

УДК 543.422.3;543.645.9

РОЗРОБКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ДИКЛОФЕНАК-СЕЛЕКТИВНОГО ЕЛЕКТРОДУ

© 2007 Ж. О. Кормош¹, І. П. Гунька¹, Я. Р. Базель^{2,3}

Розроблений диклофенак-селективний електрод із пластифікованою полівінілхлоридною мембраною, що містить як електродоактивну речовину іонний асоціат диклофенаку з фуксином. Інтервал лінійності електродної функції розробленого електроду знаходиться в межах $1 \cdot 10^{-5}$ – $5 \cdot 10^{-2}$ моль/л, крутизна - 42.2 – 59.0 мВ/рС. Робочий інтервал рН електроду – 6 - 12.

Сучасна фармацевтична промисловість вимагає нових ефективних методів контролю якості лікарських препаратів. Особливо потрібними є методики аналізу, які дозволяли б проводити експресне визначення речовин без попередніх стадій пробопідготовки. В той же час чимало методик, що затверджені Державною Фармакопеею України [1], такими властивостями не володіють.

Відкритий в 1971 році диклофенак (ДК) признають на даний час “золотим стандартом” ревматології, з яким порівнюють нові лікарські препарати. ДК має виражену протизапальну, анальгетичну та антипіретичну активність [2]. Серед найбільш ефективних нестероїдних протизапальних засобів він є кращим по співвідношенню вираженості протизапальної та знеболювальної дії і переносності пацієнтами. Безумовною перевагою диклофенаку є різноманітність його лікарських форм – ін’єкції, капсули, пігулки, гелі.

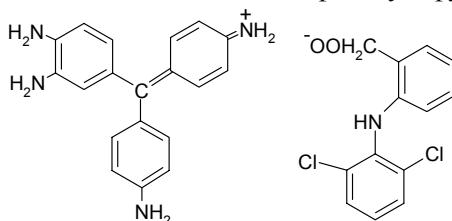
Для визначення диклофенаку відомі гравіметричні [3], потенціометричні [4 – 6], хроматографічні [7 – 8], флуориметричні [9 – 12] та спектрофотометричні [11, 13 – 21] методи.

Актуальним є пошук нових речовин для створення диклофенак-селективних електродів. Показано [22], що іонні асоціати є перспективними речовинами для створення пластифікованих іоноселективних електродів.

У даній роботі як електродоактивну речовину досліджено іонний асоціат диклофенаку (ДК) з фуксином (Ф).

Експериментальна частина

Були дослідженні полівінілхлоридні мембрани пластифіковані дибутилфталатом (ДБФ), диоктилфталатом (ДОФ), динонілфталатом (ДНФ), дибутилсебаценатом (ДБС), трикрезилфосфатом (ТКФ). Як ЕАР використали іонний асоціат диклофенаку з фуксином (Ф):



Синтез мембран проводили за відомою методикою [23].

Потенціометричне вимірювання проводили на іономірі И-160.М (точність вимірювання ± 1.0 мВ); як електрод порівняння використовували хлорсрібний електрод при температурі 20.0 ± 1.0 °С.

Для вимірювання ЕРС використовували електрохімічне коло:

Ag, AgCl||KCl (нас.) || досліджуваній розчин | мембрана | внутрішній розчин | струмовідвід
 $[ДК]=1 \cdot 10^{-7} - 1 \cdot 10^{-2}$ М $[ДК]=1 \cdot 10^{-2}$ М

¹ Волинський державний університет ім. Лесі Українки, пр. Волі, 13, м. Луцьк

² Ужгородський національний університет, вул. Підгірна, 46, м. Ужгород

³ Університет П. Й. Шафарика, вул. Мойзесова, 11, м. Кошіце, Словачія

pH розчинів підтримували за допомогою універсального буферного розчину (0.04 М оцтової, борної і фосфорної кислот у певному співвідношенні з 0.2 М NaOH), яке контролювали потенціометрично.

Розчини диклофенаку готували розчиненням точної наважки натрій диклофенаку в універсальному буферному розчині. Іонну силу розчину підтримували 0.1 н KCl.

Для аналізу медичні препарати готували наступним чином.

Розчини для ін'єкцій. Вміст п'яти ампул ретельно переносили у мірну колбу на 50 мл, вносили 5 мл буферного розчину pH 8, 5 мл 1.0 н KCl, доводячи об'єм дистильованою водою до мітки.

Таблетки. П'ятнадцять таблеток розтирали до порошкоподібного стану, зважували, розчиняли у 25 мл дистильованої води і відділяли від твердих частинок (добавок) фільтруванням. Вносили 5 мл буферного розчину pH 8, 5 мл 1.0 н KCl. Об'єм доводили до мітки у колбі на 50 мл.

Гелі. Наважку гелю зважували, розчиняли у 25 мл дистильованої води та фільтрували. У колбу на 50 мл вносили 5 мл буферного розчину pH 8 та 5 мл 1.0 н KCl. Об'єм доводили до мітки дистильованою водою.

Результати та їх обговорення

Встановлено, що диклофенак з фуксином утворює іонний асоціат, який можна виділити у твердому вигляді. З виділених ІА синтезовано низку пластифікованих мембранних електродів, які володіють необхідною гомогенністю та еластичністю. Відомо, що основні хіміко-аналітичні характеристики (межа виявлення, лінійність Нернстівської функції, селективність) іоноселективних електродів визначаються якісним та кількісним складом мембрани [23].

Таблиця 1. Вплив природи пластифікатора на характеристики досліджених електродів

Пластифікатор, %	pH	Крутизна електродної функції, мВ/рС _{дк}	Лінійність електродної функції, моль/л	Межа виявлення, моль/л
ДНФ, 45	6 – 12	42.2 ± 1.2	1·10 ⁻⁵ –5·10 ⁻²	2.5·10 ⁻⁶
ДОФ, 45		45.0 ± 1.0	1·10 ⁻⁵ –5·10 ⁻²	4.0·10 ⁻⁶
ДБФ, 45		45.1 ± 1.1	1·10 ⁻⁵ –5·10 ⁻²	4.0·10 ⁻⁶
ТКФ, 45		59.0 ± 1.0	5·10 ⁻⁵ –5·10 ⁻²	2.0·10 ⁻⁵
ДБС, 45		44.4 ± 1.0	5·10 ⁻⁵ –5·10 ⁻²	2.0·10 ⁻⁵

Таблиця 2. Значення $-lgK_{DCF,I}^{pot}$ та межі виявлення для різних електродів

	Іон	Fe(II)-фталоціанін, [6]	Комплекс ДК з ГДПБ, [4]	Pt HgI ₂ (DFC) ₂ графіт, [5]	ІА з фуксином
$-lgK_{DCF,I}^{pot}$	Cl ⁻	2.3	2.6	0.36	не заважає
	Br ⁻	3.3	3.3	дані відсутні	5.0
	I ⁻	2.9	дані відсутні	те ж	4.9
	JO ₃ ⁻	3.3	те ж	–”–	4.7
	NO ₂ ⁻	3.2	–”–	–”–	не заважає
	NO ₃ ⁻	2.0	2.3	не заважає	те ж
	SO ₄ ²⁻	3.0	дані відсутні	3.9	–”–
	SCN ⁻	3.5	те ж	дані відсутні	3.0
	PO ₄ ³⁻	3.8	–”–	те ж	не заважає
	тартрат	3.6	–”–	–”–	те ж
	бензоат	3.3	–”–	2.1	–”–
	саліцилат	2.7	–”–	2.0	2.8
	глюкоза	3.2	2.8	не заважає	не заважає
	Mg ²⁺	дані відсутні	3.2	дані відсутні	те ж
	Ca ²⁺	те ж	3.1	те ж	–”–
	Na ⁺	–”–	1.3	–”–	–”–
	K ⁺	–”–	3.0	–”–	–”–
	гліцин	–”–	2.6	–”–	–”–
гістидин	–”–	дані відсутні	–”–	–”–	
перхлорат	–”–	–”–	не заважає	3.4	
Межа виявлення, моль/л		4.4·10 ⁻⁶	4.0·10 ⁻⁶	3.2·10 ⁻⁶	2.5·10 ⁻⁶

Нами оптимізований склад мембран. Досліджено вплив природи та концентрації пластифікатора та вмісту електродоактивної речовини на характеристики електродів.

Як видно (табл. 1, рис.1), за ефективністю досліджені пластифікатори можна розмістити в ряд: ТКФ > ДБФ = ДОФ > ДНФ = ДБС.

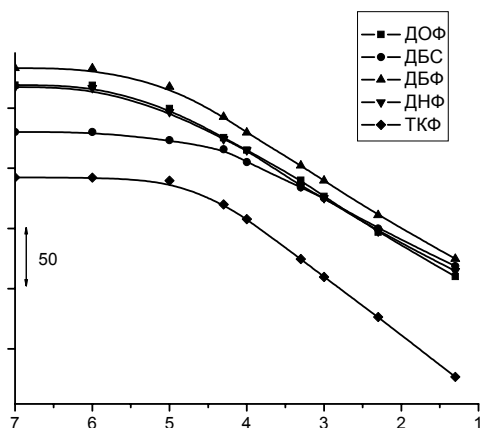


Рис. 1. Вплив природи пластифікатора на відклик диклофенак-селективного електроду (рН = 7; масова частка іонного асоціату - 9 %; пластифікатора - 45.5 %).

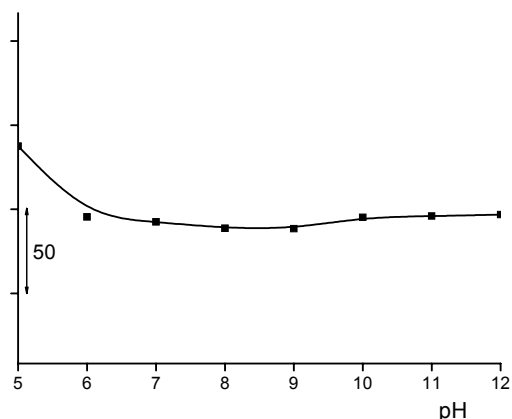


Рис. 2. Вплив рН розчину на відклик диклофенак-селективного електроду (С_{дк} = 1·10⁻² моль/л; масова частка іонного асоціату - 9 %; трикрезилфосфату - 45.5 %).

При вивченні впливу вмісту ЕАР у мембрані дослідження показали, що в межах 5 – 40 % ЕАР крутизна електродної функції зберігаються. Деякі незначні зміни помітні у лінійності та межі виявлення.

Робоча область рН функціонування електроду лежить в інтервалі 6 – 12 (рис. 2). Широкий інтервал рН є зручним при використанні таких електродів.

Час життя електроду визначається в основному частотою його використання (в середньому це 3.0 – 3.5 місяці від дня його виготовлення). З часом вміст розчинника в мембрані зменшується і це приводить до порушення їх структури й, ймовірно, до обмеження часу життя електродів. Час відклику електродів складає 2-3 с для 10⁻⁴ – 10⁻² моль/л і 5-6 с для 10⁻⁷ – 10⁻⁵ моль/л диклофенаку (рис. 3) і практично не залежить від природи пластифікатора, але залежить від вмісту електродоактивної речовини.

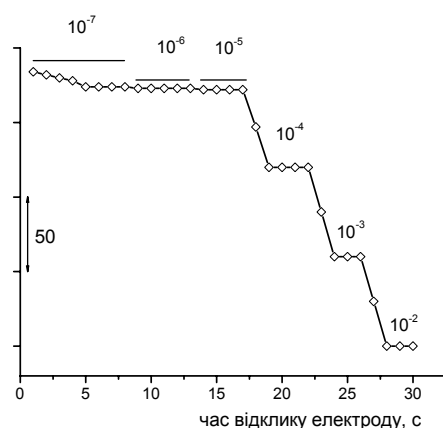


Рис. 3. Час відклику електроду на іони диклофенаку (рН = 7; масова частка іонного асоціату - 9 %; трикрезилфосфату - 45.5 %).

Досліджено, також, вплив концентрації внутрішнього розчину порівняння. Для цього використовували 1·10⁻² і 5·10⁻² моль/л розчини диклофенаку. Встановлено, що концентрація внутрішнього розчину не має суттєвого впливу на динамічний інтервал, нахил та час відклику системи.

Коефіцієнти селективності створеного диклофенак-селективного електроду визначали за рекомендаціями [23-24]. Встановлено, що визначенню не заважають Cl⁻, Br⁻, J⁻, NO₂⁻, NO₃⁻, SO₄²⁻, PO₄³⁻, Na⁺, K⁺, тартат-, цитрат-, бензоат-, саліцилат-, фталат-іони, глюкоза, оксалат, гліцин, гістидин, аспірин та ін (табл. 2). Визначення можна проводити в присутності 600-кратних кількостях SCN⁻, ClO₄⁻. Як видно, розроблені нами диклофенак-селективні електроди характеризуються значно кращими значеннями коефіцієнту потенціометричної селективності, як відомі в літературі.

Щоб оцінити здатність потенціометричного сенсору для визначення диклофенаку в роботі із реальними зразками, визначали вміст диклофенаку у фармацевтичних препаратах.

Таблиця 3. Результати визначення диклофенаку в різних лікарських формах ($n = 5$; $P = 0.95$)

Зразок	Згідно специфікації, мг	Знайдено диклофенаку, мг	S_r
Диклоберл ретард*	100	99.8 ± 1.2	0.01
Диклофенак натрію*	25	24.9 ± 1.1	0.04
Наклофен*	75	74.5 ± 1.3	0.01
Наклофен**	75	74.6 ± 1.2	0.01
Наклофен дуо*	75	74.7 ± 1.0	0.01
Диклофенак ретард**	75	74.9 ± 1.3	0.01
Диклоран плюс***	10	9.6 ± 0.5	0.04
Диклак Гель***	10	9.6 ± 0.6	0.05

* - Таблетки; ** - Розчини для ін'єкцій; *** - Гель.

Як видно, із результатів наведених у табл. 3, розроблені електроди можуть бути рекомендовані для визначення диклофенаку у фармацевтичних препаратах.

Висновки

Встановлено, що синтезований ІА за участю фуксину та диклофенаку може бути використаний як ЕАР для диклофенак-селективного електроду. Досліджено умови роботи запропонованого сенсору на основі ІА в залежності від рН розчину, природи пластифікатора, концентрації внутрішнього розчину, концентрації диклофенаку, часу відгуку, часу життя електроду та ін. Вивчено питання селективності мембранного сенсору. На основі вивченої системи розроблено нову чутливу та селективну, просту у виконанні методику потенціометричного визначення диклофенаку, яка апробована при його визначенні у різних фармацевтичних препаратах.

Подяка

Робота виконана при підтримці Міжнародного Вишеградського Фонду (№ 997015) та частковій фінансовій підтримці Міністерств освіти і науки України (грант № М/177-2006) і Словацької Республіки (грант № APVV SK-UA-00806) та Grant Agency VEGA SR (Project № 1/4450/07).

Література

1. Государственная Фармакопея Украины // Государственное предприятие „Научно-экспертный фармакопейный центр”. I-е изд.: Пер. с укр. – Харьков: Государственное предприятие „Научно-экспертный фармакопейный центр”, 2004.– 672 с.
2. Компендиум 2003 – Лекарственные препараты/ Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2003. 1388 с.
3. Tubino M., L. de Souza R. // J. of AOAC Internat. – 2005. – 88. – P. 1684 – 1687.
4. Shamsipur M., Jalali F., Ershad S. // J. of Pharm. and Biomed. Anal. – 2005. – 37. – P. 943 – 947.
5. Santini A. O., Pezza H. R., Pezza L. // Talanta. – 2006. – 68. – P. 636 – 642.
6. Saad S.M. Hassan, Wagiha H. Mahmoud, Mohamed A.F. Elmosallany, Mahra. H. Almazooqi // J. of Pharm. and Biomed. Anal. – 2005. – 39. – P. 315 – 321.
7. Arcelloni C., Lanzi R., Pedercini S. And all. // J. of Chromatography B. – 2001. – 763. – P. 195 – 200.
8. Roškar R., Kmetec V. // J. of Chromatography B. – 2003. – 788. – P. 57 – 64.
9. Arancibia J. A., Boldrini M. A., Escandar G. M. // Talanta. – 2000. – 52. – P. 261 – 268.
10. Damiani P. C., Bearzotti M., Cabezón M. A., Olivieri A. C. // J. of Pharm. and Biomed. Anal. – 1999. – 20. – P. 587 – 590.
11. N. M. el. Kousy // J. of Pharm. and Biomed. Anal. – 1999. – 20. – P. 185 – 194.

12. Carreira L. A., Rizk M., El-Shabrawy Y. and all. // J. of Pharm. and Biomed. Anal. – 1995. – 13. – P. 1331 – 1337.
13. Sena M. M., Chaudhry Z. F., Collins C. H., Poppi R. J. // J. of Pharm. and Biomed. Anal. – 2004. – 36. – P. 743 – 749.
14. Ghasemi J., Niazi A., Chobadi S. // J. of the Chin. Chem. Soc. – 2005. – 52. – P. 1049 – 1054.
15. Chasemi J., Niazi A., Ghobadi S. // Pharm. Chem. J. – 2005. – 39. – P. 671 – 675.
16. L. de Souza R., Tubino M. // J. Brazil Chem. Soc. – 2005. – 16. – P. 1068 – 1073.
17. Botello J. C., Caballero G. P. // Talanta. – 1995. – 42. – P. 105 – 108.
18. Soledad García M., Isabel Alberro M. and all. // J. of Pharm. and Biomed. Anal. – 1998. – 17. – P. 267 – 273.
19. Matin A. A., Farajzadeh M. A., Joyuban A. // IL Farmaco. – 2005. – 60. – P. 855 – 858.
20. Agatonović-Kuštrin S., Živanović Lj., Zečević M., Radulović D. // Journal of Pharm. and Biomed. Anal. – 1997. – 16. – P. 147 – 158.
21. Sastry C.S.P., Prasad Tipirneni A.S.R., Suryanarayana M.V. // Analyst. – 1989. – 114. – P. 513 – 515.
22. Базель Я.Р. // Журн. аналит. химии. – 2002. – 57. – С. 1066 – 1070.
23. Камман К. Работа с ионоселективными электродами. – М.: Мир, 1972. – 283 с.
24. Buck R. P., Linder E. // Pure Appl. Chem. 1994. – 66. – P. 527.

Поступила в редакцию 22 апреля 2007 г.

Kharkov University Bulletin. 2007. №770. Chemical Series. Issue 15(38). Zh. O. Kormosh, I. P. Hunka, Ya. R. Bazel. The development and study of diclofenac-selective electrode.

A diclofenac-selective electrode with the plasticized polyvinylchloride membrane has been designed. The electrode contains an ionic associate of diclofenac with a fuchsine as ionofore and responds to diclofenac in a linear range of $1 \cdot 10^{-5}$ – $5 \cdot 10^{-2}$ mol/l with a slope of 42.2 – 59.0 mV/pC. The potentiometric response is independent of the solution's pH and its range is 6 – 12.