

РОЗДІЛ III

Аналітична хімія

УДК 543.422.3: 543.554.6

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

І. П. Антал – кандидат хімічних наук, старший викладач кафедри аналітичної хімії Волинського національного університету імені Лесі Українки

Особливості утворення та екстракції іонних асоціатів диклофенаку, індометацину, кетопрофену та піроксикаму з основними барвниками

Роботу виконано на кафедрі аналітичної хімії ВНУ ім. Лесі Українки

Вивчено умови утворення та екстракції іонних асоціатів (ІА) диклофенаку, індометацину, кетопрофену та піроксикаму з ОБ і можливості використання їх хіміко-аналітичних властивостей в аналітичній практиці. Визначено спектрофотометричні й екстракційні характеристики іонних асоціатів диклофенаку, індометацину, кетопрофену та піроксикаму з ПБ.

Ключові слова: спектрофотометричний аналіз, екстракція, іонні асоціати, основні барвники, диклофенак, індометацин, кетопрофен, піроксикам.

Кормош Ж. А., Антал И. П. Особенности образования и экстракции ионных ассоциатов диклофенака, индометацина, кетопрофена и пироксикама с основными красителями. Изучены условия образования и экстракции ионных ассоциатов (ИА) диклофенака, индометацина, кетопрофена и пироксикама с основными красителями и возможности использования их химико-аналитических свойств в аналитической практике. Определены спектрофотометрические и экстракционные характеристики ИА диклофенака, индометацина, кетопрофена и пироксикама с полиметиновыми красителями.

Ключевые слова: спектрофотометрический анализ, экстракция, ионные ассоциаты, основные красители, диклофенак, индометацин, кетопрофен, пироксикам.

Kormosh Zh. O., Antal I. P. The Pecularity of Formation and Extraction of Ionic Associates of Diclofenac, Indomethacin, Ketoprofen and Piroxicam with Basic Dyes. The conditions of creation and extraction of IA diclofenac, indomethacin, ketoprofen, and piroxicam with basic dyes were developed and the possibility of using their chemico-analytical properties in analytical practice. The spectrophotometric and extraction characteristics of IA diclofenac, indomethacin, ketoprofen, and piroxicam with polymethyne dyes were determined.

Key words: spectrophotometric analysis, extraction, ion associates, basic dyes, diclofenac, indomethacin, ketoprofen, piroxicam.

Постановка наукової проблеми та її значення. Диклофенак (Дик), індометацин (Інд), кетопрофен (Кет) та піроксикам (Пір) належать до нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), які широко застосовують у сучасній медичній практиці. Це вимагає нових ефективних методів контролю якості лікарських препаратів, їх вмісту в біологічних рідинах та інших об'єктах. Особливо необхідним є методики, що давали б змогу проводити експресне визначення цих речовин без стадій концентрування та розділення.

Як відомо, фактори, які впливають на екстракцію і іонних асоціатів (ІА), і простої солі основного барвника, часто однакові (кислотність середовища, природа барвника, певний тип розчинника тощо), що приводить до вилучення не лише іонного асоціату, а й значною мірою простої солі барвника [1; 2]. Тому досить часто слід іти на компроміс, а саме: працювати не в тих ділянках, де оптична густина контрольного дослідження (без речовини, яка визначається) мінімальна, а там, де різниця між оптичною густиною комплексу та контрольного розчину максимальна. Широко застосовуються

в сучасній аналітичній практиці основні барвники, тому що вони здатні взаємодіяти й екстрагуватися зі сполуками аніонної природи, забезпечуючи високу інтенсивність забарвлення їх комплексу [2], при цьому значення оптичної густини контрольного дослідження майже відсутнє. Завдяки цьому фактору забезпечується висока чутливість визначення.

Мета дослідження - розглянути умови утворення та екстракції іонних асоціатів диклофенаку, індометацину, кетопрофену і піроксикаму й інших нестероїдних протизапальних препаратів з основними барвниками.

Виклад основного матеріалу й обґрунтування результатів дослідження

Приготування розчинів та реактивів

Використано вихідні розчини відповідних речовин ($1 \cdot 10^{-2}$ та $1 \cdot 10^{-1}$ моль/л) – диклофенаку в натрієвій формі, індометацину, кетопрофену, піроксикаму, які готували шляхом розчинення точної наважки цих препаратів фармакопейної чистоти в дистильованій воді, водно-етанольних сумішах або із додаванням натрій гідроксиду; 96 % етиловий спирт фармакопейний (42У-001-97).

Використано барвники (рис. 1) класу трифенілметанових ОБ (кристалічний фіолетовий (КФ), брильянтовий зелений (БЗ), малахітовий зелений (МЗ), фуксин основний (ФО)); ОБ класу тіазинових (толуїдиновий голубий (МГ), нейтральний червоний (НЧ), сафранін Т (СТ)); а також ксантенові ОБ групи родаміну (родамін Б (РБ), родамін 6Ж (Р6Ж), бутиловий ефір родаміну Б (БРБ)); синтезовані (рис. 2) препарати [3; 4] основних барвників поліметинового класу. Водні розчини барвників ($1 \cdot 10^{-3}$ моль/л) готували розчиненням точної наважки їх солей, двічі перекристалізованих із метанолу. Важкорозчинні барвники розчиняли у водно-етанольних сумішах. Розчини з меншими концентраціями готували відповідним розведенням вихідних розчинів у день експерименту.

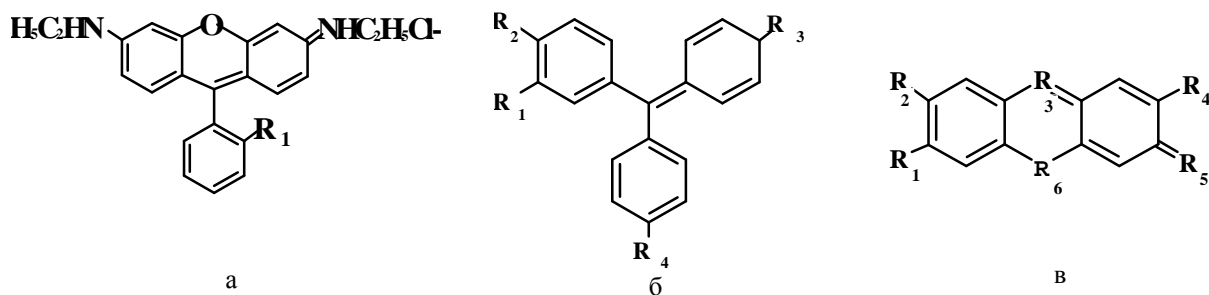


Рис. 1. Структурні формули ОБ, використаних для синтезу ІА:

- а) ОБ класу родамінів: **РБ** – R_1 : $-\text{COOH}$; **Р6Ж** – R_1 : $-\text{COOC}_2\text{H}_5$; **БРБ** – R_1 : $-\text{COOC}_4\text{H}_9$;
 б) ОБ класу трифенілметанових: **ФО** – R_1, R_2, R_3, R_4 : $-\text{NH}_2$, **МЗ** – R_1, R_4 : $-\text{H}$, R_2, R_3 : $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
БЗ – R_1, R_4 : $-\text{H}$, R_2, R_3 : $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$; **КФ** – R_1 : $-\text{H}$, R_2 : $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, R_3 : $-\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$, R_4 : $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 в) ОБ класу тіазинових: **СТ** – R_1 : $-\text{NH}_2$, R_2, R_6 : $-\text{CH}_3$, R_3 : $-\text{N}$, R_4 : $-\text{CH}_3$, R_5 : $-\text{NH}_2$, R_6 : $-\text{NC}_6\text{H}_5$;
НЧ – R_1 : $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, R_2, R_6 : $-\text{H}$, R_3 : $-\text{N}$, R_4 : $-\text{CH}_3$, R_5 : $-\text{NH}_2$;
ТГ – R_1 : $-\text{NH}_2$, R_2, R_4 : $-\text{H}$, R_3 : $-\text{N}$, R_5 : $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, R_6 : $-\text{S}$

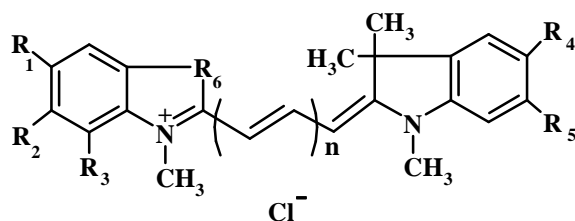


Рис. 2. Структурна формула досліджених ПБ, повні назви та скорочені позначення: 1) 1,1',3,3',3',3'-гекса

метилдиіндокарбоціанін хлорид, **Астрафлорин FF (АФ)**, (R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 : $-\text{H}$, R_6 : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $n = 1$);

2) диіндодикарбоціанін хлорид, (**ДІДК**), (R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 : $-\text{H}$, $n = 2$); 3) 1,3,3-триметил-5-феніл-2[3-(1,3,3-три метил-1,3-Н-індол-2-ілден)пропеніл]-3Н-індолю хлорид (**5ФДІК**), (R_1 : $-\text{C}_6\text{H}_5$, R_2, R_3, R_4, R_5 : $-\text{H}$, R_6 : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $n = 1$);

4) 3-метил-2-[(Е)-3-[1,3,3-триметил-3-Н-індол-(2Е)-ілден]-пропеніл]-бензотіазол-3-ію йодид (**БІК**), (R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 : $-\text{H}$, R_6 : S , $n = 1$); 5) 1,1',3,3',3',3'-гексаметил-5-тіоціано-диіндокарбоціанін хлорид, (**АФ-SCN**) (R_1 : $-\text{SCN}$;

R_2, R_3, R_4, R_5 : $-\text{H}$, R_6 : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $n = 1$); 6) 1,1',3,3',3',3'-гексаметил-5,7-дибром-6'-нітро-диіндокарбоціанін хлорид, (**6НБІК**) (R_1, R_3 : $-\text{Br}$; R_2, R_4 : $-\text{H}$; R_5 : $-\text{NO}_2$, R_6 : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $n = 1$)

Кислотність середовища регулювали універсальним буферним розчином, який готували шляхом змішування суміші 0,04 моль/л ацетатної, боратної і фосфатної кислот у певному співвідношенні з 0,2 моль/л NaOH, і контролювали за допомогою потенціометра I-160 [5].

Для екстракції використовували органічні розчинники: толуен, бензен, бутилацетат, амілацетат, *o*-ксилен, *m*-ксилен, гексан, чотирихлористий вуглець, хлороформ, ацетон, диметилформамід, диметилсульфоксид, 1,4-діоксан, етанол марки “х.ч” та “ч.д.а”.

Методика експерименту та використана апаратура

Реакцію утворення та екстракції іонних асоціатів проводили при температурі 291–293 К. У пробірці вводили 0–60 мкг органічного аніона (диклофенаку, індометацину, кетопрофену, піроксикаму та ін.), 0,1–1,5 мл $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л розчину відповідного основного барвника, 0,5 мл 0,04 моль/л універсального буферного розчину та доводили об’єм дистильованою водою до 5 мл. Іноді у водну фазу вводили 2 моль/л Na_2SO_4 для покращення вилучення ІА шляхом висолювання. Екстракцію проводили збовтуванням рівних об’ємів водної та органічної фаз (по 5 мл) у градуйованих пробірках із притертими корками протягом 1 хв; після розділення фаз екстракти центрифугували й вимірювали оптичну густину. Розчином для порівняння була дистильована вода. Паралельно проводили контрольний дослід (без компонента, що визначався). Під час використання безекстракційного варіанта спектрофотометричного методу визначення добутоків розчинення ІА іонну силу підтримували 1 моль/л розчином Na_2SO_4 , а отриманий ІА відділяли центрифугуванням і розчиняли в полярних органічних розчинниках (ДМСО, ДМФА, ацетон), а потім одержаний розчин фотометрували.

Кислотність водної фази контролювали за допомогою іономіра I-160 зі скляним електродом. Використовували хлорсрібний електрод порівняння ЭВЛ-1МЗ 1М при кімнатній температурі $25,0 \pm 0,1$ °С.

Оптичну густину досліджуваних розчинів вимірювали фотоколориметром КФК-2МП та спектрофотометром СФ-2000 (ЛОМО, Росія) при відповідній фіксованій довжині хвилі. При цьому використовували скляні та кварцові кювети різної товщини.

Основні барвники як аналітичні реагенти вперше застосовано Егрівом у 1927 р. [6; 7], який спостерігав утворення осадів і зміну кольору під час додавання до розчинів сурми (V), талію (III), ртуті (II), вісмуту (III) розчинів ОБ ксантенового ряду (родаміну Б, родаміну бЖ та ін.). Тривалий час цю реакцію розглядали як реакцію окиснення ОБ відповідними іонами у вищому ступені окиснення. І тільки 1945 р. показано, що сполука сурми (V) із ОБ здатна екстрагуватися бензолом, при цьому сам барвник залишається у водній фазі.

У 1946 р. В. І. Кузнецов показав, що механізм реакції подібного типу полягає в утворенні комплексного аніона металу з галогенід-іонами, який взаємодіє з катіонами ОБ з утворенням сполук, які екстрагуються толуеном, бенzenом та іншими органічними розчинниками [6; 7]. Таким чином показано помилковість поглядів Егріве на механізм реакції з використанням основних барвників. З того часу вивчення реакцій між ОБ та різними аніонними комплексами розвивається досить інтенсивно.

Група сполук, що розглядається, найповніше відповідає терміну “іонний асоціат”. Іонні асоціати, або іонні пари, – це сполуки, склад яких можна описати загальними формулами: $[\text{MR}_n]\text{R}'_m$, $(\text{AH})_m[\text{MR}_n]$ або $[\text{MA}_m]\text{MR}_n$, де М – іон металу, А – органічна основа, R – електронейтральний ліганд. Іонні асоціати – це солеподібні сполуки, які частково дисоційовані в розчинах, їх не можна зарахувати ні до простих солей, ні до комплексних сполук. Цей термін запропоновано Н. Б’єрумом 1926 р., який розглядав утворення незаряджених сполук як наслідок асоціації протилежно заряджених іонів у пари [7]. Для двох іонів R^+ та An^- , які сполучаються з утворенням $\text{R}^+ \cdot \text{An}^-$ згідно з рівнянням:



рівновага описується виразом:

$$K_{\text{уме}} = \frac{[(\text{R}^+ \text{An}^-)]}{[\text{R}^+] \cdot [\text{An}^-]}. \quad (2)$$

Теорія Б’єрума зв’язує величину константи утворення іонної пари $K_{\text{уме}}$ з діалектичною константою розчинника ϵ , температурою і розміром іонів:

$$K_{ум\epsilon} = \frac{4 \cdot p \cdot N}{1000} \cdot \frac{e^2}{e \cdot k \cdot T} \cdot Q(b), \quad (3)$$

$$b = \frac{e^2}{a \cdot e \cdot k \cdot T}, \quad (4)$$

де N – число Авогадро, e – заряд електрона, k – константа Больцмана, T – абсолютна температура, $Q(b)$ – функція, яка може бути розрахованою, a – емпіричний параметр, що розглядається як відстань між центрами зарядів іонів, які містяться в парі.

Іонні асоціати утворюються в розчинниках, у яких діелектрична проникність < 40 . У високополярних розчинниках значення діелектричної проникності може зменшуватися внаслідок присутності великої кількості солей. При цьому її зниження може бути настільки вагомим, що можливе утворення ІА у водній фазі. Ця теорія підтверджена головним чином роботою Фуосса і Крауса [8].

Під впливом різних факторів екстракційна рівновага може зміщуватись у ту чи іншу сторону, тому, щоб прогнозувати можливість утворення та екстракції ІА, слід установити закономірності впливу різних факторів [1; 2; 6; 7].

Добре досліджено іонні асоціати ацидокомплексів металів неорганічної природи з ОБ [1; 2; 6; 7], які знайшли широке аналітичне застосування. Однак для визначення органічних речовин іонні асоціати з основними барвниками використані значно менше [9; 10]. Це свідчить про недостатню розробленість багатьох теоретичних та практичних питань стосовно екстракції іонних асоціатів органічних аніонів із основними барвниками. Детальне вивчення системи “органічний аніон – основний барвник” дасть змогу встановити ймовірний механізм утворення та екстракції цих іонних асоціатів, визначити вплив природи складників ІА на його екстракційну здатність, передбачати екстракційну здатність органічних розчинників щодо іонних асоціатів та, відповідно, запропонувати й прогнозувати способи покращення метрологічних характеристик методик визначення органічних аніонів, зокрема й у фармацевтичних препаратах.

Умови утворення досліджених іонних асоціатів у водній фазі

Утворення іонних асоціатів у водній фазі проявляється поглибленням кольору розчинів основних барвників із відповідними великими протиіонами, а також помутнінням розчину й утворенням осаду [11; 12]. Цей факт свідчить про появу в розчині сполук типу іонних асоціатів. Цю властивість часто використовують для визначення певних іонів у водній фазі.

Диклофенак, індометацин, кетопрофен та піроксикам є слабкими органічними кислотами значних розмірів, тому можна сподіватися на утворення ними іонних асоціатів з основними барвниками.

Необхідною умовою утворення іонного асоціату є домінування в розчині однозарядних реакційноздатних форм і основного барвника, і органічного аніона, що передусім залежить від кислотності середовища.

Схему утворення ІА диклофенаку (для прикладу) з основним барвником можна записати таким чином:



На рисунку 3а подано спектри водних розчинів диклофенаку (крива 1), основного барвника 5ФДК у різних формах – іонній R^+ (крива 4) (549 нм), протонованій HR^{2+} (крива 3) (350 нм), гідролізованій RON (крива 2) (348 нм) та толуєнного екстракту ІА диклофенаку з 5ФДК (крива 5). Максимуми світлопоглинання протонованої та гідролізованої форм барвника зсунуті в короткохвильову область, і їх молярні коефіцієнти світлопоглинання значно нижчі ($2,0 \cdot 10^4$ та $2,5 \cdot 10^4$ л·моль⁻¹·см⁻¹ для HR^{2+} та RON відповідно), ніж однозарядної катіонної форми барвника 5ФДК. Протонована та гідролізована форми не здатні утворювати іонні асоціати. Найбільший інтерес для хіміко-аналітичних цілей має однозарядна форма барвника, що характеризується високим молярним коефіцієнтом світлопоглинання ($9,2 \cdot 10^4$ л·моль⁻¹·см⁻¹) та може утворювати іонні асоціати (рис. 3а).

На рисунку 3б показано зміну оптичної густини водного розчину 5ФДІК зі зміною кислотності середовища. Під час зміни рН розчину в результаті кислотно-основних реакцій деяких груп основного барвника останній може набути позитивний чи негативний заряд або переходити в нейтральну форму.

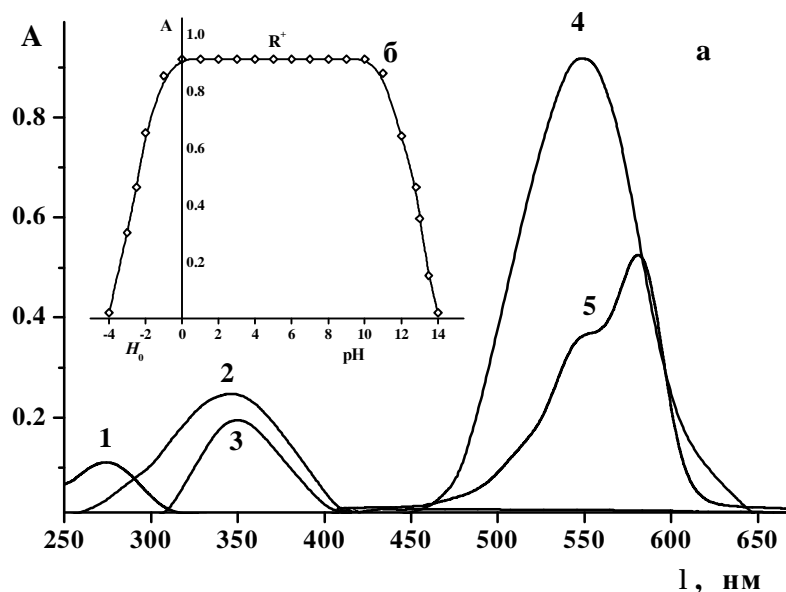


Рис. 3. а – спектри світлопоглинання водних розчинів: диклофенаку (1) – 1×10^{-5} моль/л; 5ФДІК – 1×10^{-5} моль/л (ROH (2) – рН 13,0; RH^{2+} (3) – $CH_2SO_4 = 5,4$ моль/л; R^+ (4) – рН 8); екстракту ІА (5) толуеном (4×10^{-5} моль/л диклофенаку); **б** – залежність оптичної густини водного розчину 5ФДІКу від кислотності середовища

Якщо взяти до уваги відповідні константи протолізу барвника 5ФДІК $pK_1 = -2,49$ та $pK_2 = 12,80$ [4] (рис. 3б) та диклофенаку ($pK_a = 4,15$) [13; 14], що визначають рівноваги в розчинах цих сполук, можна розрахувати діаграми виходу їх різних форм (рис. 4), що дає змогу визначити склад розчину при певному значенні рН. Кожна з кривих на рисунку 4 описує певну хімічну форму барвника (1 – RH^{2+} , 2 – R^+ , 5 – ROH) та диклофенаку (3 – H^+ Дик, 4 – Дик). Точка перетину кривих 1–2 відповідає значенню рН й pK_1 5ФДІК. Аналогічно точка перетину кривих 3–4 відповідає значенню pK_a для диклофенаку, а точка перетину кривих 2–5 – pK_2 5ФДІК.

На рисунку 4 видно, що при рН 7–11 існує ділянка, де домінують як і однозарядна катіонна форма барвника, так і аніонна форма диклофенаку. Саме тут утворюється іонний асоціат диклофенаку з 5ФДІК й можна прогнозувати його екстракцію в органічну фазу при рН водної фази 7–11.

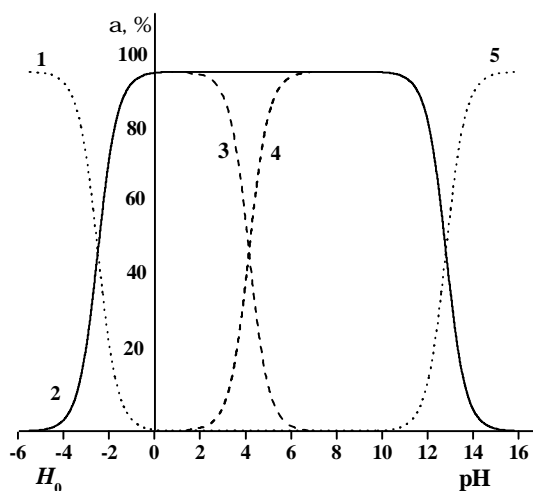


Рис. 4. Діаграма виходу різних форм: 5ФДІК: 1 – RH^{2+} , 2 – R^+ , 5 – ROH; диклофенаку: 3 – H^+ Дик, 4 – Дик

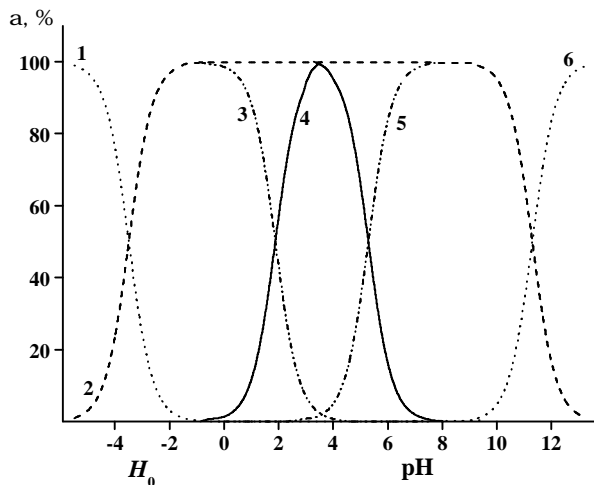


Рис. 5. Діаграма виходу різних форм: АФ-SCN: 1 – RH^{2+} , 2 – R^+ , 6 – ROH; піроксикаму: 3 – H_2 Пір+, 4 – НПір, 5 – Пір-

Піроксикам належить до дипротонованої амфотерної молекули. Залежно від рН середовища два іонізаційні вузли, зокрема кислотна (-COOH) та основна (-N) групи, можуть перебувати в чотирьох мікроформах, а саме: катіон H_2An^+ , “амфотерний іон” (HAn^+), нейтральна молекула HAn^0 й аніон An^- . Рівновага в розчині між цими формами зображена на рисунку 6.

Константи протолізу АФ-SCN: $pK_1 = -3,49$ та $pK_2 = 11,3$ [4]. Для піроксикаму константи становитимуть $pK_1 = 1,88$ та $pK_2 = 5,29$ [15; 16]. Діаграму існування різних форм піроксикаму та поліметинового барвника АФ-SCN подано на рисунку 5.

Можна прогнозувати ділянку рН утворення ІА, знаючи значення pK_{np} барвника та pK_a відповідної слабкої кислоти. Детальне вивчення умов утворення та екстракції ІА диклофенаку, індометацину, кетопрофену, піроксикаму й інших НПЗП необхідне, оскільки не лише кислотно-основні властивості цих речовин та поліметинових барвників визначають можливість утворення ІА. На вихід іонного асоціату можуть також впливати інші фактори, а саме: іонна сила розчину, природа розчинника, температура й інші процеси.

Завдяки утворенню у водному розчині ІА диклофенаку із ОБ можна визначити константу асоціації відповідного іонного асоціату. Стійкість асоціату (K_{as}) можна розглядати як певну функцію внеску кожного протиіона в асоціацію. Водночас цей внесок, у свою чергу, є суперпозицією різних взаємодій: кулонівських, π -електронних, гідрофобних та ін.

Для визначення констант асоціації досліджених ІА нами здійснено дослідження асоціації однозарядних катіонів барвників з аніоном диклофенаку (рис. 7).

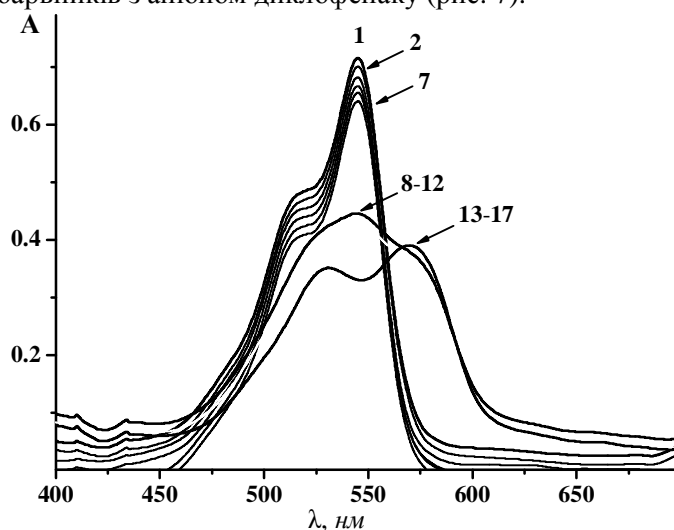


Рис. 7. Спектри поглинання в системі $(AF)^+$ (Дик): $0,2$ моль/л Na_2SO_4 ; 1×10^{-5} моль/л АФ FF; $S(Дик)$, моль/л: 1 – 0; 2–7 – $(2-7) \times 10^{-4}$; 8–12 – $(0,8-4) \times 10^{-3}$; 13–17 – $(5-9) \times 10^{-3}$

Досліджено ПБ, а також барвники родамінового, тіазинового, ксантенового ряду. Для уникнення димеризації основних барвників використано їх розведені водні розчини ($n \cdot 10^{-5}$ моль/л), а кислотність підтримували таку, яка б забезпечувала повний вихід однозарядної форми барвника. Збільшення вмісту диклофенаку при незмінній концентрації барвника призводить до зменшення інтенсивності й батохромного зсуву смуги поглинання барвника. Типові зміни спектрів водних розчинів барвників (на прикладі астрафлосину), що відбуваються під час додавання до них диклофенаку, представлено на рисунку 7. Такий характер спектральних змін указує на утворення у водному розчині іонних асоціатів [17], що відбувається за схемою 7, а також дає можливість розрахувати константи асоціації.

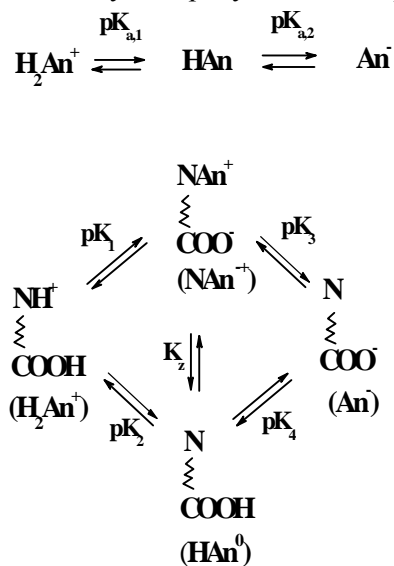


Рис. 6. Схема протолітичних перетворень молекули Пір

Концентраційну константу асоціації можна виразити:

$$K_{as} = \frac{[R^+ \cdot Дик^-]}{(C_{Дик^-} - [R^+ \cdot Дик^-]) \cdot (C_{R^+} - [R^+ \cdot Дик^-])}, \quad (8)$$

де R^+ – катіон астрафлосину, An^- – аніон диклофенаку, C_{An} – початкова концентрація аніона, C_{R^+} – початкова концентрація катіона, $[R^+ \cdot An^-]$ – рівноважна концентрація асоціату.

Концентрацію асоціату розраховували за спектральними даними:

$$[R^+ \cdot An^-] = \frac{e_R \cdot C_R \cdot l - A}{(e_R - e_{as}) \cdot l}. \quad (9)$$

Розраховані значення константи асоціації для барвників різних класів з аніоном диклофенаку подано в таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристики основних барвників різних класів з аніоном диклофенаку

Катіон	Характеристики				
	$\lambda_{\max}(Ct^+)$, нм	$\lambda_{\max}(Ct^+ + ДК^-)$, нм	$\varepsilon_{\max}(Ct^+ + ДК^-)$, л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹	$[Ct^+ + An^-]$	$\lg K_{as}$
БЗ ⁺	633,0	647,6	67,5	$2,83 \cdot 10^{-6}$	2,00
КФ ⁺	597,2	566,2	166,7	$4,31 \cdot 10^{-6}$	3,13
МЗ ⁺	624,8	641,1	104,6	$3,97 \cdot 10^{-6}$	2,12
ФО ⁺	561,3	610,2	317,4	$4,33 \cdot 10^{-6}$	2,32
Р6Ж ⁺	544,3	540,2	533,3	$1,58 \cdot 10^{-6}$	1,80
НЧ ⁺	527,2	562,2	296,7	$4,95 \cdot 10^{-6}$	2,21
АФ ⁺	545,1	570,3	800,0	$7,03 \cdot 10^{-6}$	4,80
БК ⁺	545,1	556,5	91,6	$5,78 \cdot 10^{-6}$	2,43
5ФДІК	562,0	601,5	126,7	$3,93 \cdot 10^{-6}$	1,50

Розраховані константи асоціації лежать у межах $\lg K_{as} = (1,80-4,80)$ і відображають відносну стійкість ІА з відповідним катіоном основного барвника. Не вдалося отримати аналогічні спектри, а саме прослідкувати зсув максимуму смуги поглинання для основних барвників толуїдинового голубого та сафраніну Т. Очевидно, це обумовлено значною розчинністю їхніх іонних асоціатів.

Як видно з рисунка 7, під час додавання до розчину основного барвника розчину диклофенаку відбувається зменшення інтенсивності поглинання першого розчину з подальшим зсувом максимуму світлопоглинання барвника. Аналогічна залежність спостерігається під час взаємодії диклофенаку із 5ФДІК та зсуву його максимуму світлопоглинання від 562 до 610 нм (рис. 8б).

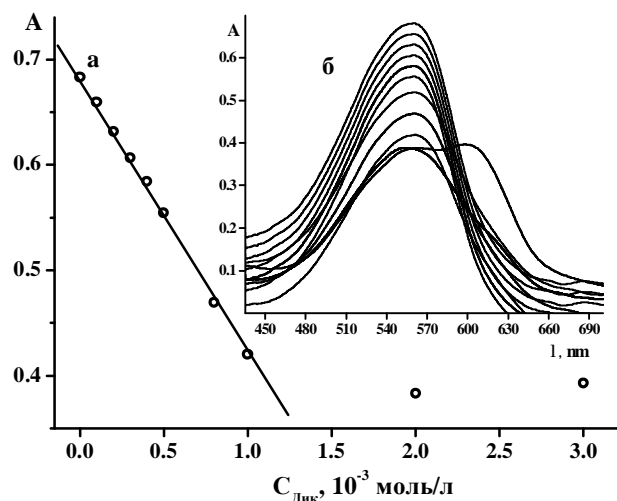


Рис. 8. а – залежність оптичної густини від концентрації диклофенаку у водному розчині 5ФДІКу ($C_{R^+} = 7,4 \cdot 10^{-6}$ моль/л, $C_{Na_2SO_4} = 0,2$ моль/л); **б** – спектри поглинання в системі (5ФДІК⁺)(Дик⁻): 0,2 моль/л Na_2SO_4 ; $7,4 \cdot 10^{-6}$ моль/л 5ФДІК; $(0,1-4) \cdot 10^{-3}$ С моль/л Дик

При цьому оптична густина розчинів прямолінійно зменшується в діапазоні концентрацій від $1 \cdot 10^{-4}$ до $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л диклофенаку (рис. 8а), що можна використати для безекстракційного спектрофотометричного визначення. Через те, що розчинність іонного асоціату у воді досить обмежена, під час збільшення концентрації реагуючих компонентів спостерігається виділення ІА у вигляді суспензії (осаду). Недоліком цього методу є необхідність центрифугування та відокремлення ІА диклофенаку, а також відносно мала селективність визначення.

Екстракція іонних асоціатів диклофенаку, індометацину, кетопрофену, піроксикаму та інших нестероїдних протизапальних препаратів

Оскільки диклофенак найчастіше застосовується в клінічній практиці та є унікальним за своїми терапевтичними властивостями, його екстракція вивчалася найповніше.

Для встановлення оптимальних умов екстракції ІА досліджували вплив кислотності середовища, концентрації ОБ, природи розчинника та інших факторів.

Одним із визначальних факторів процесу утворення ІА є концентрація водневих іонів у розчині. Це й зрозуміло, адже залежно від кислотності водної фази суттєво змінюється реакційна здатність обох компонентів реакції – ОБ та диклофенаку. Для того, щоб забезпечити умови утворення та екстракцію ІА, слід створити у водній фазі умови домінування реакційноздатних форм складників ІА: органічного аніона (A^-) й катіона барвника (R^+). Утворення іонного асоціату можливе лише при таких значеннях рН, коли б обидва компоненти – і кислота, і основа перебували хоча б частково в іонізованому стані [2].

Залежно від кислотності середовища барвник може бути в таких трьох формах: іонній (R^+), протонованій (RH^{2+}) і гідролізованій (ROH) [3; 18; 19]. Максимуми світлопоглинання протонованих та гідролізованих форм зсунуті в короткохвильову область і їхні молярні коефіцієнти світлопоглинання значно нижчі, ніж однозарядної іонної форми. Обмеження інтервалу кислотності в сильнокислому та сильнолужному середовищі обумовлюється їхніми протолітичними властивостями й пояснюється їх переходом у протоновану й гідролізовану форми, які не утворюють ІА. Найбільший інтерес для хіміко-аналітичних цілей має однозарядна форма ОБ, яка характеризується високою інтенсивністю забарвлення.

Відомо, що необхідною передумовою утворення та екстракції іонних асоціатів з основними барвниками є можливість існування аніонної форми речовини, яка визначається. Досліджено екстракцію диклофенаку в присутності інших нестероїдних протизапальних препаратів, які за своєю природою належать до слабких кислот (pK_a знаходиться в межах 4,15–5,29) і згідно з теорією екстракції також здатні утворювати сполуки типу іонних асоціатів. Вивчено умови вилучення ІА диклофенаку, індометацину, кетопрофену, піроксикаму та ІА інших НПЗП.

Регулювання рН водної фази, як відомо, один з ефективних шляхів підвищення селективності визначення. Досліджено можливість утворення та екстракції ІА деяких НПЗП препаратів залежно від рН середовища. На рисунку 9 подано залежність оптичної густини толуєнних екстрактів ІА від кислотності водної фази.

На рисунку 9 видно, що при рН 5,5 можливе визначення піроксикаму в присутності усіх інших НПЗП (диклофенаку ($pK_a = 4,15$), індометацину ($pK_a = 4,50$), кетопрофену ($pK_a = 4,45$), ібупрофену ($pK_a = 4,91$), напроксену ($pK_a = 4,15$), мефенамінової кислоти ($pK_a = 4,20$)), які, зважаючи на їхню будову, а також із кислотно-основних властивостей, здатні до утворення ІА із ОБ. Диклофенак можна визначати в присутності кетопрофену, напроксену, ібупрофену та мефенамінової кислоти при рН = 9–12. У цьому разі заважатимуть піроксикам та індометацин. Визначення індометацину можливе при рН 8–12-водної фази, у присутності того ж кетопрофену, напроксену, ібупрофену, мефенамінової кислоти, проте за відсутності диклофенаку та піроксикаму. За цих умов зовсім не вилучаються ІА кетопрофену, напроксену, ібупрофену, мефенамінової кислоти.

Звичайно, екстракція тих чи інших препаратів за цих умов визначається не лише кислотністю водної фази. Для того, щоб досягнути необхідної селективності визначення, слід створити відповідні умови. Чималий вплив може мати і природа розчинника. Адже правильний підбір розчинника також має велике значення при екстракції ІА. Як встановлено (рис. 9), толуєн не ефективно вилучає з водної фази іонні асоціати кетопрофену, напроксену, ібупрофену, мефенамінової кислоти з астрафлюксином. Тому використано додавання в органічну фазу активного розчинника дихлоретану у співвідношенні 4,5:0,5 (толуєн:ДХЕ) (рис. 10). У літературі є відомості про те, що використання

активних розчинників часто приводить до вилучення рівною мірою як ІА, так і простих солей ОБ. Проте можна підбирати певні співвідношення сумішей інертних та активних розчинників, при яких можливе ефективне вилучення ІА [20; 21].

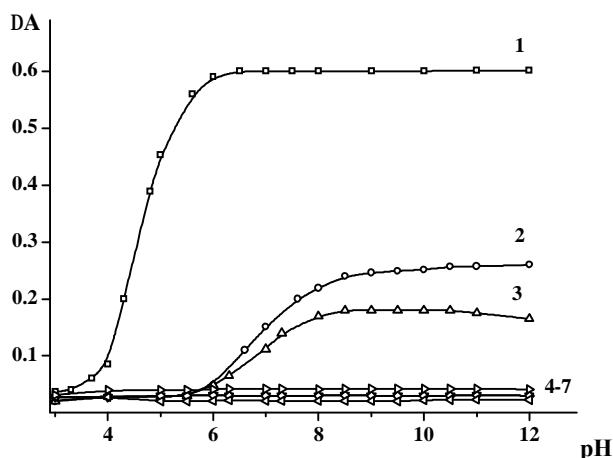


Рис. 9. Залежність оптичної густини екстрактів ІА НПЗП від кислотності середовища при екстракції толуеном; ($2 \cdot 10^{-5}$ моль/л): 1 – Пір, 2 – Дик, 3 – Інд, 4 – Кет, 5 – ІБ, 6 – Нап, 7 – МК; $2 \cdot 10^{-4}$ моль/л АФ-FF; $l = 0,3$ см

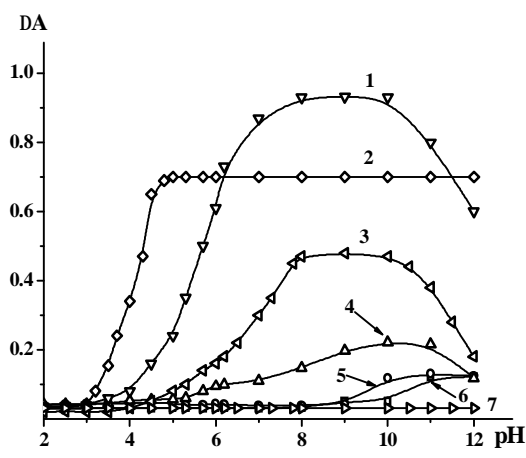


Рис. 10. Залежність оптичної густини екстрактів ІА НПЗП від кислотності середовища при екстракції сумішшю розчинників: ($4 \cdot 10^{-5}$ моль/л): 1 – Дик, 2 – Пір, 3 – Інд, 4 – Кет, 5 – Нап, 6 – ІБ; 7 – МК; $2 \cdot 10^{-4}$ моль/л АФ; толуен:ДХЕ (4,5:0,5)

На рисунку 10 видно, що використання суміші розчинників толуен:ДХЕ приводить до покращення вилучення ІА індометацину з АФ-FF й до підвищення чутливості його визначення порівняно з використанням толуену (рис. 9) як екстрагенту. У таблиці 2 подано умови визначення, а також кратні кількості досліджуваних НПЗП, при яких можливе їх селективне визначення.

Таблиця 2

Селективність визначення диклофенаку, індометацину, кетопрофену й піроксикаму в їх суміші та в присутності інших НПЗП

НПЗП	Не заважають кратні кількості інших досліджуваних НПЗП						
	Дик	Інд	Кет	Пір	ІБ	Нап	МК
Умови визначення: $2 \cdot 10^{-4}$ М АФ-FF; екстрагент – толуен; $l = 0,3$ см; $\lambda_{\max} = 564,6$ нм							
Дик (pH 8–12)	–	заваж.	10	заваж.	50	50	80
Інд (pH 8–12)	заваж.	–	10	заваж.	50	50	80
Пір (pH 5,5)	10	10	70	–	50	50	80
Умови визначення: $2 \cdot 10^{-4}$ М (АФ-FF); екстрагент – толуен:ДХЕ (4,5:0,5); $l = 0,3$ см; $\lambda_{\max} = 563,0$ нм							
Дик (pH 8–9)	–	заваж.	заваж.	заваж.	2	2	10
Інд (pH 8–9)	заваж.	–	заваж.	заваж.	2	2	10
Пір (pH 4,7)	5	10	50	–	50	50	70

Відомо, що на екстракцію ІА впливає іонна сила розчину [2; 21]. Під час створення у водній фазі значної концентрації солей, що мають явно виражену висолуючу дію (Na_2SO_4 , MgSO_4 , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$), спостерігається покращення вилучення ІА. Із рисунків 11, 12 видно, що присутність у водній фазі натрій сульфату приводить до покращення екстракції ІА диклофенаку, а також до можливості екстракції ІА кетопрофену, ібупрофену, напроксену. За умов, що ілюструють рисунки 9 та 10, ІА кетопрофену майже не вилучалися в органічну фазу. Зважаючи на отримані залежності (рис. 11, 12), бачимо, що використаний натрій сульфат на екстракцію цих ІА диклофенаку, кетопрофену, ібупрофену, напроксену проявляє висолуючу дію. Однак вплив іонної сили має дещо диференційований характер. Під час екстракції ІА піроксикаму з АФ додавання у водну фазу Na_2SO_4 не змінює величину аналітичного сигналу. Тому, ймовірно, визначальну роль в утворенні й екстракції іонних асоціатів відіграє будова цих речовин.

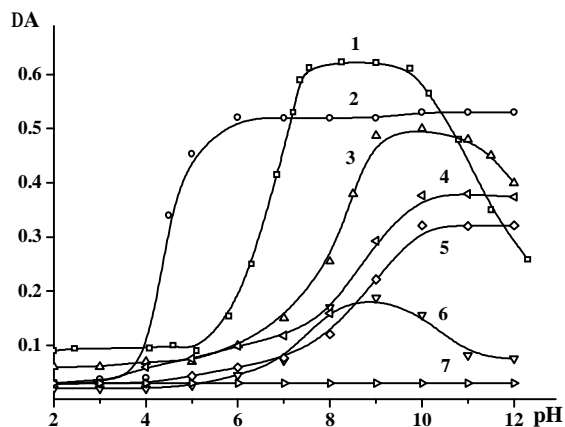


Рис. 11. Залежність оптичної густини екстрактів ІА НІЗІП від кислотності середовища при екстракції толуеном у присутності $1,32 \text{ моль/л Na}_2\text{SO}_4$; $2 \cdot 10^{-5} \text{ моль/л}$: 1 – Дик, 2 – Пір, 3 – Кет, 4 – Нап; 5 – ІБ, 6 – Інд, 7 – МК; $2 \cdot 10^{-4} \text{ моль/л АФ}$; $l = 0,3 \text{ см}$

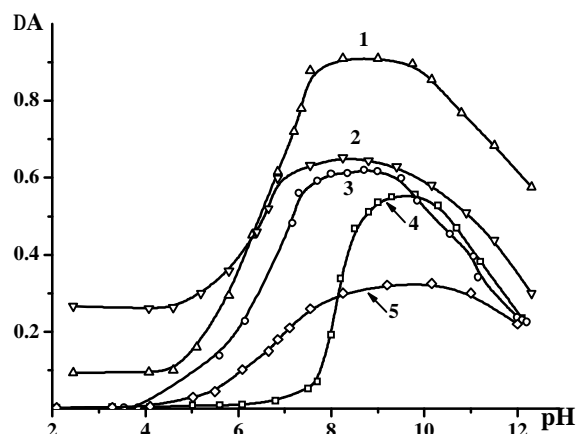


Рис. 12. Залежність оптичної густини толуенних екстрактів ІА Дик із різними основними барвниками від кислотності середовища; $(1,5-3,0) \cdot 10^{-4} \text{ моль/л ОБ}$: 1 – АФ, 2 – ДІДК, 3 – 5ФДІК, 4 – БІК, 5 – АФ-SCN; $(2-4) \cdot 10^{-5} \text{ моль/л диклофенаку}$; $0,8 \text{ моль/л Na}_2\text{SO}_4$ (для 1, 3, 4); $l = 0,3 \text{ см}$

На рис. 12 зображено залежність оптичної густини толуенних екстрактів ІА диклофенаку з різними ОБ поліметинового класу.

Встановлено, що межі рН, у яких відбувається утворення та максимальне вилучення ІА диклофенаку з досліджуваними барвниками, різні й залежать від $pK_{пр}$ та pK_f останніх, що визначається впливом природи й положенням їхніх замісників. Діапазон кислотності середовища, при якому відбувається максимальна екстракція іонних асоціатів диклофенаку із 5ФДІК, а саме $pH = 7-10$ (рис. 12 для кривої 3), добре узгоджується з даними, отриманими теоретично шляхом розрахування діаграм розподілу різних форм основного барвника та диклофенаку $pH = 7-11$ (рис. 3). Деякі відхилення пояснюємо впливом процесу екстракції на вищевказані величини.

Аналогічні закономірності відзначено під час дослідження ІА індометацину, кетопрофену та піроксикаму із ОБ АФ-FF, 6НБІК, ДІДК, АФ-SCN.

Вивчення впливу концентрації барвника на оптичну густину толуенних екстрактів іонних асоціатів диклофенаку подано на рисунку 13.

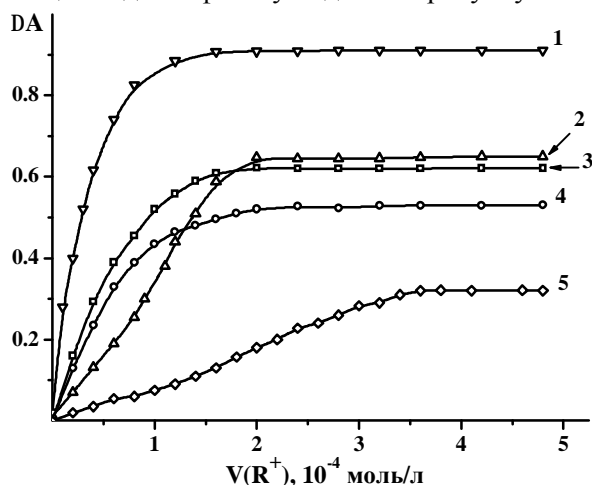


Рис. 13. Залежність оптичної густини екстрактів ІА диклофенаку від концентрації ОБ; 1 – АФ ($pH 8$), 2 – 5ФБІК ($pH 6$), 3 – ДІДК ($pH 8$), 4 – БІК ($pH 9$), 5 – АФ-SCN ($pH 9$); $(2-4) \cdot 10^{-5} \text{ моль/л диклофенаку}$; $0,8 \text{ моль/л Na}_2\text{SO}_4$ (для 1, 3, 4); толуен; $l = 0,3 \text{ см}$

Установлено, що максимальна екстракція ІА в шар органічного розчинника досягається при концентрації основного барвника $(1,5-3,0) \cdot 10^{-4} \text{ моль/л}$ (за винятком барвника АФ-SCN, для якого оптимальний вміст становить $(3,5-5,0) \cdot 10^{-4} \text{ моль/л}$), вище якої оптична густина екстрактів диклофенаку майже не змінюється.

Залежно від природи барвника інтенсивність аналітичного сигналу різний. Як видно, усі ці залежності описуються кривими насичення. Рівновага екстракції досягається за 30–45 с. Оптична

густина забарвлених екстрактів залишається незмінною щонайменше протягом однієї години. Найстійкіші ІА утворюються з основними барвниками АФ, ДІДК та БІК.

Рівновага утворення та екстракції ІА у двофазній системі описується рівнянням:



тоді константа екстракції [22] рівна:

$$K_{ex} = \frac{\{[Дик \cdot R] \cdot kS\}_o}{[Дик^-]_e \cdot [R^+]_e \cdot [S]_o^k} \quad (11)$$

або без урахування присутності молекул органічного розчинника:

$$K_{ex} = \frac{[R^+ \cdot Дик^-]_o}{[R^+]_e \cdot [Дик^-]_e} \quad (12)$$

Шляхом нескладних перетворень цю константу можна подати як добуток констант розподілу й асоціації:

$$K_D = \frac{[R \cdot Дик]_o}{[R \cdot Дик]_e}, \quad (13)$$

$$K_{as} = \frac{[R \cdot Дик]_e}{[R^+]_e \cdot [Дик^-]_e}, \quad (14)$$

$$K_{ex} = K_D \cdot K_{as}, \quad (15)$$

де $Дик^-$ – аніон диклофенаку, R^+ – катіон ОБ; $[R^+ \cdot Дик^-]_o$ – рівноважна концентрація іонного асоціату в органічній фазі; $[R^+ \cdot Дик^-]_e$ – рівноважна концентрація іонного асоціату у водній фазі; $[R^+]_e$ – рівноважна концентрація барвника у водній фазі; $[Дик^-]_e$ – рівноважна концентрація диклофенаку у водній фазі; K_{ex} – константа екстракції; K_D – константа розподілу; K_{as} – константа асоціації.

Склад іонних асоціатів

Для успішного проведення процесу екстракції ІА необхідним є передбачення хімізму утворення, вивчення та прогнозування спектрофотометричних та екстракційних властивостей, утворених у результаті хімічної реакції продуктів реакції. У фотометрії вирішення такого типу завдань часто неможливе без визначення складу сполук, які екстрагуються, та їх стійкості. Склад ІА досліджували відомими спектрофотометричними методами: ізомолярних серій (рис. 14) та зсуву рівноваги (рис. 15) [23]. Результати, отримані двома методами, добре узгоджуються.

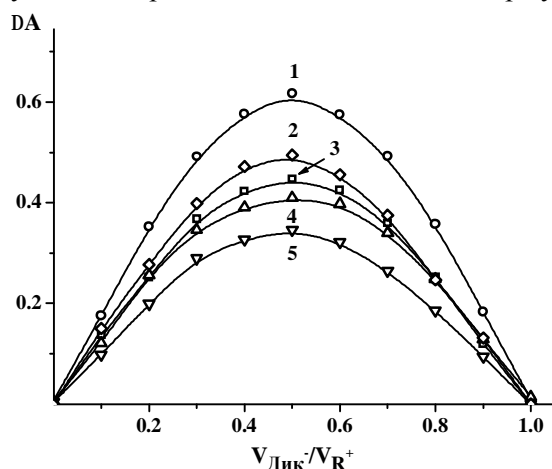


Рис. 14. Визначення співвідношення компонентів в іонному асоціаті диклофенаку із 1 – БІК, 2 – АФ FF, 3 – 5 ФДІК, 4 – АФ–SCN, 5 – ДІДК методом ізомолярних серій; толуен

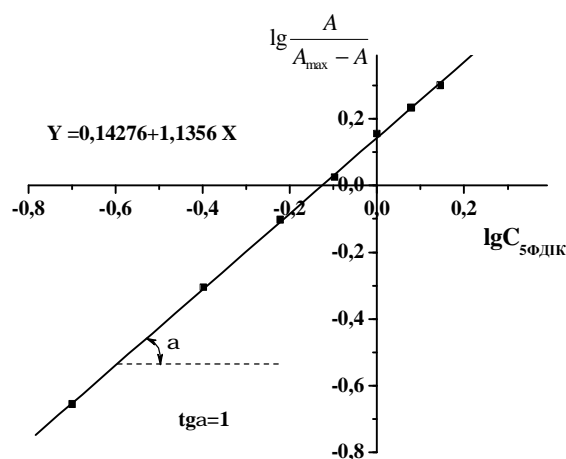


Рис. 15. Визначення співвідношення компонентів в іонному асоціаті диклофенаку з 5ФДІК методом Бенета–Френча

На рисунках 14 і 15 видно, що під час екстракції іонних асоціатів диклофенаку з досліджуваними ПБ утворюється ІА складу (R^+)(Дик $^-$) 1:1 (R^+ – однозарядна форма відповідного барвника, Дик $^-$ – аніон диклофенаку). Такий склад іонних асоціатів підтверджується тим, що спектри світлопоглинання водних та органічних розчинів барвників та їх комплексів із диклофенаком майже не відрізняються; невеликі зміни (рис. 3а) в положеннях максимумів пояснюються ефектом сольватохромії. Це також свідчить про утворення комплексних сполук типу іонних асоціатів зі співвідношенням компонентів (R^+) : (Дик $^-$) = 1:1. Щодо ІА піроксикаму (із АФ та АФ-SCN) та кетопрофену (із АФ та ДІДК), то в цьому разі склад комплексів, що утворюються, також становить 1:1 на відміну від ІА індометацину з АФ та 6НБІК, коли відбувається співекстракція іонних асоціатів складу 1:1 та 1:2.

Вплив природи та концентрації електролітів на екстракцію ІА диклофенаку й інших НПЗП

Досліджено вплив природи та концентрації висоловача на величину аналітичного сигналу екстрактів іонних асоціатів. У водну фазу вводили розчини таких солей: натрій, амоній та магній сульфату. А це приводить до покращення вилучення ІА диклофенаку й інших НПЗП і до значного збільшення величини аналітичного сигналу. Пояснюється це ефектом висоловання. Кількісно висоловання описується рівнянням Сеченова:

$$\lg \frac{S_g}{S_c} = kc \tag{16}$$

Якщо розглядати не розчинність, а зв'язану з нею величину екстракції, то рівняння перетворюється на таке:

$$\lg \frac{D}{P} = kc \tag{17}$$

де S_g , S_c – розчинність речовини у воді та в присутності солі, D – коефіцієнт розподілу, P – константа розподілу.

Солі понижують діелектричну проникність водного розчину і впливають на структуру води. Унаслідок гідратації солі зменшується кількість незв'язаної води. Залежність оптичної густини від природи та концентрації висоловача при екстракції ІА диклофенаку подано на рисунку 16. Установлено, що повніше ІА диклофенаку з АФ вилучається при концентрації 0,6–1,2 моль/л Na_2SO_4 (крива 1). Менший висоложуючий ефект спостерігається для $(NH_4)_2SO_4$ (крива 2) і ще менший для $MgSO_4$ (крива 3).

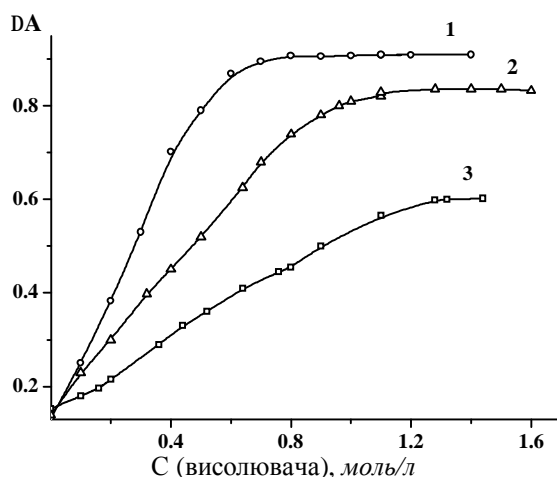


Рис. 16. Залежність оптичної густини від природи та концентрації висоловача: 1 – Na_2SO_4 , 2 – $(NH_4)_2SO_4$, 3 – $MgSO_4$; $3 \cdot 10^{-5}$ моль/л диклофенаку, $2 \cdot 10^{-4}$ моль/л АФ; $pH=8,55$, $l = 0,3$ см, $I = 540$ нм

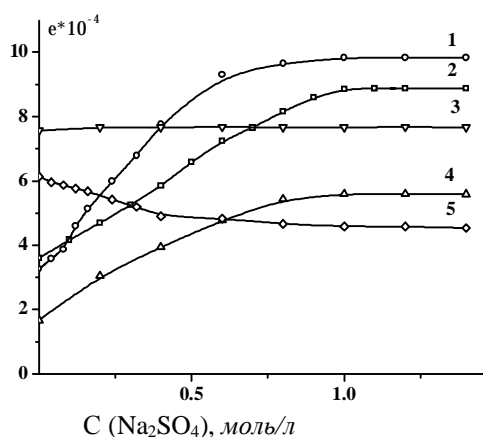


Рис. 17. Вплив концентрації натрій сульфату на чутливість реакції визначення диклофенаку із різними ОБ при екстракції толуеном; 1 – БІК (pH 9), 2 – АФ (pH 8), 3 – АФ-SCN (pH 9), 4 – ДІДК (pH 8), 5 – 5ФДІК (pH 8)

Крім того, $(NH_4)_2SO_4$ проявляє властивості буферних систем і може впливати на значення рН водного розчину за рахунок гідролізу. Це небажано, адже екстракція ІА диклофенаку, індометацину,

кетопрофену та піроксикаму з ОБ значною мірою залежить від рН середовища. Використанням $MgSO_4$ не завжди можна добитися повного вилучення ІА. Отже, для покращення екстракції ІА краще використовувати Na_2SO_4 .

Вплив концентрації натрій сульфату на чутливість реакції визначення диклофенаку з досліджуваними поліметиновими барвниками (БІКом, АФ, АФ-SCN, ДІДК, 5ФДІК) при екстракції толуеном подано на рисунку 17. Установлено, що ефект висолювання проявляється при екстракції ІА диклофенаку з використанням ОБ: БІК, АФ та ДІДК. Зворотний ефект (висолування) спостерігається під час додавання Na_2SO_4 до системи 5ФДІК – диклофенак. Уведення великої концентрації натрій сульфату на вилучення ІА диклофенаку з АФ-SCN при екстракції толуеном не впливає на аналітичний сигнал і на чутливість визначення диклофенаку.

Оптимальні умови утворення та екстракції ІА диклофенаку, індометацину, кетопрофену й піроксикаму з основними барвниками подано в таблиці 3.

Таблиця 3

Умови утворення та екстракції іонних асоціатів диклофенаку, індометацину, кетопрофену та піроксикаму з ПБ

НПЗП	ОБ	рН	$C(R^+), 10^{-4} M$	$C(Na_2SO_4), M$	Екстрагент
Диклофенак	АФ	7,0–10,0	1,5–5,0	0,6–1,2	толуен
		7,5–12,0	1,5–3,0	–	толуен:ДХЕ
	5ФДІК	5,5–6,5	2,0–5,0	–	толуен
	ДІДК	6,5–9,0	1,5–5,0	0,6–1,2	толуен
	БІК	9,0–11,0	2,0–5,0	0,6–1,2	толуен
Індометацин	АФ	7,0–10,0	1,0–2,0	0,6–1,2	толуен:ДХЕ
		8,0–10,0	1,0–2,0	–	толуен
	5НБІК	6,0–9,0	2,0–5,0	–	толуен:ДХЕ
Кетопрофен	АФ	9,0–11,0	3,0–5,0	1,3–1,6	толуен
	ДІДК	6,0–8,0	2,0–5,0	–	толуен
Піроксикам	АФ	5,5–12,0	0,8–4,0	–	толуен
		4,5–12,0	0,8–4,0	–	толуен:ДХЕ
	АФ-SCN	7,0–12,0	2,0–5,0	–	толуен

Основними вимогами щодо проведення екстракції є його характер та мета: селективна екстракція ІА досліджуваних НПЗП чи максимальна чутливість їх визначення. У кожному разі ці параметри повинні бути вибрані таким чином, щоб були задоволені потреби аналітичного визначення.

Вплив природи органічного розчинника на екстракцію ІА

Зважаючи на вищесказане, вдалий підбір органічного розчинника під час екстракції відіграє велике значення, адже існує прямий зв'язок між деякими властивостями розчинників та їх екстракційною (розчинною) здатністю [2, 24]. Крім того, слід враховувати розчинність речовини в органічному розчиннику, яка залежить від природи самої речовини. Проте для кожної системи вплив природи розчинника проявляється по-різному. На сьогодні не розроблено однозначних критеріїв для підбору екстрагентів при екстракції різних систем. Екстракційна здатність розчинників може бути пов'язана з наявністю в його молекулах певних функціональних груп. У низці екстрагентів гомологів збільшення неактивної частини молекули зменшує відносний вміст функціональної групи і знижує їх екстракційну здатність.

Вивчено вплив природи органічного розчинника на утворення та екстракцію ІА диклофенаку, індометацину, кетопрофену й піроксикаму. Як екстрагенти досліджувалися розчинники, які широко застосовуються в хіміко-аналітичному аналізі, а саме: аліфатичні, ароматичні (та їх галогенозаміщені) вуглеводні, деякі естери ацетатної кислоти, а також не лише індивідуальні розчинники, а й їх суміші. K_{ex} визначали за рівнянням 11.

У таблицях 4 та 5 подано основні спектрофотометричні характеристики ІА диклофенаку, індометацину, кетопрофену й піроксикаму з ПБ. Із таблиці 4 видно, що кращими екстрагентами для максимального вилучення ІА диклофенаку є толуен, бензен та бутилацетат. Молярний коефіцієнт світлопоглинання при вилученні ІА різними екстрагентами становить $(2,2–12,4) \cdot 10^4$ л·моль⁻¹·см⁻¹, ступінь вилучення одноразовою екстракцією досягає значень 78,8–99,9 %.

Спектрофотометричні характеристики ІА диклофенаку з ПБ

ОБ	Екстрагент	λ_{\max} , нм	ϵ , 10^4	A_k/A_x	R, %	K_{ex}
ДІДК	м-ксилен	641,1	6,7	11,8	91,3	–
	бутилацетат	641,1	3,4	2,8	91,3	–
	бензен	641,1	7,8	5,8	89,4	–
	CCl ₄	644,4	3,9	4,9	99,0	–
	толуен	641,9	5,6	5,5	96,4	–
АФ	о-ксилен	563,8	7,3	4,3	81,5	21,2
	м-ксилен	564,4	6,6	15,4	83,5	24,3
	бутилацетат	555,7	9,3	9,4	98,7	467,5
	бензен	564,6	12,4	12,0	99,9	479,0
	CCl ₄	565,4	5,9	18,0	80,7	20,6
	толуен	565,4	8,7	15,0	98,0	235,0
	толуен:ДХЕ	563,0	4,7	2,6	–	–
АФ-SCN	бутилацетат	558,1	2,2	1,4	83,0	–
	бензен	566,2	6,0	7,0	97,8	–
	толуен	566,2	7,7	9,5	98,9	–
БІК	м-ксилен	567,9	2,6	6,1	78,8	9,0
	бутилацетат	556,5	9,6	10,9	94,3	40,2
	бензен	566,2	10,5	28,4	88,1	18,0
	хлороформ	569,9	2,5	13,3	84,0	12,8
	толуен	566,2	9,1	10,7	82,6	11,5
5ФДІК	м-ксилен	582,5	5,1	3,8	91,4	2,2
	бутилацетат	574,4	5,2	1,7	91,8	2,1
	бензен	584,1	4,7	2,6	95,3	4,0
	о-ксилен	580,9	3,8	1,5	86,9	1,3
	толуен	580,9	5,0	6,6	98,6	14,0

Установлено, що кращими екстрагентами для вилучення ІА піроксикаму та кетопрофену (табл. 5) здебільшого є толуен та бензен. Молярний коефіцієнт світлопоглинання при вилученні ІА різними екстрагентами становить $(2,1-10,1) \cdot 10^4$ л·моль⁻¹·см⁻¹, ступінь вилучення одноразовою екстракцією досягає значень 40,2–99,8 %. Оптимальна екстракція індометацину з мінімальним вилученням простої солі барвника досягається під час використання суміші екстрагентів (20–25 % (об.) ДХЕ в толуен). Однак зі збільшенням вмісту ДХЕ відбувається вилучення не лише ІА індометацину, а й суттєве вилучення простої солі барвника, що знижує чутливість визначення. Молярний коефіцієнт світлопоглинання та ступінь вилучення ІА індометацину становлять $(2,1-10,1) \cdot 10^4$ л·моль⁻¹·см⁻¹ та 81,4–96,5 % відповідно.

Таким чином, найбільш ефективними під час екстракції ІА диклофенаку, піроксикаму та кетопрофену з ОБ є індивідуальні екстрагенти (ароматичні та їх галогенозаміщені вуглеводні). Під час визначення індометацину у вигляді ІА з ОБ кращим для екстракції є використання бінарних сумішей.

У літературі є відомості про те, що додавання у водну фазу донорно-активних розчинників (ДАР) приводить до значного підвищення чутливості визначення багатьох елементів [2; 21; 22; 25].

В утворенні ІА визначальну роль відіграють ділянки барвників із максимальною зосередженістю позитивного заряду, які відповідають за асоціативні властивості. Під час взаємодії ПБ із ДАР відбувається нуклеофільна сольватація, коли атакуються їх позитивно заряджені ділянки. У зв'язку з цим може бути конкуренція між аніоном та ДАР. Здатність розчинників до нуклеофільної атаки кількісно характеризують параметром нуклеофільності [2]. Чим більша ця величина, тим сильніша нуклеофільна сольватація.

Під час екстракції в присутності ДАР слід врахувати розподіл між фазами самого ДАР. За величиною констант розподілу між водою та бутилацетатом ці ДАР можна умовно розділити на дві групи: ДАР, що значною мірою ($K_d \gg 0,01$) переходять у фазу бутилацетату (ацетон, етанол), і розчинники, які майже не переходять ($K_d \ll 0,01$) у фазу бутилацетату (ДМФА, ДМСО) [25]. Досліджено вплив уведення до складу водної фази таких водорозчинних органічних розчинників, як диметилформамід (ДМФА), диметилсульфоксид (ДМСО), спирт, ацетон, 1,4-діоксан. Водночас вивчено системи з використанням різних основних барвників.

Спектрофотометричні характеристики ІА піроксикаму, індометацину, кетопрофену з поліметиновими барвниками

Органічний аніон	ОБ	Екстрагент	λ_{\max} , нм	ϵ , 10^4	A_K/A_x	R, %
Індометацин	АФ	толуен:ДХЕ	563,0	5,8	10,9	96,5
		толуен	563,0	1,9	5,4	85,5
		бензен	564,6	4,4	5,1	94,3
		м-ксилол	564,6	3,2	4,5	79,0
	БНБК	толуен	563,0	2,9	6,0	87,0
		толуен:ДХЕ	558,0	4,3	6,1	91,0
		бензен	564,0	3,2	3,1	86,3
		амілацетат	552,0	7,4	2,2	81,4
Кетопрофен	АФ	толуен	563,0	8,5	15,6	98,9
		бензен	560,0	5,3	6,3	93,4
		о-ксилен	563,0	6,4	8,7	97,6
	ДДК	толуен	640,0	4,2	15,2	99,0
		бензен	641,0	4,0	7,8	92,8
		м-ксилен	640,0	3,4	9,16	97,6
		бутилацетат	641,0	2,1	3,1	87,2
	Піроксикам	АФ	толуен	564,6	8,7	26,7
толуен:ДХЕ			565,4	5,8	2,8	—
бензен			564,6	10,1	20,9	99,8
о-ксилен			563,0	4,8	1,7	40,2
CCl ₄			564,6	5,6	—	63,6
АФ-SCN		толуен	568,7	8,0	12,6	97,8
		бензен	568,7	7,2	13,8	91,3
		о-ксилен	568,7	2,5	1,8	80,3

Додавання у водну фазу найменшої порції водорозчинного органічного розчинника етанолу, ДМСО, ацетону, 1,4-діоксану, як видно з рисунка 18, призводить до пониження процесу екстракції ІА диклофенаку (антагоністичний ефект). У разі використання ДМФА спостерігається деяке підвищення чутливості визначення диклофенаку з 5ФДК за рахунок збільшення оптичної густини досліджуваного розчину з одночасним пониженням оптичної густини холостого дослідження, коли відбувається часткове пригнічення вилучення простої солі барвника (синергетичний ефект). Константи сольватації, розраховані методом зсуву рівноваги ($\log K_s$) (рис. 19) у системі диклофенак-БК, становлять 4,27 для ДМФА, 3,05 для ДМСО, 1,22 для 1,4-діоксану й лише 0,85 для ацетону.

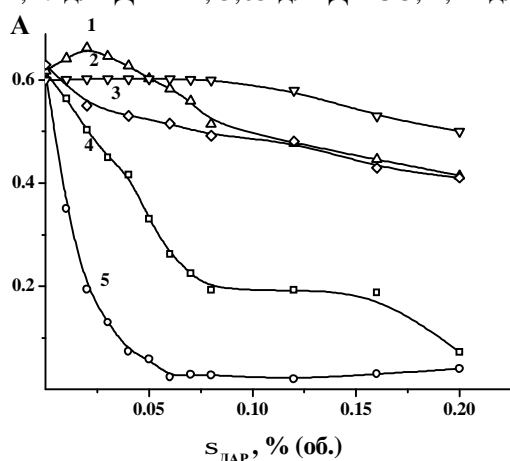


Рис. 18. Вплив природи та вмісту донорно-активного органічного розчинника на оптичну густину толуельних екстрактів ІА диклофенаку; 1 – ДМФА, 2 – етанол, 3 – ДМСО, 4 – ацетон, 5 – 1,4-діоксан; $4 \cdot 10^{-5}$ моль/л диклофенаку, $3,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л 5ФБІКу; $pH = 8,0$, $l = 0,3$ см, $l = 580,9$ нм

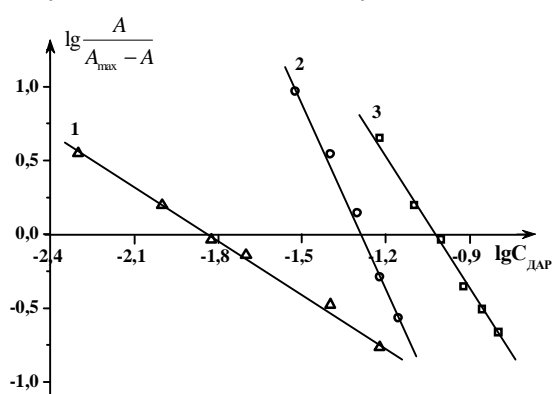


Рис. 19. Визначення сольватних чисел ДАР методом зсуву рівноваги в системі Дик-БК; 1 – ДМФА, 2 – ДМСО, 3 – 1,4-діоксан

Установлено, що результат екстракції для різних використаних систем із різними водорозчинними органічними розчинниками є різним. Якщо процес сольватації барвника ДАР (S) виразити рівнянням:



і взяти до уваги, що в органічну фазу переходить переважно несольватована ДАР форма ІА, то вираз для розрахунку коефіцієнта розподілу ІА можна записати так:

$$D = \frac{[(\text{Дик}^-)(R^+)]_o}{[(\text{Дик}^-)(R^+)]_u} + [RS_k]_u \quad (19)$$

Після нескладних перетворень (при $[\text{Дик}^-] = \text{const}$) отримаємо рівняння прямої:

$$\lg\left(\frac{K_d}{D-1}\right) = \lg K_s + k \lg[S], \quad (20)$$

яке дає змогу розрахувати значення K_s (константа сольватації барвника ДАР) і сольватне число k для різних розчинників. Загальні дані впливу ДАР та розрахованих для них сольватних чисел під час екстракції ІА диклофенаку з АФ, АФ-SCN, БІК, 5ФБІК толуеном наведено в таблиці 6.

Таблиця 6

Сольватні числа різних ДАР при екстракції ІА диклофенаку толуеном

Система	Сольватне число ДАР			
	ДМФА	ДМСО	1,4-діоксан	ацетон
Дик-АФ	1,43*	1,88	0,77*	1,67
Дик-(АФ-SCN)	1,18*	1,79*	0,42*	1,22*
Дик-БІК	4,27	3,05	1,22*	0,85*
Дик-5ФДІК	1,47*	2,70	0,94*	0,70*

* Пригнічення екстракції

Показано, що зі збільшенням сольватного числа від 1,67 одиниць відповідного донорно-активного розчинника відбувається покращення вилучення іонного асоціату диклофенаку (синергетичний ефект).

Селективність

Не менш важливою властивістю будь-якої аналітичної методики є селективність, яка характеризує можливість визначення необхідного компонента в присутності інших. Критерієм оцінки селективності є фактор селективності, що визначається як максимальне співвідношення концентрацій стороннього компонента, при якому спостерігається незначне, але постійне відхилення значень оптичної густини екстракту порівняно зі стандартним розчином, у якому сторонні компоненти відсутні. У нашому дослідженні оцінку селективності проводили, використовуючи фактори, які відповідають відхиленню значень оптичної густини стосовно стандарту близько 3 %. Загалом визначенню компонентів можуть заважати супутні речовини такого типу:

1. Речовини, що впливають на розподіл ІА між фазами, а це можуть бути електроліти-висолювачі, електроліти-всолювачі, поліелектроліти.

2. Речовини, здатні руйнувати ІА: сильні окисники, відновники, комплексоутворювачі, катіонні ПАР.

3. Речовини, здатні взаємодіяти з ОБ з утворенням ІА: іони металів у присутності ацидолігандів, органічні речовини кислотного характеру (органічні кислоти, аніонні ПАР, феноли тощо), неорганічні аніони (Γ , SCN^- , NO_3^-).

Найбільш раціональний шлях підвищення селективності визначення – це створення певних специфічних умов проведення екстракції ІА. Можна припустити, що визначенню диклофенаку та інших НПЗП із цими ОБ заважатимуть компоненти, які за цих умов здатні утворювати ІА та реагувати із цими ОБ аналогічно диклофенаку, кетопрофену, піроксикаму, індометацину, а також речовини, які присутні як наповнювачі у фармпрепаратах. Слід звернути увагу, що велика концен-

трація інших елементів може також заважати фотометричному визначенню диклофенаку, хоча самі не утворюватимуть ІА в цих умовах. У таблицях 7 і 8 наведено вплив різних іонів та речовин на визначення диклофенаку, індометацину, кетопрофену та піроксикаму з дослідженими поліметинними барвниками екстракційно-фотометричним методом.

Установлено, що визначенню диклофенаку заважатиме присутність перенат і роданід іонів, які здатні до утворення та екстракції ІА із ОБ. Диклофенак можливо визначати в присутності 100–200-кратних кількостях глюкози, лактози, гліцину, гістидину, оксалату, що присутні як наповнювачі у фармпрепаратах (табл. 7).

Таблиця 7

Селективність екстракційно-фотометричного визначення диклофенаку

Сторонній іон	Кратні кількості іонів та речовин				
	АФ	ДІДК	5ФДІК	БІК	АФ-SCN
Cl ⁻	2500	500	1800	3000	8000
Br ⁻	Заважає	5	70	5	Заважає
I ⁻	2	3	Заважає	Заважає	Заважає
SO ₄ ²⁻	40000	1000	1500	40000	800
PO ₄ ³⁻	300	200	1400	200	200
NO ₃ ⁻	150	150	1000	120	150
CH ₃ COO ⁻	100	100	1500	100	150
Анальгін	100	50	600	20	10
Аспірин	10	10	10	10	8
Глюкоза	150	120	120	150	150
Лактоза	100	100	100	120	120
Гліцин	130	110	100	110	100
Гістидин	100	100	100	100	100
C ₂ O ₄ ²⁻	200	180	200	200	150

Умови визначення з відповідними ОБ:

АФ – рН 8, $4 \cdot 10^{-5}$ моль/л диклофенаку, $2 \cdot 10^{-4}$ моль/л ОБ, 0,8 моль/л Na₂SO₄, толуен, $\lambda_{\max} = 565,4$ нм, $l = 0,3$ см;

ДІДК – рН 8, $4 \cdot 10^{-5}$ моль/л диклофенаку, $2 \cdot 10^{-4}$ моль/л ОБ, 0,8 моль/л Na₂SO₄, толуен, $\lambda_{\max} = 641,9$ нм, $l = 0,3$ см;

БІК – рН 9, $4 \cdot 10^{-5}$ моль/л диклофенаку, $2 \cdot 10^{-4}$ моль/л ОБ, 0,8 моль/л Na₂SO₄, толуен, $\lambda_{\max} = 566,2$ нм, $l = 0,3$ см;

5ФДІК – рН 8, $4 \cdot 10^{-5}$ моль/л диклофенаку, $2 \cdot 10^{-4}$ моль/л ОБ, толуен, $\lambda_{\max} = 580,9$ нм, $l = 0,3$ см;

АФ-SCN – рН 9, $4 \cdot 10^{-5}$ моль/л диклофенаку, $4 \cdot 10^{-4}$ моль/л ОБ, толуен, $\lambda_{\max} = 566,2$ нм, $l = 0,3$ см.

Із таблиці 8 видно, що визначенню індометацину, кетопрофену та піроксикаму не заважає присутність значних кількостей іонів та органічних речовин (100–200-кратні кількості глюкози, лактози, гліцину, гістидину, оксалату). Показано також, що, регулюючи умовами екстракції, можна досягти їх селективного визначення в сумісній присутності.

Таблиця 8

Селективність екстракційно-фотометричного визначення піроксикаму, індометацину, кетопрофену

Сторонній іон	Кратні кількості іонів та речовин					
	піроксикам		індометацин		кетопрофен	
	АФ	АФ-SCN	АФ	6НБІК	АФ	ДІДК
1	2	3	4	5	6	7
Cl ⁻	4000	2000	2500	1300	2000	200
Br ⁻	50	70	20	20	50	50
NO ₃ ⁻	250	160	500	400	600	120
SO ₄ ²⁻	3000	3000	4000	4000	40000	150

1	2	3	4	5	6	7
PO ₄ ³⁻	3000	2000	3000	3000	3000	3000
CH ₃ COO ⁻	650	600	630	600	600	600
Диклофенак	заважає	заважає	заважає	не зав.	заважає	заважає
Кетопрофен	не зав.	не досл.	–	не зав.	*	*
Піроксикам	*	*	заважає	заважає	не зав.	не досл.
Індометацин	заважає	не досл.	*	*	не зав.	не заваж.
Ібупрофен	не зав.	не досл.	–	–	заважає	не заваж.
Напроксен	не заваж.	не досл.	–	–	заважає	не заваж.

Умови визначення з ОБ:

- Інд: АФ – рН 8, $4 \cdot 10^{-5}$ моль/л Інд, $1,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л ОБ, 0,8 моль/л Na₂SO₄, толуен:ДХЕ (4,5:0,5) $\lambda_{\max} = 563,0$ нм, $l = 0,3$ см;
 БНБІК – рН 8,5, $4 \cdot 10^{-5}$ моль/л Інд, $2 \cdot 10^{-4}$ моль/л ОБ, толуен:ДХЕ $\lambda_{\max} = 558,0$ нм, $l = 0,3$ см;
 Кет: АФ – рН 10, $4 \cdot 10^{-5}$ моль/л Кет, $2 \cdot 10^{-4}$ моль/л ОБ, 1,6 моль/л Na₂SO₄, толуен, $\lambda_{\max} = 563,0$ нм, $l = 0,3$ см;
 ДІДК – рН 7,5, $4 \cdot 10^{-5}$ моль/л Кет, $2 \cdot 10^{-4}$ моль/л ОБ, толуен, $\lambda_{\max} = 640,0$ нм, $l = 0,3$ см;
 Пір: АФ – рН 6, $4 \cdot 10^{-5}$ моль/л Пір, $4 \cdot 10^{-4}$ моль/л ОБ, толуен, $\lambda_{\max} = 564,6$ нм, $l = 0,3$ см;
 АФ-SCN – рН 6, $4 \cdot 10^{-5}$ моль/л Пір, $4 \cdot 10^{-4}$ моль/л ОБ, толуен, $\lambda_{\max} = 568,7$ нм, $l = 0,3$ см.

Безумовною перевагою розроблених нами методик [26–34] екстракційно-фотометричного визначення диклофенаку, індометацину, кетопрофену та піроксикаму є їхня висока чутливість, селективність та надійність. Висока селективність цього визначення пояснюється тим, що екстракцією “відсікається” група речовин, здатних утворювати ІА із ПБ у водній фазі.

Інший важливий момент – змінна область кислотності, а також умови утворення та екстракції ІА НПЗП з ПБ, при якій спостерігається максимальний аналітичний сигнал.

Висновки. Досліджено умови утворення іонних асоціатів диклофенаку, індометацину, кетопрофену та піроксикаму з поліметиновими барвниками (АФ-FF, БІК, ДІДК, АФ-SCN, 5ФДІК, 5НБІК). Установлено, що іонні асоціати добре екстрагуються аліфатичними, ароматичними та їхніми галогенозаміщеними вуглеводнями, а також деякими естерами ацетатної кислоти в широкому діапазоні рН водної фази.

Вивчено вплив різних факторів на утворення та екстракцію іонних асоціатів диклофенаку та інших нестероїдних протизапальних препаратів. Показано, що регулюючи рН середовища, можна регулювати й селективність визначення. Суттєво покращує екстракцію ІА введення в водну фазу речовин, які мають висоложуючу здатність (натрій, амоній, магній сульфат).

Попереднє введення в водну фазу донорно-активних розчинників, які змішуються з водою (ДМФА, ДМСО, 1,4-діоксан, ацетону, спирту), у деяких системах приводить до покращення екстракції ІА диклофенаку. Розраховано сольватні числа для різних водорозчинних розчинників. Під час використання ДАР зі значенням сольватного числа більше двох проявляється синергетичний ефект.

Визначено спектрофотометричні й екстракційні характеристики іонних асоціатів диклофенаку та інших досліджуваних НПЗП з основними барвниками. Високі значення молярних коефіцієнтів світлопоглинання ($\epsilon = 19\,000$ – $124\,000$) свідчать про високу чутливість таких реакцій і перспективність їх використання в аналізі.

Література

1. Базель Я. Р. Про екстракційну здатність поліметинових барвників / Я. Р. Базель // Наук. вісн. Ужгор. ун-ту. Сер. : Хімія. – 1997. – Вип. 2. – С. 3–5.
2. Базель Я. Р. Іонні асоціати ацидокомплексів металів з поліметиновими барвниками у фотометричному аналізі та іонометрії : автореф. дис. ... д-ра хім. наук : спец. 02.00.02 “Аналітична хімія” / Я. Р. Базель. – К., 1999. – 35 с.
3. Базель Я. Р. Состояние цианиновых красителей на основе 1,3,3-триметил-3Н-индолия в водных и водно-органических средах / Я. Р. Базель, Я. И. Студеняк, П. П. Киш // Журн. аналит. химии. – 1993. – Т. 48, № 4. – С. 631–643.

4. Kormosh Zh. The state and chemical-analytical properties of certain polymethine dyes in aqueous solutions / Zh. Kormosh, Ya. Bazel, A. Tolmachov // *Acta Chim. Slov.* – 2002. – Vol. 49, № 4. – P. 795–804.
5. Лурье Ю. Ю. Справочник по аналитической химии / Лурье Ю. Ю. – М. : Химия, 1979. – 480 с.
6. Моррисон Ф. Экстракция в аналитической химии / Ф. Моррисон, Г. Фрейзер. – М. : Госхимиздат, 1960. – 311 с.
7. Блюм И. А. Экстракционно-фотометрические методы анализа с применением основных красителей / Блюм И. А. – М. : Наука, 1970. – 220 с.
8. Моррисон Ф. Экстракция в аналитической химии / Ф. Моррисон, Г. Фрейзер. – М. : Госхимиздат, 1960. – 311 с.
9. Коренман И. М. Экстракция в анализе органических веществ / Коренман И. М. – М. : Химия, 1977. – 200 с.
10. Шкумбатюк Р. С. Іонні асоціати нітрофенолів з основними поліметиновими барвниками у спектрофотометричному аналізі та іонометрії : автореф. дис. ... канд. хім. наук : спец. 02.00.02 “Аналітична хімія” / Р. С. Шкумбатюк. – Ужгород, 2008. – 20 с.
11. Кормош Ж. О. Кольорові твердофазні реакції Re(VII) з поліметиновими барвниками / Ж. О. Кормош, Я. Р. Базель, О. Г. Ворониш // *Наук. вісн. Ужгор. ун-ту. Сер. : Хімія.* – 2001. – № 6. – С. 62–65.
12. Базель Я. Р. Аналітичне застосування реакцій хлорату (VII) з основними / Я. Р. Базель // *Укр. хім. журн.* – 1998. – Т. 64, № 1. – С. 62–66.
13. Antonić J. Determination of NSAIDs in river sediment samples / J. Antonić, E. Heath // *Anal. Bional. Chem.* – 2007. – Vol. 387, № 4. – P. 1337–1342.
14. Maitani Y. Determination of the acid dissociation constants in ethanol-water mixtures and partition coefficients for diclofenac / Y. Maitani, M. Nakagaki, T. Nagai // *Intern. J. Pharmaceutics.* – 1991. – Vol. 74, № 2–3. – P. 105–116.
15. Escandar G. M. Spectrofluorimetric method for the determination of piroxicam and pyridoxine / G. M. Escandar, A. J. Bystol, A. D. Campiglia // *Anal. Chim. Acta.* – 2002. – Vol. 466, № 2. – P. 275–283.
16. Takács-Novák K. Multiwavelength spectrophotometric determination of acid dissociation constants. Part V : Microconstants and tautomeric ratios of diprotic amphoteric drugs / K. Takács-Novák, K. Y. Tam // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2000. – Vol. 21, № 6. – P. 1171–1182.
17. Чорна Т. О. Різномірні асоціації за участю іонів ксантенових барвників у водних розчинах : автореф. дис. ... канд. хім. наук : спец. 02.00.04 “Фізична хімія” / Т. О. Чорна. – Х., 2005. – 18 с.
18. Кормош Ж. О. Електронна будова деяких стиролових барвників / Ж. О. Кормош, Я. Р. Базель // *Наук. вісн. Ужгор. ун-ту. Сер. : Хімія.* – 2000. – № 5. – С. 81–83.
19. Кормош Ж. О. Електронна будова деяких карбоціанінових барвників / Ж. О. Кормош, Я. Р. Базель, О. Г. Ворониш // *Наук. вісн. Ужгор. ун-ту. Сер. : Хімія.* – 2001. – № 6. – С. 34–36.
20. Базель Я. Р. Екстракційно-фотометричне визначення вольфраму (VI) з основними ціановими барвниками сумішами органічних розчинників / Я. Р. Базель, Ж. О. Кормош, Я. І. Студеняк // *Укр. хім. журн.* – 1996. – Т. 62, № 1. – С. 50–55.
21. Кормош Ж. А. Экстракция оксианионов основными полиметиновыми красителями из водных и вводно-органических сред. Экстракционно-фотометрическое определение рения (VII) и вольфрама (VI) / Ж. А. Кормош, Я. Р. Базель // *Журн. аналит. химии.* – 1999. – Т. 54, № 7. – С. 690–694.
22. Кормош Ж. О. Синергетичний та антагоністичний ефекти при екстракції іонних асоціатів Ренію (VII) / Ж. О. Кормош, Я. Р. Базель // *Наук. вісн. Волин. держ. ун-ту ім. Лесі Українки.* – 2000. – № 5 : Хім. науки. – С. 81–83.
23. Булатов М. И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа / М. И. Булатов, И. П. Калинин. – Л. : Химия, 1986. – 432 с.
24. Коренман Я. И. Экстракция органических соединений / Я. И. Коренман // *Сорос. образ. журн.* – 1997. – № 1. – С. 40–44.
25. Kormosh Zh. Extraction and spectrophotometric determination of diclofenac in pharmaceuticals / Zh. Kormosh, I. Hunka, Ya. Bazel // *J. Chinese Chem. Soc.* – 2008. – Vol. 55. – P. 356–361.
26. Пат. u200705487, МПК51 G 01 N 33/15. Спосіб екстракційно-фотометричного визначення диклофенаку / Кормош Ж. О., Гунька І. П. ; заявник та патентовласник Волин. держ. ун-т ім. Лесі Українки. – № 26294 ; заявл. 18.05.07 ; опубл. 10.09.07, Бюл. № 14.
27. Утворення та екстракція іонного асоціату піроксикаму / Ж. О. Кормош, І. П. Гунька // *Наук. вісн. Волин. держ. ун-ту ім. Лесі Українки.* – 2007. – Вип. 15 : Хім. науки. – С. 27–31.
28. Гунька І. П. Нові аналітичні форми на основі іонних асоціатів для визначення диклофенаку / І. П. Гунька, Ж. О. Кормош, К. С. Бабаць // *Сучасні проблеми хімії : тези доп. Сьомої всеукр. конф. студ. та асп., Київ, 18–19 трав. 2006 р.* – К., 2006. – С. 235.

29. Гунька І. П. Іонні асоціати диклофенаку та основних барвників у фотометрії та іонометрії / І. П. Гунька, Ж. О. Кормош // Сучасні проблеми хімії : тези доп. Восьмої всеукр. конф. студ. та асп., Київ, 21–23 трав. 2007 р. – К., 2007. – С. 157.
30. Кормош Ж. А. Астрафлоксин – эффективный реагент для спектрофотометрического определения пироксикама и кетопрофена / Ж. А. Кормош, И. П. Гунька // Проблемы теорем. и эксперимент. Аналит. химии : тез. докл. IV регион. науч. конф., Пермь, 31 марта – 3 апр. 2008 г. – Пермь, 2008. – С. 44.
31. Гунька І. П. Спектрофотометричне визначення кетопрофену / І. П. Гунька, Ж. О. Кормош // Современные направления теоретических и прикладных исследований '2008 : сб. науч. тр. Междунар. науч.-практ. конф., Одесса, 15–25 марта, 2008 г. – Одесса, 2008. – С. 3–4.
32. Гунька І. П. Екстракційно-фотометричне визначення диклофенаку у вигляді іонного асоціату із основним барвником / І. П. Гунька, Ж. О. Кормош // Relaxed, nonlinear and acoustic optical processes : Materials – Growth and optical properties : Third International Workshop, Lutsk–Shatsk Lakes, September 06–10, 2006. – Lutsk, 2006. – 169 p.
33. Кормош Ж. О. Нові аналітичні форми на основі іонних асоціатів для визначення диклофенаку та аспірину / Ж. О. Кормош, І. П. Гунька, А. В. Лагановський, Я. Р. Базель // Аналіт. контроль якості та безпеки продукції промислового виробництва і продовольчої сировини. Питання підготовки фахівців для випробувальних лабораторій : програма та тези доп. сесії Наук. ради НАН України з проблеми “Аналітична хімія”, Одеса, 22–26 трав. 2006 р. – О., 2006. – С. 43–44.
34. Кормош Ж. А. Экстракционно-фотометрическое определение пироксикама и кетопрофена / Ж. А. Кормош, И. П. Гунька, Я. Р. Базель, Й. С. Балог // Relaxed, nonlinear and acoustic optical processes : Materials – Growth and optical properties : Fourth International Workshop, Lutsk–Shatsk Lakes, June 01–05, 2008 : materials. – Lutsk, 2008. – P. 130–131.

Статтю подано до редколегії
19.02.2010 р.