УДК 615.45.07:543.257

ІОНОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З ВИКОРИСТАННЯМ МОДИФІКОВАНИХ ПЛІВКОВИХ ІОНСЕЛЕКТИВНИХ ЕЛЕКТРОДІВ

М.А.Зарєченський, В.В.Болотов, О.Г.Кизим

Національний фармацевтичний університет,
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua

Ключові слова: плівкові іонселективні електроди (ІСЕ); промислові ІСЕ; хімічна модифікація; кондиціювання ІСЕ; час кондиціювання ІСЕ; модифіковані ІСЕ; електродна функція ІСЕ; іонометричний аналіз органічних лікарських речовин

Розроблено спосіб модифікації промислових плівкових іонселективних електродів з функціями неорганічних іонів для придання їм селективності до органічних іонів. Це дозволило з використанням модифікованих електродів виконувати іонометричний аналіз органічних іонів компонентів лікарських форм.

IONOMETRIC ANALYSIS OF DRUG FORMS USING MODIFIED FILM ION SELEKTIVE ELECTRODES
M.A.Zarechensky, V.V.Bolotov, Ye.G.Kisim
The method for chemical modification of commercial film ion selective electrodes was developed with aim to give a selectivity to organic ions of drug forms for them. The metods for analysis of organic components of drug forms are proposed on the basis of these electrodes.

ИОНОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПЛЕНОЧНЫХ ИОНСЕЛЕКТИВНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ
М.А.Зареченский, В.В.Болотов, Е.Г.Кизим
Разработан способ модификации промышленных пленочных ионселективных электродов с функциями неорганических ионов для придания им селективности к органическим ионам. С использованием модифицированных электродов были разработаны ионометрические методики анализа органических ионов компонентов лекарственных форм.

Іонселективні електроди (ІСЕ) знайшли широке застосування в різних областях аналітичної хімії [1, 2]. Їх також рекомендують для використання у фармацевтичному аналізі [3-5]. Але відсутність промислових ІСЕ на органічні іони лікарських речовин суттєво обмежує використання іонометрії у фармацевтичному аналізі. Цих труднощів можна уникнути при використанні хімічної модифікації мембран плівкових промислових ІСЕ на неорганічні іони. Хімічну модифікацію мембран таких електродів здійснюють шляхом їх кондиціювання у розчинах органічних іонів лікарських речовин. Це приводить не тільки до покращення електроаналітичних властивостей ІСЕ [6-9], а також і до виникнення у них електродної функції до органічних іонів лікарських речовин [10-18]. Це, можливо, пов'язано з взаємодією електродоактивної речовини мембрани електрода з органічними іонами-модифікаторами. При цьому утворюються більш міцні комплекси (іонні асоціати). Такі взаємодії описуються рівновагами:

$$[\mathrm{Kat\ R_1}] + \mathrm{R_2} \rightleftarrows [\mathrm{R_1R_2}] + \mathrm{Kat} \qquad (1)$$

$$[\mathrm{An\ R_1}] + \mathrm{R_2} \rightleftarrows [\mathrm{R_1R_2}] + \mathrm{An} \qquad (2)$$

де: Kat і An — неорганічний катіон або аніон відповідно;
R_1 — антиіон електродоактивної речовини;
R_2 — органічний катіон-модифікатор у рівнянні (1) та органічний аніон-модифікатор у рівнянні (2).

Наслідком цього є зростання $K_{сел}$ до іона-модифікатора [19].

Таким чином, хімічна модифікація промислових ІСЕ дозволяє розширити їх аналітичні можливості та на їх основі створити нові ІСЕ з функціями органічних іонів лікарських речовин.

Метою роботи було проведення модифікації промислових ІСЕ на неорганічні іони для придання їм функцій на органічні іони лікарських речовин.

У табл. 1 наведені типи ІСЕ, які модифікуються, та розчини лікарських субстанцій для їх кондиціювання.

Для дослідження електродних функцій модифікованих ІСЕ використовували електрохімічний ланцюг з переносом:

Електрод порівняння	Сольовий місток	Розчин, що аналізують	ІСЕ	(3)

Таблиця 1

Типи ІСЕ, мембрани яких модифікуються

Тип ІСЕ	Основна функція	Розчин лікарських субстанцій для кондиціювання (модифікатор $C=1\cdot10^{-1}$ М)
ЕМ-К-01	K^+	Азафен; Аміназин; Дипразин; Нонахлазин
ЕМ-NH_4-01	NH_4^+	Дибазол; Супрастин
ЕМ-Са-01	Ca^{2+}	Новокаїн; Лідокаїну гідрохлорид; Тримекаїн; Папаверин; Аміназин
ЕМ-Mg-01	Mg^{2+}	Папаверин; Аміназин
ЕМ-Br-01	Br^-	Диклофенак натрію; Норсульфазол натрію; Бензоат натрію; Саліцилат натрію
ЕМ-NO_3-01	NO_3^-	Диклофенак натрію; Норсульфазол натрію; Бензоат натрію; Саліцилат натрію
ЕМ-BF_4-01	BF_4^-	Диклофенак натрію; Норсульфазол натрію; Бензоат натрію; Сульфацил натрію
ЕМ-SCN-01	SCN-	Диклофенак натрію; Вікасол

У роботі наведені результати досліджень тільки тих лікарських речовин, після модифікації у розчинах яких ІСЕ набувають електродної функції з достатнім інтервалом лінійності та величиною крутизни до відповідного органічного іона-модифікатора.

Таблиця 2

Параметри рівняння (2) у модифікованих ІСЕ

Тип ІСЕ	E_0	S	Лікарська речовина	$K_{сел}$
ЕМ-К-01	170,8	58,6	Азафен	$7,2\cdot10^4$
	156,3	58,3	Дипразин	$6,4\cdot10^4$
	179,2	58,6	Аміназин	$5,1\cdot10^4$
	181,0	58,4	Нонахлазин	$3,6\cdot10^3$
	160,4		Дибазол	$2,71\cdot10^4$
ЕМ-NH_4-01	131,2	58,7	Дибазол	$5,8\cdot10^4$
	143,8	58,2	Супрастин	$4,3\cdot10^3$
ЕМ-Са-01	274,3	57,5	Новокаїн	$1,2\cdot10^7$
	224,3	58,1	Лідокаїну гідрохлорид	$1,2\cdot10^7$
	238,4	57,9	Тримекаїн	$3,7\cdot10^5$
	262,3	58,4	Аміназин	$5,7\cdot10^4$
	197,8	57,8	Папаверин	$2,6\cdot10^4$
ЕМ-Mg-01	207,5	58,6	Папаверин	$2,6\cdot10^4$
	250,8	58,9	Аміназин	$4,0\cdot10^4$
ЕМ-Br-01	-284,8	58,3	Диклофенак натрію	$2,2\cdot10^4$
	2,3	58,4	Бензоат натрію	$2,7\cdot10^3$
	-247,4	58,8	Саліцилат натрію	$8,7\cdot10^3$
ЕМ-NO_3-01	-416,7	58,5	Диклофенак натрію	$2,8\cdot10^4$
	-82,6	58,4	Норсульфазол натрію	$2,9\cdot10^3$
ЕМ-BF_4-01	-389,7	58,6	Диклофенак натрію	$6,2\cdot10^3$
	-247,4	58,8	Саліцилат натрію	$8,7\cdot10^3$
	-321,8	57,6	Сульфаніл натрію	$7,4\cdot10^2$
ЕМ-SCN-01	-215,8	57,4	Диклофенак натрію	$3,2\cdot10^4$
	-17,8	57,2	Вікасол	$7,4\cdot10^2$

Лінійність електродної функції модифікованих електродів описували рівнянням [9]:

$$E = E_0 + S\lg C, \quad (4)$$

де: E — електрорушійна сила (ЕРС) ланцюга (3), мВ;
S — крутизна електродної функції модифікованого ІСЕ;
C — концентрація органічного іона, М.

Параметри рівняння (4) для кожного з модифікованих електродів розраховували за методом найменших квадратів [20] за результатами дослідження їх електродної функції у ланцюзі (3). Значення розрахованих параметрів рівняння (4) для досліджуваних лікарських речовин наведені у табл. 2.

Лінійність електродної функції модифікованих ІСЕ спостерігається в інтервалі концентрацій: $(1,0\pm\pm0,3)\cdot10^{-1}$ — $(1,0\pm0,2)\cdot10^{-4}$ М.

У табл. 2 також наведені значення коефіцієнтів потенціометричної селективності ($K_{сел}$) модифікованих ІСЕ, які були визначені методом біионних потенціалів [19]. Значення величин $K_{сел}$ свідчать про високу селективність модифікованих ІСЕ до ряду органічних іонів лікарських речовин. Подібна селективність може бути наслідком високої ліпофільності комплексів органічних іонів з електродоактивною речовиною мембрани ІСЕ.

При іонометричному аналізі лікарських форм використовують електрохімічний ланцюг (3) і рівняння (4), параметри якого були визначені завчасно.

Концентрацію лікарської речовини, C_a (г/100см^3) у рідких лікарських формах розраховували за формулою:

$$C_a = \frac{C_x \cdot M_м \cdot V_{м.к.}}{10 \cdot V_a}, \quad (5)$$

де: C_x — концентрація проби, моль/дм^3, яку знаходять за градуювальним графіком;
$M_м$ — молярна маса лікарської речовини;
V_a і $V_{м.к.}$ — об'єми, см^3, аліквоти рідкої лікарської форми та мірної колби, в якій аліквота розчинювалась, відповідно.

Вміст лікарської речовини, m(г) у 1 таблетці розраховували за формулою:

$$m = \frac{C_x \cdot M_м \cdot V_{м.к.} \cdot m_c}{1000 \cdot m_н}, \quad (6)$$

де: $V_{м.к.}$ — об'єм мірної колби, в якій розчинювали наважку таблеткової маси, см^3;
m_c — середня маса таблетки, г;
$m_н$ — маса наважки розтертої таблеткової маси, г.

Вміст лікарської речовини у порошках m(г) розраховують за такою формулою:

$$m = \frac{C_x \cdot M_м \cdot V_{м.к.} \cdot m_п}{1000 \cdot m_н}, \quad (7)$$

де: $m_н$ — маса наважки, г порошку, яку розчиняли в об'ємі $V_{м.к.}$;
$m_п$ — маса порошку, г згідно з прописом.

Таблиця 3

Результати іонометричного аналізу лікарських форм

Лікарська форма	Модифікований ІСЕ	Знайдено (n=5, α=0,95)	±А,%
Азафен таблетки по 0,025 г	ЕМ-К-01	0,0239±0,0005	2,99
Дипразин таблетки по 0,025 г	ЕМ-К-01	0,0221±0,0004	1,81
Нонахлазин таблетки по 0,03 г	ЕМ-К-01	0,0318±0,0007	2,20
Аміназин розчин для ін'єкцій 2,5%	ЕМ-Mg-01	2,541±0,053	2,09
Папаверину гідрохлорид розчин для ін'єкцій 2,0%	ЕМ-Mg-01	2,024±0,038	1,87
Дибазол розчин для ін'єкцій 1,0%	ЕМ-NH_4-01	1,027±0,023	2,24
Супрастин розчин для ін'єкцій 1,0%	ЕМ-NH_4-01	0,984±0,019	1,93
Новокаїн розчин для ін'єкцій 2,0%	ЕМ-Ca-01	2,063±0,041	1,98
Лідокаїну гідрохлорид розчин для ін'єкцій 2,0%	ЕМ-Ca-01	2,028±0,036	1,78
Тримекаїн розчин для ін'єкцій 2,0%	ЕМ-Ca-01	4,905±0,096	1,96
Вікасол розчин для ін'єкцій 1,0%	ЕМ-SCN-01	1,019±0,023	2,25
Норсульфазол натрію 10% розчин	ЕМ-NO_3-01	99,74±1,16	1,16
Диклофенак натрію таблетки по 0,025 г	ЕМ-Br-01	0,0265±0,0005	1,89
Бензоат натрію порошок по 0,25 г	ЕМ-Br-01	99,43±1,28	1,29
Саліцилат натрію порошок по 0,25 г	ЕМ-Br-01	99,62±1,06	1,06
Сульфацил натрію 20% розчин	ЕМ-BF_4-01	99,08±1,37	1,38

У табл. 3 наведені вихідні дані для іонометричного аналізу деяких лікарських форм та результати їх аналізів.

Результати аналізу лікарських форм методом іонометрії з використанням модифікованих ІСЕ свідчать, що відносна похибка визначень не перевищує норми допустимих відхилень згідно з вимогами АНД, що дозволяє рекомендувати цей метод для аналізу лікарських форм.

Експериментальна частина

Методика хімічної модифікації

Хімічна модифікація мембран плівкових промислових ІСЕ на неорганічні іони здійснювалась шляхом їх кондиціювання у розчинах субстанцій відповідних лікарських речовин.

Для приготування розчинів для кондиціювання використовувались субстанції фармакопейної чистоти.

Для хімічної модифікації використовувалися лише ті промислові ІСЕ, відповідні характеристики яких співпадали з паспортними даними.

Попередніми дослідженнями було встановлено, що час кондиціювання при t=25° повинен бути не менше 24 годин.

Час кондиціювання встановлювали експериментально і вважали оптимальним той, після якого подальше кондиціювання не приводило до покращення електродних характеристик модифікованих ІСЕ.

Вимірювання ЕРС ланцюга (3) здійснювалось на іономірі І-130.

Вибір оптимальних умов визначення з модифікованими ІСЕ

Розчини для побудови градуювального графіка готують таким чином. За точною наважкою лікарської речовини готують $1 \cdot 10^{-1}$ М розчин. Далі послідовним декадним розведенням готують розчини до концентрації $1 \cdot 10^{-4}$ М. Розчини, починаючи з меншої концентрації, поміщають у чарунку ланцюга (3) і вимірюють ЕРС (Е). Знайдено, що для отримання надійного градуювального графіка потрібно ЕРС ланцюга (3) вимірювати через 3-5 хв після занурювання електрода у розчин.

Отримані дані використовують для побудови градуювального графіка у координатах: ЕРС (Е) — lgC.

Але краще концентрацію досліджуваних розчинів визначати за допомогою рівняння (4), параметри якого розраховані за методом найменших квадратів [19].

Методика аналізу лікарських форм

При аналізі лікарських форми використовують або відповідний об'єм розчину (для рідких лікарських форм), або масу наважки лікарської форми (таблетки, порошки), щоб після відповідного їх розчинення у воді концентрація речовини, яку аналізують, знаходилась у інтервалі $1 \cdot 10^{-2}$-$1 \cdot 10^{-3}$ М.

Аліквоту приготованого таким чином розчину поміщають у чарунку ланцюга (3) і вимірюють ЕРС (Е).

Висновки

1. Кондиціюванням ряду промислових ІСЕ на неорганічні іони за допомогою розчинів орга-

нічних лікарських препаратів отримані модифіковані ІСЕ на відповідні органічні іони цих препаратів.

2. Розроблені методики аналізу ряду органічних речовин у лікарських формах з використанням модифікованих ІСЕ.

Література

1. *Eric Bakker, Martin Telting-Diaz. // Anal. Chem. — 2002. — Vol. 74, №12. — P. 2781-2799.*
2. *Diamond D., Seward E. // Talanta. — 1997. — Vol. 44, №5. — P. 749-753.*
3. *Державна фармакопея України. — Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр" — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2000. — 556 с.*
4. *European Pharmacopeia. 4 ed. — Council of Europe Strasbourg, 2002. — 2416 p.*
5. *Encyclopedia of Pharmaconical Technology. — New York, Toronto, Tokio: Marcel Dekker, 2002. — 3032 p.*
6. *Selvaraja T., Ramaraja R. // Electrochem. Com. — 2003. — Vol. 5, №8. — P.667-672.*
7. *Karyakin A.A., Ivanova Y.N., Karyakina E.E. // Electrochem. Com. — 2003. — Vol. 5, №8. — P. 677-680.*
8. *Lindino C.A., Bulhoes L.O. // Anal. Chem. Acta. — 1996. — Vol. 334, №3. — P. 317-322.*
9. *Shem S.M., Chan C.M. // J. Electroanal. Chem. — 2003. — Vol. 543, №2. — P. 161-173.*
10. *Котов В.В., Перегончая О.В. // Тезисы Всероссийского симпозиума: "Современные проблемы хроматографии." — М., 2002. — С. 75.*
11. *Xu J., Wang Y,. Xian Y. // Talanta. — 2003. — Vol. 60, №6. — P. 1123-1130.*
12. *Зарєченський М.А., Кизим О.Г. // Вісник фармації. — 1995. — №1-2. — С 35-37.*
13. *Kang T., Xie Z., Shen G. // Talanta. — 1997. — Vol. 45, №2. — P. 291-296.*
14. *Yu A.-M., Chun-Xiang He, Zhou J. // Fresenius J. Anal. Chem. — 1977. — Vol. 357, №1. — P. 84-85.*
15. *Логинова Л.П., Маслий О.Г. // Вопр. химии и химтехнол. — 1999. — №1. — С. 216-218.*
16. *Chen C.H., Collinson M.M. // J. Electroanal. Chem. — 1997. — Vol. 420, №1-2. — P. 243-249.*
17. *Shin-Han Wang, Tse-Chuan Chou. // Electroanalysis. — 2000. — Vol. 12, №6. — P. 468-470.*
18. *Wroblewski W., Chudy M. // Anal. Chem. Acta. — 1999. — Vol.401, №1. — P. 105-110.*
19. *Корыта И., Штулик К. Ионоселективные электроды. — М: Мир, 1989. — 272 с.*
20. *Львовский Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул. — М.: Высш. шк., 1988. — 239 с.*

Надійшла до редакції 06.05.2003 р.