 В/с. Тангенс кута нахилу цієї залежності (критерій Семерано) за $\text{pH} = 8,5$ і $C_{\text{КПМС}} = 2,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ становить 0,75 у разі $C_{\text{фам}} = 1,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ і 0,64 для $C_{\text{фам}} = 4,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, що свідчить про вклад адсорбції в електрохімічний процес.

За значеннями потенціалів піка E_p та півпіка $E_{p/2}$ (у мВ) можна обчислити кількість електронів n , які беруть участь в електрохімічній реакції відповідно до рівняння

$$\alpha n = \frac{-47.7}{(E_p - E_{p/2})}$$

де α – коефіцієнт перенесення заряду.

У табл. 2 наведено результати обчислень кількості електронів n за різних умов, які свідчать про участь одного електрона в полярографічному відновленні продукту окиснення фамотидину.

Таблиця 2

Результати обчислення кількості електронів (n), які беруть участь в електрохімічній реакції відновлення продукту окиснення фамотидину за різних значень рН ($C_{\text{фам}} = 1,0 \cdot 10^{-4}$ М) та за різних концентрацій фамотидину $C_{\text{КПМС}} = 2 \cdot 10^{-4}$ М; $V = 0,5$ В/с; $C_{\text{буф}} \sim 0,2$ М

Table 2

The results of electron number calculations (n) participating in electrochemical reduction reaction of LA derivative at different pH ($C_{\text{fam}} = 1.0 \cdot 10^{-4}$ M) and different concentration of famotidine.

$C_{\text{KPMs}} = 2 \cdot 10^{-4}$ M; $V = 0.5$ V/s; $C_{\text{buff}} \sim 0.2$ M

$C_{\text{фам}}, \text{M}$	n	pH	n
$1,0 \cdot 10^{-4}$	1,11	4	1,02
$5,0 \cdot 10^{-4}$	1,03	7	1,09
$4,0 \cdot 10^{-5}$	1,16	8	1,12
$6,0 \cdot 10^{-5}$	1,05	9	1,08

3.2. Вплив тривалості окиснення і співвідношення концентрації реагентів

Важливим чинником, який впливає на кількісний вихід продукту окиснення, є тривалість окиснення. Максимального значення струму відновлення деривату фамотидину досягнуто за тривалості окиснення 10–15 хв (рис. 4, а). З подальшим збільшенням тривалості окиснення струм у піку відновлення зменшується, що може свідчити про подальше окиснення фамотидину до іншого продукту, який далі не відновлюється на р.к.е. за обраних умов.

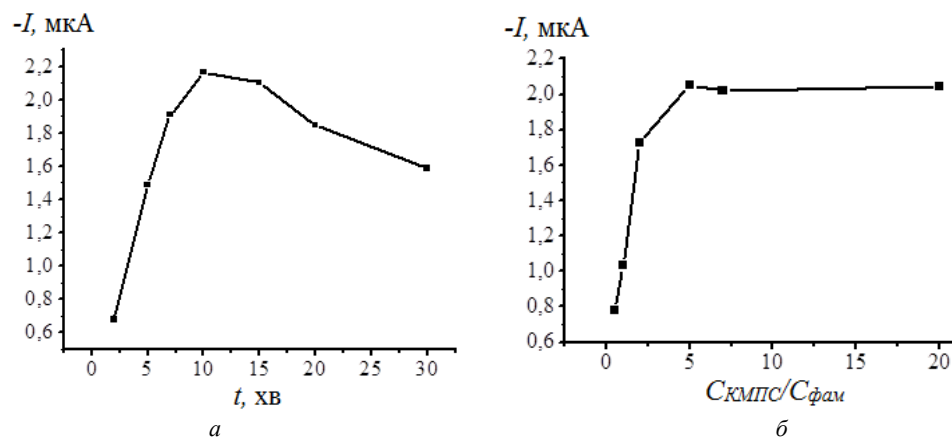


Рис. 4. Вплив тривалості окиснення (а) та молярного співвідношення реагентів реакції (б) на струм відновлення деривату фамотидину.

$C_{\text{фам}} = 1,0 \cdot 10^{-4}$ М; $C_{\text{КПМС}} = 2 \cdot 10^{-4}$ М; $\text{pH}_{\text{окисн}} = 8,5$

Fig. 4. Effect of oxidation time (a), and reagents concentration (b) on the entrance of famotidine derivative. $C_{\text{fam}} = 1.0 \cdot 10^{-4}$ M; $C_{\text{KPMs}} = 2 \cdot 10^{-4}$ M; $V = 0.5$ V/s; $C_{\text{buff}} \sim 0.2$ M

Для максимального виходу продукту окиснення треба забезпечити щонайменше 5-кратний надлишок КПМС (рис. 4, б), у межах від 5- до 20-кратного надлишку КПМС полярографічні характеристики відновлення деривату фамотидину не змінюються.

3.3. Вплив температури на вихід продукту окиснення фамотидину

Вплив температури на вихід продукту окиснення фамотидину досліджували двома способами.

Перший спосіб: в одну склянку вводили фосфатний буфер й аліквоту фамотидину, в іншу – аліквоту КПМС. Далі обидві склянки одночасно занурювали у водяну баню до визначення відповідної температури у склянках, яку додатково контролювали термометром. Після визначення відповідної температури розчини змішували і витримували ще 10 хв. Далі охолоджували до кімнатної температури.

Другий спосіб: змішували усі реагенти (фосфатний буфер з рН 8,5, фамотидин і КПМС) у потрібному співвідношенні у склянці, склянку занурювали у водяну баню до визначення відповідної температури, яку додатково контролювали термометром. Після визначення відповідної температури розчин витримували у водяній бані протягом 10 хв. Після цього розчин охолоджували до кімнатної температури.

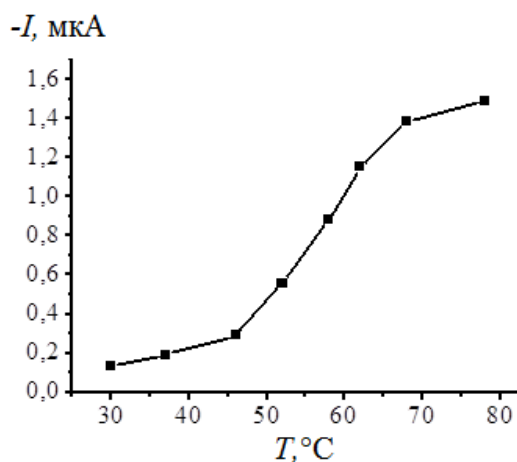


Рис. 5. Залежність впливу температури на вихід деривату фамотидину.

$C_{\text{КПМС}} = 2 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $C_{\text{фам}} = 1,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $C_{\text{буф}} \sim 0,2 \text{ M}$; $\text{pH} = 8,5$

Fig. 5. Dependence of the effect of temperature on the output of famotidine derivative.

$C_{\text{фам}} = 1,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $C_{\text{КПМС}} = 2 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $V = 0,5 \text{ V/s}$; $C_{\text{буф}} \sim 0,2 \text{ M}$

Отримані залежності аналітичного сигналу від температури двома способами мали ідентичний вигляд, який свідчить, що температура значно впливає на вихід продукту. Досліджували вплив температури в діапазоні 30–80 °C, з'ясували, що оптимальним значенням є 70–80 °C, оскільки в цьому інтервалі значення струму максимальне.

3.4. Методика одержання градувальних розчинів

У сім мірних колб на 25,0 мл послідовно вводили аліквоти РСЗ фамотидину, для одержання розчинів заданої концентрації від $2,0 \cdot 10^{-5}$ до $2,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л у кожному колбу додавали по 2 мл 1,25 М фосфатного буферного розчину з рН 8,5 і 0,5 мл 10^{-2} моль/л КПМС, перемішували. Кожен розчин витримували 10 хв на водяній бані за температури 80 °C, розчин охолоджували до кімнатної температури, доводили об'єм дистильованою водою до позначки, переносили розчин до електролітичної комірки та одержували полярограми в інтервалі потенціалів від $-0,8$ до $-1,8 \text{ В}$.

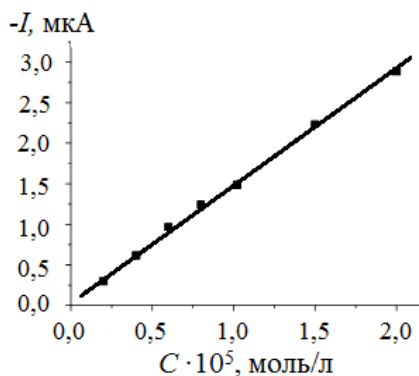


Рис. 6. Градувальний графік полярографічного визначення фамотидину
Fig. 6. Calibration graph of the polarographic determination of famotidine

Для побудови градувального графіка готували розчини із заданими концентраціями й одержували полярограми, як це описано вище (рис. 6). За даними максимальних значень висот піків будували залежність між значенням струму I , у мкА, та концентрацією фамотидину C , моль/л. У зазначених умовах лінійна залежність струму відновлення від концентрації фамотидину простежується в інтервалі від $2,0 \cdot 10^{-5}$ до $2,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Рівняння прямої для цієї залежності $I = (5,8 \pm 0,3) \cdot 10^{-2} + (1,43 \pm 0,03) \cdot 10^4 \cdot C_{\text{фам}}$ з коефіцієнтом кореляції $R = 0,9990$, що дає змогу використовувати її для кількісного визначення фамотидину.

Використовуючи параметри лінійності S_a і b , можна оцінити межу виявлення ($C_{\text{мін}}$, МВ, LOD) і межу кількісного визначення (C_n , МВК, LOQ) за рівняннями:

$$C_{\text{мін}} = 3,3 \cdot \frac{S_a}{b} \quad \text{і} \quad C_n = 10 \cdot \frac{S_a}{b},$$

які, відповідно, становлять $6,5 \cdot 10^{-6}$ і $2,2 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

3.5. Методика аналізу таблеток “Фамотидин”

Для перевірки розробленої методики використали таблетки “Фамотидин” (див. п. 2.1). Розчин досліджуваного зразка (РДЗ) готували так: п’ять таблеток подрібнювали та відбирали пробу в межах 0,2 г (зважували на аналітичній вазі), розчиняли у 20 мл води, фільтрували одержаний розчин через папір з маркуванням “синя стрічка” і переносили у мірну колбу ємністю 50 мл. Аліквоту 1,00 мл одержаного розчину вводили у мірну колбу на 25,0 мл, додавали 2 мл 1,25 М фосфатного буферного розчину з рН 8,5, тоді 0,5 мл КПМС з концентрацією $1 \cdot 10^{-2}$ М перемішували, витримували на водяній бані за температури 80 °С протягом 10 хв, охолоджували до кімнатної температури, доводили об’єм дистильованою водою до позначки. Переносили розчин до комірки, видаляли розчинений кисень упродовж 10 хв та записували полярограми в інтервалі потенціалів від $-0,8$ до $-1,8$ В.

Аналогічно виконували дослід з добавкою РСЗ фамотидину: у мірну колбу на 25,0 мл вводили аліквоту 1,00 мл розчину препарату “Фамотидин”, добавку від 0,10 мл до 0,60 мл розчину РСЗ, додавали 2 мл 1,25 М фосфатного буферного розчину з рН 8,5, 0,5 мл КПМС за перемішування, витримували на водяній бані за температури 80 °С протягом 10 хв, доводили об’єм дистильованою водою до позначки. Переносили розчин до комірки, видаляли розчинений кисень та записували полярограми.

Уміст фамотидину в “Фамотидині” визначали методом добавок (рис. 7). Одержані результати аналізу порівнювали з результатами випробувальної лабораторії Державної адміністрації України з лікарських засобів, яка надала сертифікат якості. У сертифікаті зазначено вміст фамотидину 20,2 мг в одній таблетці. Ми одержали $20,0 \pm 0,5$ мг/табл, а також порівняли наші результати з результатом випробувальної лабораторії за допомогою критерію Стьюдента, значення сертифіката якості використали як дійсне значення вмісту фамотидину. Різниця між дійсним та одержаним під час аналізу вмістом фамотидину незначуща. Отже, результати аналізу таблеток “Фамотидин” свідчать про можливість визначення фамотидину в лікарському засобі опрацьованою методикою з використанням реагенту Оксону.

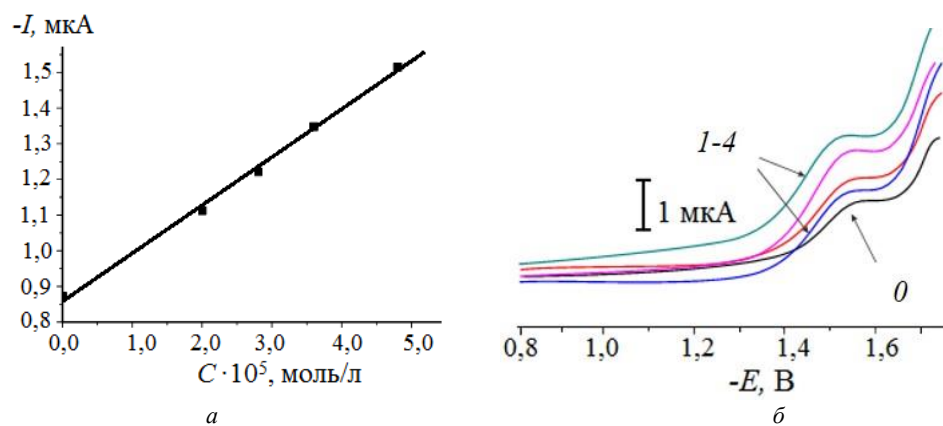


Рис. 7. Градувальний графік (а) і полярограми (б), одержані під час полярографічного аналізу таблеток “Фамотидин”: 0 – проба “Фамотидин” без стандартної добавки фамотидину; 1–4 – проба “Фамотидин” з добавками РСЗ фамотидину

Fig. 7. Grading graph (a) and polarogramms (b) obtained during the polarographic analysis of Famotidine tablets: 0 – Famotidine sample without standard famotidine supplementation; 1–4 – Famotidine supplemented with famotidine supplementation

4. Висновки

Ми запропонували нову полярографічну методику визначення фамотидину, яка ґрунтується на відновленні продукту окиснення фамотидину, одержаного за допомогою комерційного калій пероксимоносульфату – реагенту Оксону. Оптимальні умови окиснення: рН 8,5; не менше, ніж двократний надлишок КПМС; тривалість окиснення не менше 10 хв за температури 80 °С. Залежність висот піків в інтервалі концентрацій $2 \cdot 10^{-5}$ – $2 \cdot 10^{-4}$ моль/л має лінійний характер ($r=0,9990$), що дає змогу використовувати її для кількісного визначення фамотидину. Нова полярографічна методика за чутливістю та селективністю переважає існуючі спектрофотометричні та титриметричні методики визначення фамотидину, а також є експреснішою й економічно вигіднішою, ніж хроматографічні методики.

1. *Onishchenko G. G.* Spectrophotometric measurement of the mass concentration of famotidine in the air of the working area // Methodical instructions. 2003. P. 3 (in Ukrainian).
2. *Turkevich M., Vladimirskaya O., Lesik R.* Pharmaceutical chemistry // Vinnitsa: New book, 2003. P. 97 (in Ukrainian).
3. State Pharmacopoeia of Ukraine in: in 3 vols. Vol. 2 // State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Medicinal Products Quality”; Type 2. Kharkiv: Riger, 2014. P. 724 (in Ukrainian).
4. *Zagorka K., Jovanovi T.* Spectrophotometric investigation of famotidine-Pd(II) complex and its analytical application in drug analysis // J. Serb. Chem. Soc. 69. 2004. P. 485–491.
5. *Ayad M. M., Abdala S.* Potentionmetric determination of famotidine in pharmaceutical formulations // J. Pharm. and Biomed. 2002. Vol. 29, No. 1. P. 247–254.
6. *Panchenko V. V., Tkach V. I.* Amperometric determination of famotidine with 12-molybdophosphate heteropolyacid // Issues of chemistry and chemical technology. 2012. P. 136–139 (in Ukrainian).
7. *David I. G., Popa D. E., Calin A. A.* Voltammetric determination of famotidine on a disposable pencil graphite electrode // Turk. J. Chem. 2016. Vol. 40, No. 1. P. 125–135.
8. *Delia A. N., Tit M., Copolovici L., Mtlinte C. E., Sim I.* Bungau G. HPLC-UV method for determination of famotidine pharmaceutical products // Rev. Chim. 2018. Vol. 69, No. 2. P. 297–299.
9. *Zarghi A., Shafaati A., Foroutan S. M., Khoddam A.* Development of rapid HPLC method for determination of famotidine in human plasma using a monolithic column // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2005. Vol. 39, No. 3–4. P. 677–680. DOI: 10.1016/j.jpba.2005.03.029
10. *Skrzypek S., Ciesielski W.* Square adsorptive stripping voltammetric determination of famotidine in urine // Talanta. 2005. Vol. 66. P. 1146–1151.
11. *Dubenska L. O., Blazhejevskiy M. Ye., Plotycya S. I., Pylypets M. Ya., Sarahman O. M.* Voltammetric Methods for the Determination of Pharmaceuticals // Methods and objects of chemical analysis. 2017. Vol. 12, No. 2. P. 61–75. DOI: <https://doi.org/10.17721/moca.2017.61-75>
12. *Flanagan R., Perrett D., Whelpton R.* Electrochemical detection in HPLC analysis of drugs and poisons // The Royal Society of Chemistry. 2005. P. 239.
13. *Blazhejevskiy M.* Application of derivatization by means of peroxy acid oxidation and perhydrolysis reactions in pharmaceutical analysis // Monograph, Ivan Franko National University of Lviv. Lviv, 2017.
14. *Blazhejevskiy M. Ye., Serdiukova Y. Y., Karpova S. P., Dubenska L. O.* Kinetic investigation of Famotidine S-oxidation reaction using potassium caroate. Development and validation of the titrimetric method for the quantitative determination of Famotidine in pure substance and medical preparation // Ars Pharm. 2018. Vol. 59, No. 2. P. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.30827/ars.v59i2.7514>
15. *Plotycya S., Dubenska L., Blazhejevskiy M., Pysarevska S., Sarahman O.* Determination of local anesthetics of amide group in pharmaceutical preparations by cyclic voltammetry // Electroanalysis. 2016. Vol. 28, No. 10. P. 2575–2581. DOI: <https://doi.org/10.1002/elan.201600134>

16. *Blazheevskiy M. Ye., Anatskaya Ya. Yu., Kisil Ye. P.* Voltamperometric determination of atropine in the form of N-oxide, obtained by potassium hydrogenperoxomonosulphate // *Ukrainian Medical Almanac*. 2012. Vol. 15, No. 1. P. 26–28 (in Ukrainian).
17. *Steele W. V., Appelman E. H.* The standard enthalpy of formation of peroxymonosulfate (HSO_5^-) and the standard electrode potential of the peroxymonosulfate-bisulfate couple // *J. Chem. Thermodynam.* 1982. Vol. 14. P. 337–344.
18. *Balej J.* Recent thermodynamic data for some reactions of peroxomonosulphate ion // *J. Electroanal. Chem.* 1986. Vol. 214. P. 481–483.
19. *Patsai I. O.* MTEch Laboratory News. [Electronic resource]. Access mode: <http://chem.lnu.edu.ua/mtech.htm> (in Ukrainian).

METHOD FOR POLYAROGRAPHIC DETERMINATION OF FAMOTIDINE WITH THE USE OF OXON REAGENT

O. Boiko¹, L. Dubenska^{1*}, M. Novozhylova¹, M. Blazheevskiy²

¹ *Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine;*

² *National Pharmaceutical University,
Blucher Str., 4, 61168 Kharkiv, Ukraine
e-mail: dubensky@gmail.com*

A new polarographic technique for the determination of famotidine is proposed, which is based on the polarographic reduction of its derivative obtained with potassium peroxymonosulfate. The proposed method for sensitivity and selectivity outweighs the existing voltammetric methods for the determination of famotidine, and is more expressive and economically more advantageous than chromatographic techniques.

Using fast-scanning polarography, we found that the famotidine derivative is restored within a pH of 3.0 to 11.0. The peak current of recovery of famotidine derivative reaches its maximum value at pH 8.5. The optimal conditions for the process of derivatization of famotidine by means of peroxymonosulfate potassium were investigated, and hence the polarographic determination of it on the year. Optimal oxidation conditions: pH in the range of 8.0–9.0; not less than twice the excess of the KPMS; oxidation time of at least 10 minutes at 80 °C.

Against the background of a phosphate buffer solution of pH 8.5, the famotidine derivative is recovered to form a characteristic peak at –1.4 V. Depending on the rate of polarizing voltage, the absorption nature of the current is indicated. The concentration dependence of the peak heights in the range of $2 \cdot 10^{-5}$ – $2 \cdot 10^{-4}$ mol/L is linear ($r = 0.9990$), which allows it to be quantified for famotidine.

On the basis of the obtained results, a method of quantitative polarographic determination of famotidine in Famotidine tablets (Arterium Corporation, Ukraine) was developed. The proposed methodology can be used to develop analytical regulatory documentation for a medicinal product. The electrochemical process of derivative reduction is one-electron.

Keywords: famotidine, derivative, Oxon, polarographic.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2019
Прийнята до друку 14.01.2020