

УДК 543.422.3:[547.541.521+547.565]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУЛЬФАНИАМИДОВ В КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 4-(2-ПИРИДИЛАЗО)РЕЗОРЦИНА

© М. Я. Бойко^{1,2}, Т. Я. Врублевская¹, О. Я. Коркуна¹, Г. Е. Тесляр², Д. В. Янович²

Статья поступила 4 октября 2011 г.

Описана новая спектрофотометрическая методика определения содержания сульфаниламидов в комбинированных лекарственных препаратах. Методика основана на получении окрашенного продукта взаимодействия диазосоли сульфаниламидов с гетероциклическим азореагентом 4-(2-пиридилазо)резорцином. Исследовано влияние на определение сульфаниламидов других возможных действующих и вспомогательных веществ. Определено содержание сульфаниламидов в комбинированных лекарственных средствах различных лекарственных форм (таблетках, порошках, суспензиях, растворах). Полученные результаты хорошо согласуются с результатами определения сульфаниламидов при помощи нитритометрического титрования.

Ключевые слова: сульфаниамиды; 4-(2-пиридилазо) резорцин; диазотирование; азосочетание; спектрофотометрия; комбинированные лекарственные средства.

В химиотерапевтической практике сульфаниамиды (СА) используются достаточно давно. Это обусловило появление большого количества микробных штаммов, стойких к действию СА. Для повышения эффективности препаратов фармакологи начали сочетать несколько действующих веществ в одной лекарственной форме. Разработано множество препаратов, которые, кроме разных СА, содержат также другой бактериостатик — триметоприм. Эффективность такой комбинации связана с синергическим влиянием обоих действующих веществ, их сочетание оказывает бактерицидное действие уже при таких концентрациях, при которых отдельные компоненты проявляют только бактериостатическое действие. Упомянутые лекарственные средства, а также препараты, содержащие

СА в комбинации с антибиотиками — гентамицином, бензпенициллином, стрептомицином, тетрациклиновыми антибиотиками и др., успешно применяют в ветеринарной практике. Подобные комбинации позволяют весьма существенно расширить спектр действия антибактериальных препаратов [1 – 5].

Использование нескольких разных биологически активных субстанций в составе комплексных сульфаниламидных препаратов требует применения чувствительных и, что очень важно, селективных методов определения содержания этих веществ как в готовых лекарственных формах, так и остаточных количеств в физиологических жидкостях.

Для анализа комбинированных лекарственных препаратов (КЛП) на содержание СА чаще всего используют метод высокоэффективной жидкостной хроматографии [6 – 11], однако он является продолжительным и дорогим. В литературе описаны также методики определения СА в присутствии триметоприма [12 – 22] и окситетрацилина [23] при помощи дифференциальной спектрофотометрии, которая тре-

¹ Львовский национальный университет имени Ивана Франко, химический факультет, кафедра аналитической химии, Львов, Украина.

² Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок, лаборатория инструментальных методов контроля, Львов, Украина; e-mail: boiko_maria@ukr.net

бует использования специального оборудования, сложной математической обработки и учета многих факторов при анализе многокомпонентных образцов. Известны также спектрофотометрические методики определения СА в присутствии триметоприма с использованием реагентов β -нафтола [24], *n*-бензохинона [25], фенотиазина и *N*-бромсукцинимиды [26], красителей ализаринового ряда [27], однако большинство этих методик имеет ряд недостатков, являясь малочувствительными, малоконтрастными, и требует применения дополнительных реагентов.

Содержание СА в КЛП, согласно Британской Фармакопее, определяют методом нитритометрического титрования после предварительного экстрагирования других действующих веществ хлороформом (при наличии в препарате триметоприма) или диэтиловым эфиром (при наличии бензилпенициллина или стрептомицина), что значительно усложняет анализ и снижает его точность [28].

Целью нашей работы было определение содержания СА в КЛП ранее разработанной нами методикой, которая состоит в диазотировании сульфаниламидов и последующем азосочетании их диазосоединений с гетероциклическим азореагентом 4-(2-пиридилазо)резорцином. Образующийся продукт синего цвета характеризуется максимумом поглощения при длине волны $\lambda_{\max} = 585 - 595$ нм и молярным коэффициентом поглощения $\epsilon_{\lambda} \sim 10^4$ л/(моль · см) [29, 30].

Растворы сульфаниламида, сульфаметоксазола, сульфаметазина, сульфадиметоксина, сульфатиазола (табл. 1) готовили растворением точной навески реактивов производства Sigma фармакопейной чистоты (не менее 99 %) в 0,1 М растворе гидроксида натрия. Все растворы хранились при комнатной температуре в защищенном от света месте.

В качестве реагента использовали гетероциклический азореагент 4-(2-пиридилазо)резорцин (см. табл. 1), раствор которого готовили растворением точной навески реактива фирмы Merck (содержание основного вещества не менее 99 %) в дистиллированной воде.

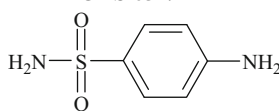
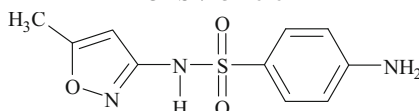
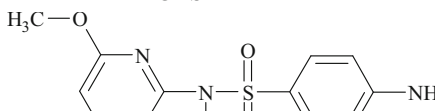
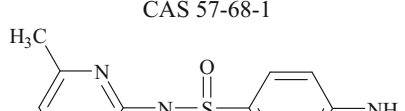
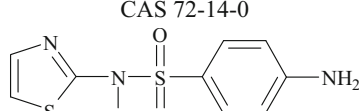
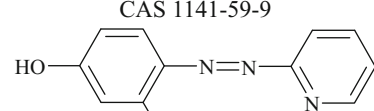
В работе также использовали субстанции действующих веществ производства фирмы Sigma (триметоприм, бензилпенициллин, стрептомицин, преднизолон, энрофлоксацин, бромгексин, тетрациклин, окситетрациклин, ретинола ацетат, тилозин, гентамицин, иодоформ, ксероформ) и вспомогательных веществ производства фирмы Sigma (наполнители — крахмал картофельный и кукурузный, сахароза, целлюлоза, лактоза, глюкоза, желатин, тальк, аэросил, кальций стеарат, магний стеарат, сорбитол, пропиленгликоль, поливиниловый спирт, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, полисорбат, натрий додецилсульфат, глицерин, вазелин, мел, каолин, натрий гидрокарбонат, натрий хлорид, цинк оксид; стабилизаторы — поливинилпирролидон, тиомочевина, ЭДТА, мочевины, карбоксиметилцеллюлоза, салициловая кислота, аскорбиновая кислота, лимонная кислота, натрий сульфит, натрий пиросульфит, натрий тиосульфат, натрий тартрат, натрий цитрат; консерванты — бензиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, фенол, натрий бензоат, борная кислота, сорбиновая кислота) с содержанием основного вещества не менее 99 %.

Раствор нитрита натрия и тетрабората натрия готовили растворением точной навески реактива квалификации чда в дистиллированной воде. Рабочие растворы соляной кислоты готовили разведением концентрированной кислоты квалификации хч, а растворы гидроксида натрия — растворением реактива квалификации хч в дистиллированной воде.

Спектрофотометрические измерения проводили при помощи фотоколориметра КФК-2-УХЛ 4.2 (Украина) и сканирующего спектрофотометра CARY.WIN-UV-VIS-50 (Varian, США) в кюветках $l = 1$ см.

Значение pH измеряли pH-метром PB 11 (Sartorius, Германия) с хлорсеребряным электродом сравнения. Необходимое значение кислотности среды создавали добавлением растворов соляной кислоты и гидроксида натрия.

Таблица 1. Структурные формулы определяемых сульфаниламидов и реагента

<p>Сульфаниламид (СА) CAS 63-74-1</p> 	<p>Сульфаметоксазол (СМО) CAS 723-46-6</p> 	<p>Сульфадиметоксин (СДМ) CAS 122-11-2</p> 
<p>Сульфаметазин (СМТ) CAS 57-68-1</p> 	<p>Сульфатиазол (СТЗ) CAS 72-14-0</p> 	<p>4-(2-пиридилазо)резорцин (ПАР) CAS 1141-59-9</p> 

Методика пробоподготовки лекарственных форм для определения СА

Пробоподготовка таблеток и порошка для определения СА. Навеску порошка или порошка растертых таблеток соответствующей лекарственной формы (таблетки, порошки), содержащую 200 мг СА согласно номинальному содержанию, вносят в мерную колбу номинальным объемом 100,0 мл, добавляют 50 мл 0,1 М гидроксида натрия для получения вытяжки СА, перемешивают в течение 10 мин и доводят содержимое колбы до метки 0,1 М гидроксидом натрия. Полученную смесь тщательно перемешивают и фильтруют сквозь складчатый фильтр средней плотности (белая лента) в коническую колбу (исходный раствор). Рабочий раствор сульфаниламидов готовят разбавлением исходного раствора в 5 раз, для чего 5,0 мл полученного раствора вносят в мерную колбу емкостью 25,0 мл, доводят объем содержимого колбы 0,1 М раствором гидроксида натрия до метки и перемешивают. Полученный рабочий раствор содержит примерно 200 мкг/мл сульфаниламида. Для анализа отбирают аликвоту раствора объемом 1,0 мл. Определение содержания сульфаниламида проводят в соответствии с методикой его определения с ПАР.

Пробоподготовка суспензии для определения СА. Аликвоту суспензии, которая содержит 200 мг СА, вносят в химический стакан, добавляют 50 мл раствора 0,1 М гидроксида натрия, перемешивают и нагревают на водяной бане при 50 °С до полного расплавления вазелинового масла. Полученную смесь фильтруют в мерную колбу номинальным объемом 100,0 мл, удерживая при этом стакан на горячей водяной бане во избежание застывания раствора вазелина. Фильтр промывают горячим раствором 0,1 М гидроксида натрия несколько раз и доводят содержимое колбы тем же растворителем до метки (исходный раствор). Рабочий раствор СА готовят разведением полученного раствора в 5 раз, как и в случае с таблетками и порошками.

Пробоподготовка растворов для определения СА. Аликвоту раствора, которая содержит 200 мг СА, вносят в мерную колбу объемом 100,0 мл, доводят до метки 0,1 М раствором гидроксида натрия и тщательно перемешивают (исходный раствор). Рабочий раствор СА готовят разведением полученного раствора в 5 раз, как и в случае с таблетками.

Методика определения СА с ПАР. В мерную колбу номинальным объемом 25,0 мл вносят 5,0 мл 0,5 М соляной кислоты, аликвоту исследуемого раствора в пределах концентрации СА 1,0 – 20,0 мкг/мл (конечная концентрация), добавляют 1,0 мл $1,25 \cdot 10^{-2}$ М раствора нитрита натрия. После перемешивания смесь выдерживают в течение 10 мин в ледяной бане, добавляют 1,0 мл $1,5 \cdot 10^{-3}$ М раствора ПАР и 2,5 мл 0,1 М раствора тетрабората натрия, нейтрализуют раствором гидроксида натрия до pH 11,0. Интенсивность светопоглощения исследуемого раствора относительно холостого раствора измеряют при $\lambda = 590$ нм, $l = 1$ см. Концентрацию СА определяют способом сравнения или с помощью градуировочного графика.

Оптимальные условия максимального выхода продукта взаимодействия СА с ПАР приведены ниже [29, 30]:

Диазотирование

Концентрация HCl	0,5 – 1,0 моль/л
Концентрация NaNO ₂	$\geq 4,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л (~10-кратный избыток)
Порядок добавления реагентов	[HCl + СА + NaNO ₂]
Время образования	30 мин при 20 °С (10 мин при 0 °С)

Азосочетание

Избыток реагента ПАР	2-кратный
Концентрация Na ₂ B ₄ O ₇	0,1 М моль/л
pH	10 – 11,5
Порядок добавления реагентов	[СА _{дiaz} + ПАР + + Na ₂ B ₄ O ₇ + NaOH]
Стабильность	3 ч
λ_{max}	590 нм

Линейная зависимость аналитического сигнала от концентрации СА в растворе при определении СА с помощью ПАР сохраняется в пределах 1,5 – 2 порядков концентрации в зависимости от сульфаниламида [29, 30]. В табл. 2 приведены метрологические характеристики определения СА с помощью ПАР.

Нами проанализировано шесть комбинированных лекарственных средств разных лекарственных форм — таблетки, порошки, суспензии, растворы, содержащие кроме субстанции СА различные вспомогательные (наполнители, консерванты, стабилизаторы) и действующие вещества. Исследовано влияние типичных вспомогательных и действующих веществ на определение СА при помощи ПАР. Критерием селективности определения избрана неизменность светопоглощения растворов образующихся дисазокрасителей

Таблица 2. Метрологические характеристики спектрофотометрического определения СА с использованием ПАР*

СА	Линейность $c_{\text{СА}}$, мкг/мл	Уравнение графика $c_{\text{СА}}$, мкг/мл	$c_{\text{мин}}$, мкг/мл	$c_{\text{Н}}$, мкг/мл	Коэффициент корреляции R
СА	0,5 – 16,0	$y = 0,016 + 0,062c$	0,17	0,52	0,9996
СМО	0,5 – 13,0	$y = 0,016 + 0,075c$	0,16	0,49	0,9998
СМТ	0,5 – 14,0	$y = 0,008 + 0,072c$	0,15	0,45	0,9998
СДМ	0,5 – 15,0	$y = 0,007 + 0,065c$	0,17	0,50	0,9993
СТЗ	0,5 – 12,0	$y = 0,019 + 0,085c$	0,14	0,43	0,9997

* $c(\text{HCl}) = 0,5$ М; $c(\text{NaNO}_2) = 4,0 \cdot 10^{-4}$ М; $c(\text{ПАР}) = 6,0 \cdot 10^{-5}$ М; $c(\text{СА}) = 8$ мкг/мл; pH 11,0; $l = 1$ см, $P = 0,95$, $n = 5$.

СА — ПАР в пределах 5 %. Результаты исследований приведены в табл. 3 – 5.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что вспомогательные вещества не влияют на определение СА в количествах, содержащихся в медицинских и ветеринарных препаратах. Таким образом, можно утверждать, что вспомогательные вещества не мешают определению СА с помощью разработанной методики с использованием ПАР.

Аналогичные исследования проведены нами с целью определения влияния разных классов биологически активных веществ, используемых в КЛП как дей-

ствующие. Результаты исследований приведены в табл. 6.

Установлено, что взаимодействию СА с ПАР мешают только антибиотики тетрациклинового ряда — собственно тетрациклин и окситетрациклин, которые используются в комбинированных ветеринарных препаратах. Такое влияние связано с особенностями структуры этих антибиотиков. Все другие проверенные действующие вещества в тех количествах, в которых они содержатся в КЛП, не мешают спектрофотометрическому определению СА.

Полученные результаты позволили нам применить разработанную методику для определения суль-

Таблица 3. Результаты определения СА при наличии в исследуемой пробе разных количеств наполнителей*

Наполнитель (Н)	$m(\text{CA}):m(\text{H})^{**}$	$m(\text{CA}):m(\text{H})^{***}$	Найденное содержание СА, % ^{***} , $\bar{x} \pm St_{\alpha}/\sqrt{n}$
Крахмал картофельный	1:0,1	1:25	102,3 ± 1,4
Крахмал кукурузный	1:0,1	1:10	95,7 ± 1,5
Сахароза	1:4	1:100	103,1 ± 1,7
Целлюлоза	1:0,1	1:25	101,1 ± 1,9
Лактоза	1:1	1:125	97,5 ± 1,5
Глюкоза	1:1	1:125	97,8 ± 1,7
Желатин	1:0,1	1:10	100,5 ± 1,6
Тальк	1:0,03	1:25	98,1 ± 2,0
Аэросил	1:0,1	1:2	100,3 ± 1,8
Кальций стеарат	1:0,01	1:1	95,6 ± 2,1
Магний стеарат	1:0,01	1:10	96,8 ± 1,5
Сорбитол	1:0,1	1:50	95,1 ± 1,6
Пропиленгликоль	1:0,025	1:2	96,1 ± 1,6
Поливиниловый спирт	1:0,02	1:2	97,3 ± 1,8
Этиленгликоль	1:0,05	1:25	96,1 ± 1,9
Пропиленгликоль	1:0,05	1:2	96,1 ± 2,0
Полиэтиленгликоль	1:0,02	1:10	102,3 ± 1,5
Полисорбат (твин-80)	1:0,01	1:1	95,4 ± 1,9
Натрий додецилсульфат	1:0,1	1:10	100,0 ± 1,7
Глицерин	1:0,1	1:2	97,7 ± 1,6
Вазелин	1:9	1:25	98,4 ± 1,8
Мел	1:1,5	1:10	97,3 ± 1,7
Каолин	1:1	1:5	95,4 ± 2,2
Натрий гидрокарбонат	1:1	1:5	100,5 ± 1,5
Натрий хлорид	1:1	1:50	96,9 ± 1,5
Цинк оксид	1:0,5	1:5	96,0 ± 1,5

* $c(\text{HCl}) = 0,5 \text{ M}$; $c(\text{NaNO}_2) = 4,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $c(\text{ПАР}) = 6,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; $c(\text{СА}) = 8 \text{ мкг/мл}$; $\text{pH } 11,0$; $l = 1 \text{ см}$, $n = 5$, $P = 0,95$.

** Массовые соотношения СА и вспомогательных веществ в лекарствах.

*** Максимальные массовые соотношения СА и исследуемых вспомогательных веществ.

Таблица 4. Результаты определения СА при наличии в исследуемой пробе разных количеств консервантов*

Консервант (К)	$m(\text{CA}):m(\text{K})^{**}$	$m(\text{CA}):m(\text{K})^{***}$	Найденное содержание СА ^{***} , %, $\bar{x} \pm St_{\alpha}/\sqrt{n}$
Бензиловый спирт	1:0,01	1:10	95,2 ± 2,0
Метилпарабен	1:0,005	1:25	96,1 ± 1,6
Пропилпарабен	1:0,001	1:25	95,6 ± 1,5
Натрий бензоат	1:0,01	1:5	103,3 ± 1,7
Борная кислота	1:1	1:10	96,6 ± 1,8
Сорбиновая кислота	1:0,01	1:10	99,3 ± 1,5

* $c(\text{HCl}) = 0,5 \text{ M}$; $c(\text{NaNO}_2) = 4,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $c(\text{ПАР}) = 6,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; $c(\text{СА}) = 8 \text{ мкг/мл}$; $\text{pH } 11,0$; $l = 1 \text{ см}$, $n = 5$, $P = 0,95$.

** Массовые соотношения СА и вспомогательных веществ в лекарствах.

*** Максимальные массовые соотношения СА и исследуемых вспомогательных веществ.

фаниламидов в препаратах, не содержащих компонентов, мешающих определению СА с ПАР. Параллельно нами определено содержание СА при помощи фармакопейной методики — нитритометрическим титрованием. Результаты определения СА в КЛП приведены в табл. 7.

Как видно из табл. 7, результаты определения СА с помощью ПАР согласуются с данными, полученными арбитражным методом. Разработанная методика характеризуется низким относительным стандартным отклонением ($s_r = 0,016 - 0,030$), высокой селективностью относительно вспомогательных и действующих веществ, простотой и экспрессностью, так как не требует проведения предварительного удаления дополнительных компонентов в отличие от нитритометрического титрования и других методик, описанных в литературе.

Таким образом:

1. Разработана методика определения СА с азореагентом 4-(2-пиридилазо)резорцином в комбинированных лекарственных средствах таблетированных, порошковых, суспендированных и жидких лекарственных форм.

2. Исследовано влияние вспомогательных (наполнителей, консервантов, стабилизаторов) и действующих веществ на определение СА с помощью ПАР. Установлено, что определению мешают только антибиотики тетрациклинового ряда и фенол.

3. Проанализировано шесть КЛП на предмет содержания СА при помощи разработанной методики. Полученные результаты согласуются с результатами, полученными фармакопейным методом. Погрешности полученных результатов не превышают погрешности фотометрического определения (s_r в пределах 0,018 – 0,030).

Таблица 5. Результаты определения СА при наличии в исследуемой пробе разных количеств стабилизаторов*

Стабилизаторы (С)	$m(\text{CA}):m(\text{C})^{**}$	$m(\text{CA}):m(\text{C})^{***}$	Найденное содержание СА ^{***} , %, $\bar{x} \pm St_{\alpha}/\sqrt{n}$
Натрий пиросульфит	1:0,01	1:10	103,1 ± 1,61
Натрий сульфит	1:0,05	1:5	99,5 ± 1,7
Натрий тиосульфат	1:0,01	1:0,1	95,9 ± 1,8
Натрий тартрат	1:0,1	1:25	96,7 ± 2,0
Натрий цитрат	1:0,1	1:50	96,0 ± 1,9
ЭДТА	1:0,1	1:10	103,7 ± 2,1
Мочевина	1:0,1	1:2	98,1 ± 1,6
Тиомочевина	1:0,01	1:0,1	96,3 ± 2,0
Поливинилпирролидон	1:0,1	1:10	95,6 ± 1,9
Карбоксиметилцеллюлоза	1:0,01	1:2	101,5 ± 1,8
Салициловая кислота	1:0,02	1:25	96,1 ± 2,0
Аскорбиновая кислота	1:0,1	1:2	95,4 ± 2,1
Лимонная кислота	1:0,1	1:50	99,5 ± 1,4

* $c(\text{HCl}) = 0,5 \text{ M}$; $c(\text{NaNO}_2) = 4,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $c(\text{ПАР}) = 6,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; $c(\text{СА}) = 8 \text{ мкг/мл}$; pH 11,0; $l = 1 \text{ см}$, $n = 5$, $P = 0,95$.

** Массовые соотношения СА и вспомогательных веществ в лекарствах.

*** Максимальные массовые соотношения СА и исследуемых вспомогательных веществ.

Таблица 6. Результаты определения СА при наличии в исследуемой пробе разных количеств действующих веществ*

Действующее вещество (ДР)	$m(\text{CA}):m(\text{ДР})^{**}$	$m(\text{CA}):m(\text{ДР})^{***}$	Найденное содержание СА, %, $\bar{x} \pm St_{\alpha}/\sqrt{n}$
Триметоприм	1:0,2	1:10	95,7 ± 1,6
Гентамицин	1:0,4	1:5	98,3 ± 1,7
Энрофлоксацин	1:0,25	1:25	96,0 ± 1,3
Бензилпенициллин	1:0,17	1:10	96,1 ± 1,8
Стрептомицин	1:0,37	1:2	97,2 ± 1,9
Тетрациклин	1:0,55	—	—
Окситетрациклин	1:0,27	—	—
Преднизолон	1:0,01	1:1	99,2 ± 1,4
Тилозин	1:0,25	1:5	96,7 ± 2,0
Ретинол ацетат	1:0,06	1:0,1	95,7 ± 1,8
Бромгексин	1:0,007	1:1	98,4 ± 1,6
Ксероформ	1:1	1:1	95,3 ± 1,5
Иодоформ	1:2	1:25	101,1 ± 1,7

* $c(\text{HCl}) = 0,5 \text{ M}$; $c(\text{NaNO}_2) = 4,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $c(\text{ПАР}) = 6,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; $c(\text{СА}) = 8 \text{ мкг/мл}$; pH 11,0; $l = 1 \text{ см}$, $n = 5$, $P = 0,95$.

** Массовые соотношения СА и действующих веществ в лекарствах.

*** Максимальные массовые соотношения СА и исследуемых действующих веществ.

Таблица 7. Результаты количественного определения сульфаниламидов в разных лекарственных формах*

Определяемый сульфаниламид (регламентированное содержание в препарате)	Установленное содержание			
	Нитритометрически согласно Британской Фармакопее [28]		Спектрофотометрически с ПАР	
	$\bar{x} \pm St_{\alpha}/\sqrt{n}$	s_r	$\bar{x} \pm St_{\alpha}/\sqrt{n}$	s_r
«Суметролим» таблетки, EGIS, Венгрия, (триметоприм (80 мг/табл.), вспомогательные вещества — желатин, глицерин, крахмал, магний стеарат, тальк)				
Сульфаметоксазол (400 ± 40,0 мг/табл.)	392 ± 11	0,022	395 ± 11	0,023
T.S.-Sol раствор, Dorfarma, Нидерланды, (триметоприм (20 мг/мл), вспомогательные вещества — метилпарагидроксибензоат, N-метилпирролидон, пропиленгликоль, NaOH)				
Сульфаметоксазол (80 ± 4,0 мг/мл)	78 ± 2	0,023	77 ± 2	0,022
Тримеразин-Л порошок, ООО «Укрзоветпромстач», г. Киев (триметоприм (20 мг/г), вспомогательные вещества — сахароза, глюкоза, крахмал, каолин, лимонная кислота, тальк, кальций стеарат)				
Сульфаметазин (100 ± 10,0 мг/мл)	100 ± 3	0,023	100 ± 2	0,018
«Гентазимвет» порошок, ООО «Ветсинтез», г. Харьков (триметоприм (20 мг/г), гентамицин (40 мг/г), вспомогательные вещества — крахмал, тальк, кальций стеарат)				
Сульфаметазин (100,0 ± 10,0 мг/г)	103 ± 2	0,016	99 ± 3	0,022
Септовет таблетки, ООО «Укрзоветпромстач», г. Киев (тилозин (25 мг/табл.), триметоприм (30 мг/табл.), ретинол ацетат (6 мг/табл.), вспомогательные вещества — лактоза, крахмал, NaHCO₃, NaCl, карбоксиметилцеллюлоза, поливиниловый спирт, магний стеарат, винная кислота)				
Сульфаметазин (180,0 ± 18,0 мг/табл.)	177 ± 7	0,030	178 ± 6	0,024
«Мастисан-А-Форте» суспензия, Харьковская государственная биофабрика (стрептомицин (60 мг/мл), бензилпенициллин (130 мг/мл), преднизолон (3,4 мг/мл), вспомогательные вещества — кальций стеарат, вазелиновое масло)				
Сульфаметазин (350,0 ± 35,0 мг/мл)	354 ± 11	0,024	351 ± 8	0,017

* $c(\text{HCl}) = 0,5 \text{ M}$; $c(\text{NaNO}_2) = 4,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $c(\text{ПАР}) = 6,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; $c(\text{CA}) = 8 \text{ мкг/мл}$; pH 11,0; $l = 1 \text{ см}$, $n = 5$, $P = 0,95$.

4. Разработанная методика определения СА с помощью ПАР может успешно использоваться для их определения в комбинированных лекарственных препаратах.

ЛИТЕРАТУРА

- Зупанец И. А., Налетов С. В., Викторов А. П. Клиническая фармакология: Учеб. для студ. высш. завед.: В 2 т. — Харьков: Изд-во НФаУ «Золотые страницы», 2005. — 400 с.
- Арзамасцев А. П. Фармацевтическая химия: Учеб. пособие. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 640 с.
- Аляутдин Р. Н. Фармакология. 2-е изд., испр. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 592 с.
- Харкевич Д. А. Фармакология: Учебник. 9-е изд., перераб., доп. и испр. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2006. — 736 с.
- Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. — М.: Боргес, 2002. — 350 с.
- Menglers M. J., Oorsprong M. B., Kuiper H. A., et al. / J. Pharm. Biomed. Anal. 1989. Vol. 7. N 12. P. 1765.
- United States Pharmacopoeia. USP Convention Inc. Rockville, MD XXVI, 2006.
- Croubels S., Wassink P., De Backer P., et al. / Anal. Chim. Acta. 2002. Vol. 473. N 1 – 2. P. 183.
- Gochin R., Kanfer I., Haigh J. M. / J. Chromatogr. B: Biomed. Sci. Appl. 1981. Vol. 223. N 1. P. 139.
- Lakkanatinaporn P., Matayatsuk C. / J. Sci. Technol. 2004. Vol. 26. N 6. P. 849.
- Cai-Ming T., Qiu-Xin H., Yi-Yi Y., et al. / Chinese J. Anal. Chem. 2009. Vol. 37. N 8. P. 1119.
- Lopez-Martinez L., Lopez-de-Alba P. L., De-Leon-Rodriguez L. M., et al. / J. Pharm. Biomed. Anal. 2002. Vol. 20. N 30. P. 77.
- Zhou T., Zhong J. Y., Feng J. / Spectrosc. Spectral. Anal. 2004. Vol. 24. N 5. P. 616.
- Toral M. I., Lara N., Tapai A. E., et al. / Bol. Soc. Chilena Quimica. 2002. Vol. 47. P. 241.
- Sun Z. X., Li R. Z., Li Y. M. / Spectrosc. Spectral. Anal. 2001. Vol. 21. P. 713.
- Geng X., Li J. H., Gao L. R., et al. / Chinese J. Anal. Chem. 2001. Vol. 29. P. 1036.
- Granero G., Garnero C., Longhi M. / J. Pharm. Biomed. Anal. 2002. Vol. 29. N 1 – 2. P. 51.
- Ribon M. E., Pagani A. P., Goicoechea H. C., et al. / Chem. Educator. 2000. Vol. 5. N 5. P. 236.
- Ni Y., Qi Z., Kokot S. / Chemometr. Intell. Lab. Syst. 2006. Vol. 82. N 1 – 2. P. 241.
- Hismiogullari S. E., Yarsan E. / Hacettepe Univ. J. Fac. Pharm. 2009. Vol. 29. N 2. P. 95.
- Othman S. / Int. J. Pharmaceutics. 1990. Vol. 63. N 2. P. 173.
- Salinas F., Espinosa Mansilla A. / Anal. Chim. Acta. 1990. Vol. 233. N 2. P. 289.
- Salinas F., Espinosa Mansilla A., Berzas Nevado J. J. / Microchem. J. 1991. Vol. 43. N 3. P. 244.
- Shamsa F., Amani L. / Iranian J. Pharm. Res. 2006. Vol. 5. N 1. P. 31.
- Mohamed A. M. I., Askal F. H., Saleh A. G. / J. Pharm. Biomed. Analysis. 1991. Vol. 9. N 7. P. 531.
- Mohamed F. A., Mohamed A. I., El-Shabouri S. R. / J. Pharm. Biomed. Analysis. 1988. Vol. 6. N 2. P. 175.
- Issa Y. M., Amin A. S. / Anal. Lett. 1994. Vol. 27. N 6. P. 1147.
- The British Pharmacopoeia (BP) / Intern. Ed. — London: H. M. Stationary Office, 2006.
- Бойко М. Я., Стоколос Л. Я. / Материалы Всеукр. конф. студ. и асп. «Химические каразинские чтения — 2010» (ХКЧ'10) (Харьков, 19 – 22 апреля 2010 г.). С. 58.
- Бойко М. Я., Врублевская Т. Я., Коркуна О. Я. / Материалы науч. конф., посвященной 100-й годовщине со дня рождения профессора И. В. Пятницкого (Киев, 10 – 13 октября 2010 г.). С. 50.