

УДК: 543.422.3: 543.554.6: 546.14: 546.15

Ж. О. Кормош – кандидат хімічних наук, професор, завідувач кафедри аналітичної хімії та екотехнологій Волинського національного університету імені Лесі Українки;

Т. І. Савчук – кандидат хімічних наук, доцент кафедри аналітичної хімії та екотехнологій Волинського національного університету імені Лесі Українки;

Я. Р. Базель – доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри аналітичної хімії Ужгородського національного університету;

Д. І. Семенишин – доктор хімічних наук, професор кафедри аналітичної хімії Національного університету «Львівська політехніка»;

В. В. Кочубей – кандидат хімічних наук, доцент кафедри фізичної хімії Національного університету «Львівська політехніка»;

Т. І. Цесля – студентка хімічного факультету Волинського національного університету імені Лесі Українки

Потенціометричні сенсори для визначення анальгіну у фармпрепаратах

Роботу виконано на кафедрі аналітичної хімії та екотехнологій ВНУ ім. Лесі Українки

Створено пластифікований I_3^- та I_2Br^- сенсор, що містить як електродоактивну речовину іонний асоціат трийодиду та йодброміду бутилпроадаміну. Робочий інтервал рН трийодидного сенсора 2–12, а для йодбромідного – рН 2–10. Інтервал лінійності електродної функції знаходиться в межах $9 \cdot 10^{-6}$ – $1 \cdot 10^{-1}$ моль/л, крутизна – 65 мВ/рС для трийодидного, а для йодбромідного лінійність – $1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-1}$ моль/л, крутизна – 68 мВ/рС. Розроблений сенсор апробовано при потенціометричному титруванні анальгіну у фармацевтичних препаратах.

Ключові слова: трийодидний сенсор, йодбромідний сенсор, потенціометричне титрування.

Кормош Ж. А., Савчук Т. И., Базель Я. Р., Семенишин Д. И., Кочубей В. В., Цесля Т. И. Потенциометрические сенсоры для определения анальгина в фармпрепаратах. Создан пластифицированный I_3^- и I_2Br^- сенсор, где в качестве электродоактивного вещества использовали ионный ассоциат трийодида и иодбромида бутилпроадамина. Рабочий интервал рН трийодидного сенсора 2–12, а для иодбромидного – рН 2–10. Интервал линейности электродной функции составляет $9 \cdot 10^{-6}$ – $1 \cdot 10^{-1}$ моль/л, крутизна – 65 мВ/рС для трийодидного, а для иодбромидного линейность – $1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-1}$ моль/л, крутизна – 68 мВ/рС. Разработанный сенсор апробирован при потенциометрическом титровании анальгина в фармацевтических препаратах.

Ключевые слова: трийодидный сенсор, иодбромидный сенсор, потенциометрическое титрование.

Kormosh Zh. O., Savchuk T. I., Bazel Ya. R., Semenishin D. I., Kochubey V. V., Ceslya T. I. Potentiometric Sensors for the Determination of Analgin in Pharmaceuticals. The I_3^- and I_2Br^- sensor with a PVC membrane containing ionic associates of butyl rhodamin triiodide and iodobromide as electrode-active substance were developed. The pH working range triiodide sensor is 2–12 and iodobromide sensor is 2–10. The linearity ranges of triiodide sensor function are $9 \cdot 10^{-6}$ – $1 \cdot 10^{-1}$ mol/L, the sensor function slopes are – 65 mV/decade. The linearity ranges of iodobromide sensor function are – $1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-1}$ mol/L, the sensor function slopes are – 68 mV/decade. The efficiency of the use of sensor for the analgin determination in pharmaceutical preparations was shown by potentiometric titration methods.

Key words: triiodide sensor, iodinebromide sensor, potentiometric titration.

Постановка наукової проблеми та її значення. Препарати спазмолітичної та анальгетичної дії широко використовують у медичній практиці. Сьогодні одним із найбільш популярних і широко представлених препаратів є анальгін (натрій метамізолу), який використовують і окремо, і в різних комбінаціях [9; 11; 12]. Обов'язковим в аналізі кожного лікарського препарату є встановлення вмісту діючих речовин, а також інших компонентів, що входять до їхнього складу. Найбільш поширені методи визначення метамізолу натрію – це титриметричний [18], УФ-спектрофотометричний [16] та хроматографічний [14].

© Кормош Ж. О., Савчук Т. І., Базель Я. Р., Семенишин Д. І., Кочубей В. В., Цесля Т. І., 2012

Сучасні аналітичні методи, окрім необхідності використання складної апаратури, часто вимагають ще й багатостадійної пробопідготовки. Розв'язати це завдання може потенціометрія з використання сенсорів на основі іонних асоціатів (ІА) основних барвників, які мають хороші експлуатаційні та метрологічні характеристики і можуть бути рекомендовані як електродоактивні речовини для розробки нових потенціометричних сенсорів для широкого кола аніонів, зокрема натрій метамізолу [4–6, 13–14].

Матеріали і методи. Для виконання експерименту готували вихідний стандартний розчин I_3^- із концентрацією $1 \cdot 10^{-1}$ моль/л. Для цього точну наважку йоду розчиняли в 0,25 моль/л розчині КІ. Робочі розчини I_3^- та I_2Br^- іонів $1 \cdot 10^{-8}$ – $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л готували послідовним розведенням вихідного розчину у 0,25 моль/л розчині КІ у день експерименту. Іонну силу підтримували 0,25 моль/л розчином КІ та КВг. Кислотність середовища регулювали за допомогою універсального буферного розчину [8] з відповідним значенням рН, яке контролювали потенціометрично зі скляним електродом.

Потенціометричне вимірювання проводили на іономірі И-160.М (похибка вимірювання $\pm 1,0$ мВ); як електрод порівняння використовували хлорсрібний електрод ЭВЛ-1МЗ при температурі 25,0 °С. При вимірюваннях користувалися класичною схемою будови електрохімічного кола:

Ag, AgCl/KCl_(нас) / досл. розчин // мембрана // внутрішній розчин / мідна дротина

$[I_3^-] = 1 \cdot 10^{-8}$ – $1 \cdot 10^{-1}$ моль/л $[I_3^-] = 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л

$[I_2Br^-] = 1 \cdot 10^{-8}$ – $1 \cdot 10^{-1}$ моль/л $[I_2Br^-] = 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л

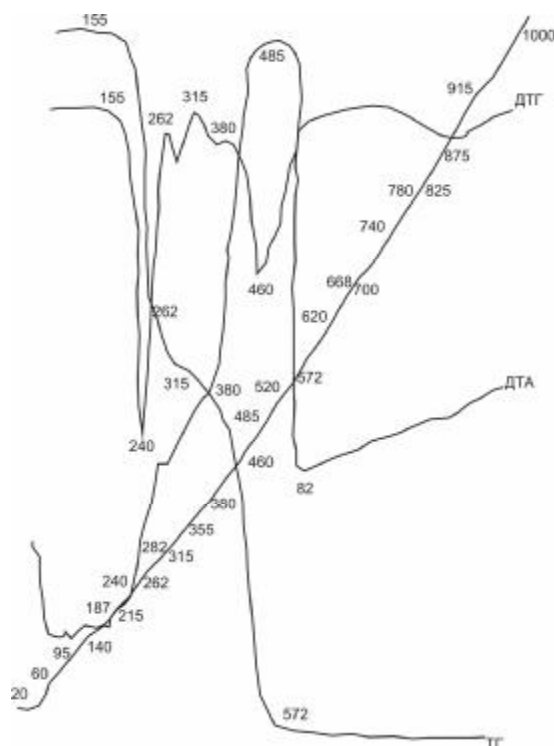
Для моделювання складу мембрани як матрицю використовували ПВХ та як пластифікатор досліджені мембрани, дибутилфталат (ДБФ), диоктилфталат (ДОФ), динонілфталат (ДНФ), дибутилсебаценат (ДБС) або трикрезилфосфат (ТКФ).

ІА синтезовано за такою методикою: спочатку приготували $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчини бутилпродаміну і I_3^- та I_2Br^- . Тоді по краплях, при постійному перемішуванні, до розчину барвника додавали розчин I_3^- та I_2Br^- і суміш залишали при кімнатній температурі до наступного дня для відстоювання. Осад, що випав, фільтрували та декілька разів промивали холодною дистильованою водою, після чого сушили при кімнатній температурі на повітрі протягом 48 год.

Диференційно-термічний аналіз дає змогу дослідити термічну поведінку синтезованих іонних асоціатів [7, 17]. Дослідження проводили на дериватографі Паулік-Паулік-Ердей. Термограми записували на діаграмну стрічку, чутливість каналів ТГ – 50 або 100 мг, ДТГ – 100 мкВ, ДТА – 100 мкВ. Газоподібні продукти термолізу ідентифікували якісними реакціями.

Пластифіковані полівінілхлоридні мембрани готували згідно з рекомендаціями [3, 10] так: зважували 0,2 г ПВХ, відповідну кількість виділеного ІА (електродоактивної речовини – ЕАР) (щоб вміст складав 5–15 % від загальної маси мембрани), а потім суміш ретельно перемішували для гомогенізації. Після цього вводили відповідну кількість пластифікатора, 0,8 мл розчинника (циклогексанону або тетрагідрофурану). Отриманий розчин переносили у форму (кільце діаметром 1,7 см), попередньо приклеєну до скляної пластини, і сушили на повітрі протягом 2–4 діб. Ступінь гомогенізації мембран оцінювали за допомогою мікрофотографій, отриманих на металографічному мікроскопі «LEICA VMHT AUTO».

Вклад основного матеріалу й обґрунтування отриманих результатів дослідження. Термоліз ІА $BR^+I_3^-$ проходить через ряд проміжних стадій, оскільки радикал C_4H_9 , який входить до складу барвника, значною мірою впливає на процес термолізу іонного асоціату. ІА $BR^+I_3^-$ починає помітно розкладатися при температурі вищій ніж 140 °С. При цьому спостерігається велика втрата маси та ендотермічний ефект при 240 °С. Далі спостерігаються два невеликі екзотермічні ефекти з максимумом при 282 °С і 355 °С (рис. 1). Втрата маси на цьому етапі складає 53,0 %, що може відповідати виділенню $2NH_3$, $4C_2H_4$, C_4H_8 , $2HI$, які були ідентифіковані якісними реакціями. На останньому етапі в межах 380–720 °С відбувається згоряння ІА, яке супроводжується екзотермічним ефектом при температурі 485 °С зі значною втратою маси. Як видно з табл. 1, задовільне співпадання експериментально встановленої і теоретично розрахованої втрати маси вказує на правильність запропонованих схем термолізу.

Рис. 1. Дериватограма іонного асоціату $BP^+I_3^-$

Таблиця 1

Термічний розклад синтезованого іонного асоціату $BP^+I_3^-$

Сполука	Темний інтервал, °C	T_{max} , °C; ефект	Втрата маси, %		Продукти виділення Твердий залишок
			Екс.	Розр.	
$C_{32}H_{39}O_3N_2^+ \cdot I_3^-$ $BP^+I_3^-$	140–262	24; енд	42,50		$2NH_3 + 4C_2H_4$ $C_4H_8 + 2HI$
	262–315	282; екз	5,50	52,50	
	315–380	355; екз	5,00		$(20C + 7H + 3O + I)$
	380–720	485; екз	46,50	47,95	
Сумарна втрата маси			99,50	100,00	

Досліджено вплив природи пластифікатора на основні електроаналітичні характеристики в системі. Як пластифікатори використовували: ТКФ, ДБС, ДОФ, ДНФ, ДБФ. Уміст пластифікатора складав 65 % для трийодидного сенсора та 45 % для йодбромідного, а іонна сила розчинів підтримувалася 0,2 моль/л розчином KI і KBr відповідно при $pH = 7$. Результати дослідження електрохімічних властивостей розроблених сенсорів від природи пластифікатора засвідчують, що кращим пластифікатором для трийодидного та йодбромідного сенсорів є ТКФ. Оскільки крутизна електродної функції відповідає, а іноді й перевищує теоретичне значення Нерстівської функції, межа виявлення досягає $n \cdot 10^{-6}$ моль/л для трийодного сенсора (табл. 2), а для йодбромідного сенсора межа виявлення становить $n \cdot 10^{-5}$ моль/л (табл. 2).

Таблиця 2

Електроаналітичні характеристики розроблених сенсорів

Вміст пластифікатора	Крутизна електродної функції, mV/pC	Інтервал лінійності електродної функції, моль/л	Межа виявлення, моль/л
ТКФ, 65 %	65 ± 1	$9 \cdot 10^{-6} - 1 \cdot 10^{-1}$	$1,5 \cdot 10^{-6}$
ДОФ, 65 %	68 ± 1	$9 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-1}$	$8,1 \cdot 10^{-5}$
ДНФ, 65 %	64 ± 1	$9 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-1}$	$3,9 \cdot 10^{-5}$
ДБФ, 65 %	54 ± 1	$9 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-1}$	$5,2 \cdot 10^{-5}$
ДБС, 65 %	52 ± 1	$9 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-1}$	$8,2 \cdot 10^{-5}$
ТКФ, 45 %	68 ± 1	$1 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-1}$	$1,2 \cdot 10^{-5}$

ДОФ, 45 %	53 ± 1	9 · 10 ⁻⁵ – 1 · 10 ⁻¹	6,3 · 10 ⁻⁵
ДНФ, 45 %	51 ± 1	1 · 10 ⁻⁴ – 1 · 10 ⁻¹	6,5 · 10 ⁻⁵
ДБФ, 45 %	69 ± 1	9 · 10 ⁻⁵ – 1 · 10 ⁻¹	4,2 · 10 ⁻⁵
ДБС, 45 %	65 ± 1	9 · 10 ⁻⁴ – 1 · 10 ⁻¹	3,9 · 10 ⁻⁴

Вивчено вплив різних факторів на електроаналітичні властивості розроблених сенсорів: рН, час відгуку, дрейф потенціалу та ін. Установлено (рис. 2), що робочий інтервал електрода складає рН 2–12 для трийодидного сенсора; для йодбромідного робочий інтервал складає рН 2–10 і відповідає домінуючій у водному розчині однозарядній аніонній формі I₃⁻ та I₂Br⁻. Дрейф потенціалу не перевищує 2–4 мВ/год. Стабільні значення електродних потенціалів устанавлюються протягом 3–8 секунд. Синтезовані мембрани зберігають характеристики від чотирьох до десяти місяців.

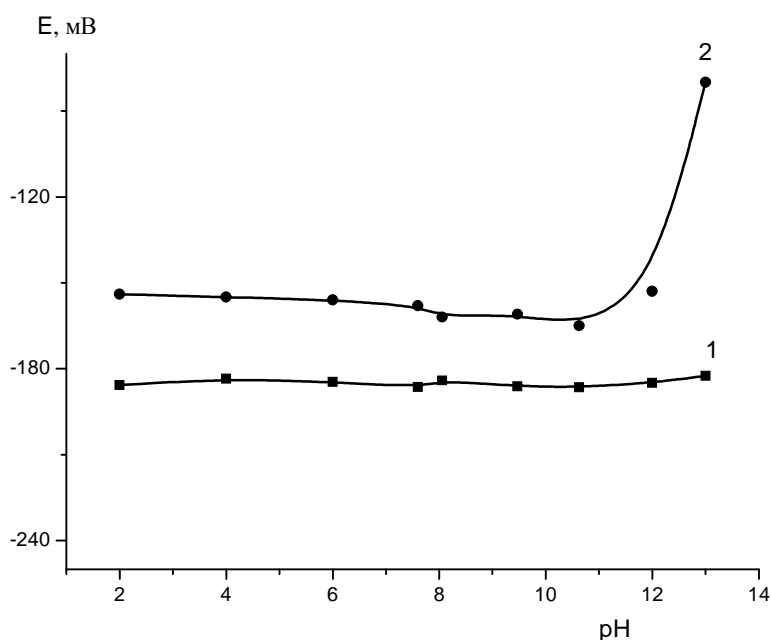


Рис. 2. Вплив рН розчину на відгук електродів: (1 – рС 1 × 10⁻² моль/л для трийодидного сенсора; 2 – рС 1 × 10⁻² моль/л для йодбромідного сенсора)

Установлено, що селективність не залежить від природи аніону, що входить до складу ІА, та від природи й кількості пластифікатора, що входить до складу мембрани трийодидних і йодбромідних сенсорів. Для всіх досліджуваних мембран селективність приблизно однакова. Розроблені сенсори селективні до Cl⁻, NO₃⁻, SO₄²⁻, PO₄³⁻, Na⁺, K⁺, тартат, цитрат-, бензоат-, саліцилат-, оксалат-, фталат-іонів, глюкози, гліцину, гістидину, аспірину. Коефіцієнти селективності наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Коефіцієнти селективності розроблених сенсорів

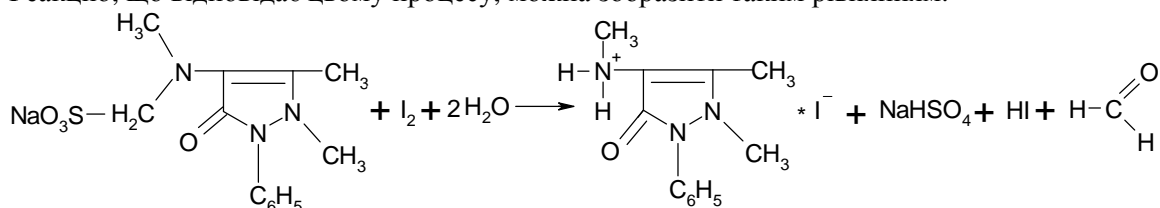
Іон, сполука	lgK	
	БР ⁺ I ₃ ⁻	БР ⁺ I ₂ Br ⁻
Cl ⁻	< -4	< -4
Br ⁻	< -4	< -4
I ⁻	< -4	< -4
ClO ₃ ⁻	заважає	заважає
IO ₃ ⁻	заважає	заважає
C ₆ H ₅ COO ⁻	< -4	< -4
ClO ₄ ⁻	< -4	< -4
B ₄ O ₇ ²⁻	< -4	< -4
SCN ⁻	< -4	< -4
NO ₃ ⁻	< -4	< -4
C ₆ H ₄ (OH)COO ⁻	< -4	< -4

Отримані електроаналітичні характеристики сенсорів свідчать про можливість їхнього ефективного застосування як індикаторного електрода.

Методика визначення анальгін. Досліджувані фармацевтичні препарати, які були у вигляді таблеток, розтирали в агатовій ступці до порошкоподібного стану. Розчиняли в 25 мл бідистильованої води, кількісно переносили в колбу ємністю 50 мл і доводили бідистильованою водою до мітки. Відбирали аліквотну частину приготовлених розчинів у стакан, додавали 5 мл 0,01 н розчину хлоридної кислоти і титрували 0,1 н розчином йоду.

Розчин для ін'єкцій, що містить анальгін, кількісно переносили в стакан, додавали 5 мл 0,01 н розчину хлоридної кислоти, опускали індикаторний електрод й електрод порівняння. Як титрант використовували 0,1 н розчину йоду. Слідкували за зміною потенціалу розробленого трийодидного та йодбромідного сенсора. Результати визначення анальгін у фармпрепаратах наведено в табл. 4.

Реакцію, що відповідає цьому процесу, можна зобразити таким рівнянням:



Таблиця 4

Результати визначення анальгін у лікарських формах
($n = 5$; $P = 0,95$; $F_{\text{tabl}} = 6,39$; $t_{\text{tabl}} = 2,78$)

Назва препарату, виробник	Знайдено, мг							
	Потенціометричне титрування					Метод порівняння фармакопейний		
	\bar{X}	ΔX	S^2	F^*	t^*	\bar{X}	ΔX	S^2
° Анальгін, ВАТ «Лубни фарм»	250	1	1,1025	2,345	1,18	240	2	2,5857
Анальгін, розчин для ін'єкцій «Дарница»	499	2	2,5497	2,233	1,28	487	3	5,6944
Андипал, ВАТ «Монфарм»	249	1	0,7167	3,514	1,25	230	2	2,2185
°° Темпалгін, АТ «СОФАРМА»	498	2	2,7007	2,359	0,74	495	3	6,3731
Баралгін, «Авентис Фарма» ЛТД	496	1	0,6323	4,001	1,26	482	2	2,5300

° Використовували трийодидний сенсор; °° використовували йодбромідний сенсор.

Методом порівняння був обраний метод кількісного визначення анальгін у лікарських формах. Брали наважку препарату (0,2 г), поміщали в суху колбу, додавали 20 мл етанолу, 5 мл 0,01 н розчину хлоридної кислоти, перемішували до розчинення і титрували 0,1 н розчином йоду до появи жовтого забарвлення, яке не зникало протягом 30 с [2].

Висновки й перспективи подальших досліджень. Показано, що синтезовані іонні асоціати бутілпродаміну трийодиду, бутілпродаміну йодброміду можуть бути використанні як електродоактивні речовини для сенсорів. Досліджено умови роботи розроблених сенсорів (вплив рН розчину, природа пластифікатора, концентрації трийодиду та йодброміду, час відгуку, час життя сенсора). Вивчено питання селективності розроблених сенсорів. На основі отриманих результатів розроблено нову чутливу та селективну, просту у виконанні методику потенціометричного визначення анальгін, яка апробована при його визначенні у фармпрепаратах. Як бачимо з табл. 4, $F_{\text{tabl}} = 6,39 > F^*$; $t_{\text{tabl}} = 2,78 > t^*$. Розроблений нами метод характеризується добрими метрологічними характеристиками і дає можливість визначати анальгін у комбінованих фармацевтичних препаратах.

Список використаної літератури

1. Байулеску Г. Применение ион-селективных мембранных электродов в органическом анализе / Г. Байулеску, Кошофреэ В. – М. : Мир. – 1980. – 230 с.
2. Беликов В. Г. Лабораторные работы по фармацевтической химии : уч. пособие / В. Г. Беликов, Н. Е. Вергейчик, В. Е. Годяцкий и др. – М. : Высш. шк. – 1989. – 375 с.
3. Камман К. Работа с ионоселективными электродами : пер. с нем. / К. Камман. – М. : Мир. – 1980. – 283 с.
4. Кормош Ж. О. Розробка та дослідження диклофенак-селективного електрода / Ж. О. Кормош, І. П. Гунька, Я. Р. Базель // Наук. вісн. Харків. ун-ту. Хімія. – 2007. – Вип. 15 (38), № 770. – С. 99–103.

5. Кормош Ж. О. Пластифіковані мембранні диклофенак-селективні електроди / Ж. О. Кормош, І. П. Гунька, Я. Р. Базель // *Наук. вісн. Волин. держ. ун-ту ім. Лесі Українки. Хімічні науки.* – 2007. – Вип. 13. – С. 44–55.
6. Кормош Ж. О. Сенсор для потенціометричного визначення бензоїл пероксиду у фармацевтичних препаратах / Ж. О. Кормош, Т. І. Савчук. // *Укр. хім. журн.* – 2011. – Т. 77, № 3. – С. 6–9.
7. Логвиненко В. А. Термический анализ координационных соединений и клатратов / В. А. Логвиненко. – Новосибирск : Наука, 1962. – 127 с.
8. Лурье Ю. Ю. Справочник по аналитической химии / Ю. Ю. Лурье. – М. : Химия, 1989. – 447 с.
9. Манаева С. А. Изучение возможности использования метода тонкослойной хроматографии для определения посторонних примесей в препарате «СПАЛГИН форте таблетки, покрытые оболочкой» / С. А. Манаева, Т. Н. Боковикова, Л. А. Стронова // *Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии.* – 2008. – № 5. – С. 53–55.
10. Никольский Б. П. Ионоселективные электроды / Б. П. Никольский, Е. А. Матерова. – Л. : Химия. – 1980. – 240 с.
11. Стронова Л. А. Установление подлинности, определение содержания аналгина, дротаверина гидрохлорида и примесей родственных соединений в новом комбинированном препарате «СПАЛГИН форте таблетки» / Л. А. Стронова, Т. Н. Боковикова, С. А. Манаева, Н. В. Гадасина // *Материалы седьмого съезда фармацевтов республики Беларусь «Фармация XXI века».* – Витебск : [б. и.], 2004. – С. 187.
12. Стронова Л. А. Выбор условий оценки чистоты субстанции аналгина методом тонкослойной хроматографии / Л. А. Стронова, С. А. Манаева, Н. В. Гадасина и др. // *Человек и лекарство : тез. докл. XII Росс. нац. конгр.* – М. : [б. и.], 2005. – С. 800–801.
13. Bazel Ya. R. Ionophores based on cationic dye-containing ion pairs and their use in ion-selective electrodes / Ya. R. Bazel // *J. Anal. Chem.* – 2002. – Vol. 57, № 12. – P. 1066–1071.
14. Hamide Z. Senyuva. Rapid, simple and accurate liquid chromatography–diode array detection validated method for the determination of dipyrone in solid and liquid dosage forms / Senyuva Z. Hamide, Aksahin Inci, Ozcan Sureyya, Kabasakal Veli Burak // *Analyt. Chim. Acta.* – 2005. – V. 547. – P. 73–77.
15. Kormosh Zh. Potentiometric determination of diclofenac in pharmaceutical formulation by membrane electrode based on ion associate with base dye / Zh. Kormosh, I. Hunka, Ya. Bazel // *Chinese Chemical Letters.* – 2007. – Vol. 18, № 9. – P. 103–106.
16. Salah M. Sultan, Abubakr M. Idris and Kamal E. E. Ibrahim. Sequential Injection Spectrophotometric Method for the Assay of Paracetamol in Drug Formulations / Sultan M. Salah, Idris M. Abubakr and Ibrahim E. E. Kamal // *Flow Injection Anal.* – 2004. – V. 21, № 1. – P. 18–24.
17. Yilmaz V. T. Thermal decomposition of Hofman-type complexes of di- and triethanolamine / V. T. Yilmaz, A. Karadag // *Termochimica Acta.* – 2000. – Vol. 348. – P. 121–127.
18. Wallans T. P. dos Santos, Denise T. Gimenes, Edimar G. N. de Almeida, Sebastio de P. Eiras, Yaico D. T. Albuquerque, Eduardo M. Richter. Simple Flow Injection Spectrophotometric System for Simultaneous Determination of Dipyrone and Paracetamol in Pharmaceutical Formulations / Santos T. P. dos Wallans, Gimenes T. Denise, Almeida G. N. de Edimar, Eiras P. de Sebastio, Albuquerque D. T. Yaico, Richter M. Eduardo // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2009. – V. 20, № 7. – P. 1249–1255.

Стаття надійшла до редколегії
04.04.2012 р.