

УДК 543.426: 546.65: 547.831.9: 615.07

**ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФОСФАТА ДЕКСАМЕТАЗОНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ ТЬ(III)**© 2008 Д. И. Александрова<sup>1</sup>, А. В. Егорова<sup>1</sup>, Ю. В. Скрипинец<sup>1</sup>, В. П. Городнюк<sup>1</sup>, В. П. Антонович<sup>1</sup>, И. В. Украинцев<sup>2</sup>

Изучены люминесцентные характеристики комплексов Eu(III) и Tb(III) с фторсодержащими амидами гидроксидинолинкарбоновой кислоты (L<sub>1-8</sub>). Установлено, что в присутствии фосфат-ионов наблюдается тушение сенсibilизированной люминесценции ионов лантанидов. Комплекс Tb(III) – L<sub>8</sub> выбран в качестве аналитической формы для люминесцентного определения лекарственного препарата динатриевой соли фосфата дексаметазона (ФД). Предел обнаружения ФД составляет 0.03 мкг/мл.

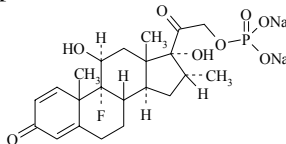
Динатриевая соль фосфата дексаметазона (ФД) - 9-фтор-11β,17-дигидрокси-16α-метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-21-ил динатрия фосфат – синтетический глюкокортикоид, обладает выраженным противовоспалительным, противоаллергическим, а также противошоковым действием. В литературе известны некоторые методы определения ФД в фармацевтических препаратах [1-3] и биообъектах [4,5], такие как, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), капиллярный электрофорез, полярография.

Сенсibilизированная люминесценция лантанидов (Ln) широко используется для определения лекарственных препаратов различных классов, молекулы которых способны к комплексообразованию с ионами Ln(III): производных бензойной и салициловой кислот [6]; нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов – производных антралиновой, пропионовой кислот [7,8]; хинолонов и фторохинолонов - ломелофлоксацина [9,10], энрофлоксацина [11], налидиксовой кислоты [12,13], норфлоксацина [14]; антибиотиков тетрациклинового ряда – тетрациклина [15], окситетрациклина [16,17] метациклина [18,19]; препаратов различных классов: теофиллина [20], стероидных гормонов [21], катехоламинов [22].

Особый интерес в последние годы вызывает возможность аналитического использования не только явления сенсibilизации люминесценции ионов лантанидов, но и её тушения или увеличения некоторыми анионами неорганической и органической природы. Данный эффект широко используется для определения различных анионов: хлоридов [23,24], фосфатов [25], фторидов [26], карбонат- и бикарбонат-ионов [27], цитратов [28], малатов [28,29] и лактат-ионов [30].

Ранее нами было установлено, что введение в системы Eu (Tb) (III) - L различных анионов (цитрат-, тартрат-, фосфат-ионов), как свободных, так и связанных с протонированными формами органических оснований, приводит к изменению интенсивности люминесценции (Ллюм) ионов Ln (III). Этот эффект использован для определения лекарственных препаратов – солей органических оснований (цитратов оксаладина, сиденафила и буторфанола тартрата), катионы которых не образуют комплексов с ионами Ln (III) и не сенсibilизируют их люминесценцию, но анионы (цитрат, тартрат) существенно усиливают интенсивность люминесценции [31-33].

Цель данной работы заключалась в изучении спектрально-люминесцентных свойств комплексов Eu(III) и Tb(III) с рядом фторсодержащих амидов гидроксидинолин-3-карбоновой кислоты и в выборе соответствующей аналитической формы, пригодной для люминесцентного определения динатриевой соли фосфата дексаметазона в лекарственной форме:



динатриевая соль фосфата дексаметазона (ФД)

<sup>1</sup> Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины 65080 Одесса, Люстдорфская дорога, 86, Украина; e-mail: physchem@paco.net

<sup>2</sup> Национальный фармацевтический университет 61002 Харьков, ул. Блюхера, 4, Украина

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Реагенты.** В работе использовали стандартные растворы хлоридов европия и тербия (0.01 моль/л), которые готовили из соответствующих оксидов высокой чистоты. Концентрацию металлов стандартизовали комплексометрически.

Лиганды – фторсодержащие амиды гидроксидолинкарбоновой кислоты ( $L_1 - L_8$ ) – синтезированы, очищены и идентифицированы по известным методикам [34].

Исходные растворы ( $1 \times 10^{-3}$  моль/л) реагентов  $L_{1-8}$  получали растворением их точных навесок в диметилформамиде (ДМФА). Рабочие растворы реагентов готовили соответствующим разбавлением ДМФА.

Исходный раствор ( $1 \times 10^{-3}$  моль/л) гидрофосфата калия готовили растворением точной навески в воде, а его рабочий раствор получали соответствующим разбавлением водой.

Исходный раствор динатриевой соли фосфата дексаметазона (100 мкг/мл) готовили растворением точной навески фармацевтической субстанции в воде. Рабочий раствор ФД (10 мкг/мл) получали разбавлением водой.

Растворы ( $1 \times 10^{-2}$  моль/л) поверхностно-активных веществ готовили растворением точных навесок в воде.

Необходимые значения pH растворов устанавливали с помощью 40%-ного водного раствора уротропина.

Все использованные реактивы были квалификации ч.д.а. и х.ч., вода – бидистиллированная.

**Аппаратура.** Спектры люминесценции и возбуждения, а также времена жизни регистрировали с помощью спектрофлуориметров: ИСП-51 с ртутно-кварцевой лампой СВД-120А, Aminco-Bowman Series 2 (SLM – Aminco, Rochester, NY) с двойным источником света (ксеноновая лампа 150-W сплошного спектра и импульсная лампа), CM2203 «SOLAR» (Беларусь) с ксеноновой лампой 150-W. Все измерения проводили при комнатной температуре (21-23°C). Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре UV-2401 PC (Shimadzu).

При вычислении величин соотношения интенсивностей полос ( $\eta$ ), соответствующих сверхчувствительным и магнитно-дипольным переходам, определяли площади под их контуром (с учетом поправки на спектральную чувствительность фотоумножителя) с помощью программы Microcal Origin 6.0 software (1991–1999, Northampton, USA).

Для получения кривых затухания люминесценции изученных комплексов использовали возбуждение образца импульсами света длительностью до 6 мс, с временным разрешением 10 мкс и 30 повторами. Для вычисления значений времён жизни обсчитывали кривые затухания люминесценции с использованием программы Microcal Origin 6.0.

Значения энергий триплетных уровней лигандов определяли, регистрируя спектры фосфоресценции их комплексов с ионом гадолиния при 77°K [35].

Значения pH растворов измеряли с помощью pH-метра Lab 850 (Schott Instruments GmbH, Germany) со стеклянным электродом, калибровку которого проводили с помощью стандартных буферных растворов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

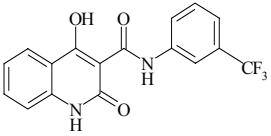
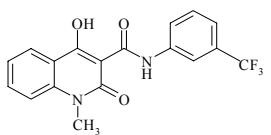
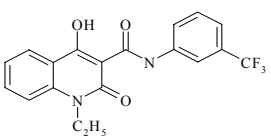
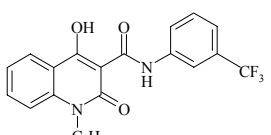
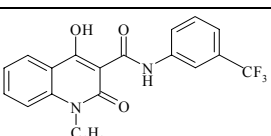
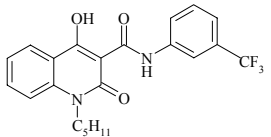
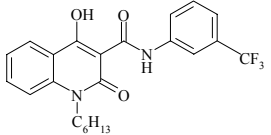
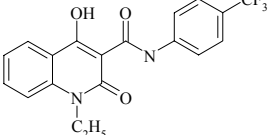
**Спектрально-люминесцентные характеристики.** Установленные нами спектрально-люминесцентные характеристики двойных комплексов европия (III) и тербия (III) с  $L_{1-8}$  представлены в таблице 1. Из этих данных следует, что энергии триплетных уровней изученных лигандов выше энергии возбужденного уровня  $^5D_4$  иона Tb(III) ( $20500 \text{ см}^{-1}$ ), что делает возможным передачу энергии возбуждения иону Tb(III). Интенсивность люминесценции иона Eu(III) в комплексах с этими реагентами так же велика. Очевидно, происходит передача энергии возбуждения на энергетический уровень  $^5D_1$  ( $19000 \text{ см}^{-1}$ ) европия (III) с последующей безызлучательной релаксацией до первого возбужденного состояния  $^5D_0$  ( $17300 \text{ см}^{-1}$ ), с которого и происходит излучение.

Максимумы спектров возбуждения ( $\lambda_{\text{возб}}$ ) изученных комплексов находятся в УФ - области спектра от 344 до 358 нм (табл. 1), в качестве примера приведен спектр возбуждения комплекса Tb(III) с  $L_8$  (рис. 1, а).

Одной из основных характеристик люминесценции является ее длительность, которая определяется временем жизни возбужденного состояния ( $\tau$ ). Длительность затухания люминесцен-

ции лантанидов в различных соединениях отражает изменение их ближайшего окружения. В связи с этим была изучена кинетика затухания люминесценции Eu(III) и Tb(III) в комплексах с L<sub>1-8</sub> и рассчитаны времена жизни возбужденных состояний ионов Ln (табл. 1). Для примера на рис. 1, б приведена кривая затухания люминесценции комплекса иона тербия (III) с L<sub>8</sub>.

**Таблица 1.** Спектрально-люминесцентные характеристики лигандов\* и их комплексов с ионами лантанидов ( $C_{Tb} = C_{Eu} = 1 \times 10^{-5}$  моль/л;  $C_L = 5 \times 10^{-5}$  моль/л; pH 9.0;  $\lambda_{возб} = 340$  нм)

№	Реагент	$T^*$ , см <sup>-1</sup>	$\lambda^*$ , нм	$\varepsilon^* \times 10^4$	logP*	$\lambda_{возб}$ , нм	Tb(III)		Eu(III)	
							I <sub>люм.</sub> , отн. ед.	$\tau$ , мкс	I <sub>люм.</sub> , отн. ед.	$\tau$ , мкс
1		21050	303	2.60	2.077	351	13	1140	4	790
2		20750	303	2.95	2.312	353	57	1040	28	800
3		20750	302	3.31	2.651	355	98	1040	62	825
4		20750	302	3.34	3.137	355	112	1090	76	860
5		20750	303	3.45	3.554	357	143	1110	92	840
6		20750	303	3.47	3.971	357	180	1100	157	845
7		20750	304	3.49	4.388	358	205	1090	192	800
8		21050	304	3.56	2.650	344	110	1070	45	810

При изучении влияния природы β-дикетонов на спектрально-люминесцентные свойства их лантанидных комплексов установлено, что увеличение интенсивности люминесценции зависит от гидрофобности координированного лиганда, которая определяет способность лиганда экранировать Ln(III) от тушающего действия молекул воды [36].

Характеристики гидрофобности (значения логарифма константы распределения,  $\log P$ ) изучаемых лигандов рассчитаны нами при помощи компьютерной программы ChemOffice по заложенным в программе алгоритмам (табл. 1).

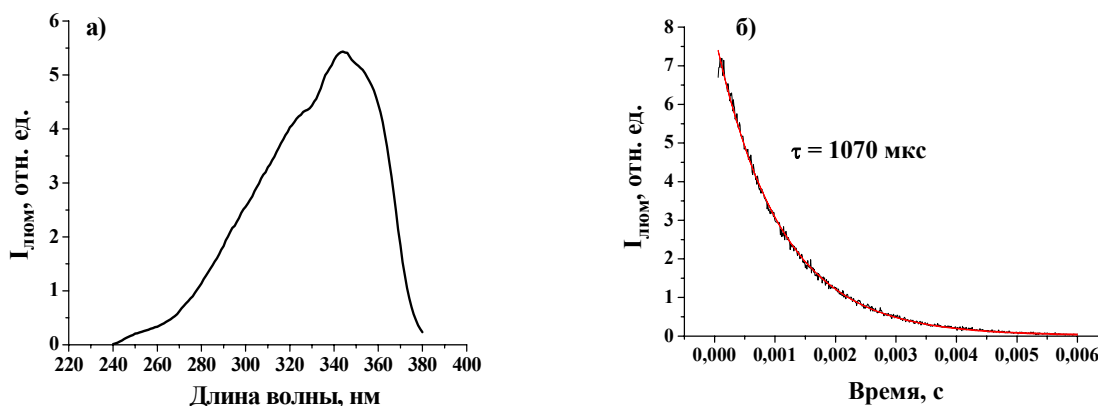


Рис. 1. Спектр возбуждения (а) и кривая затухания люминесценции (б) комплекса Tb(III) – L<sub>8</sub> ( $C_{Tb} = 1 \times 10^{-5}$  моль/л;  $C_L = 5 \times 10^{-5}$  моль/л).

Установлены зависимости интенсивности люминесценции комплексов Eu(III) и Tb(III) с лигандами L<sub>1</sub> - L<sub>8</sub> от их гидрофобности. Приведенные на рис. 2 корреляции свидетельствуют об увеличении экранирования иона лантанида с ростом гидрофобной углеводородной части лиганда.

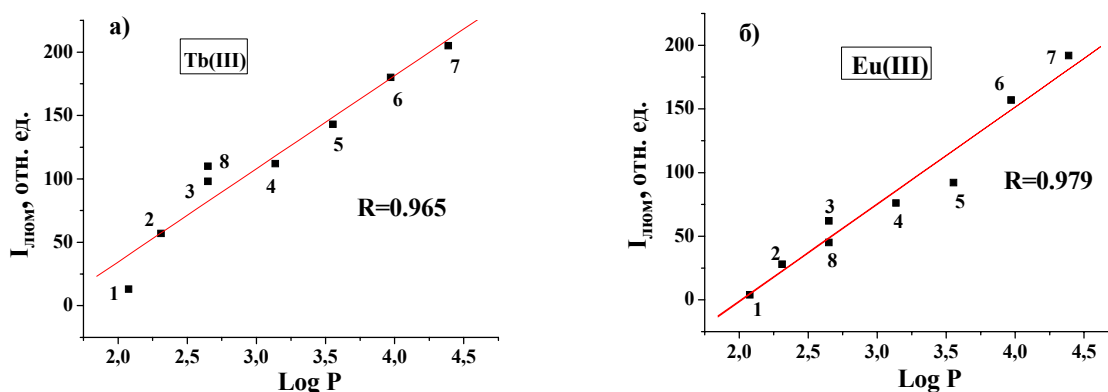
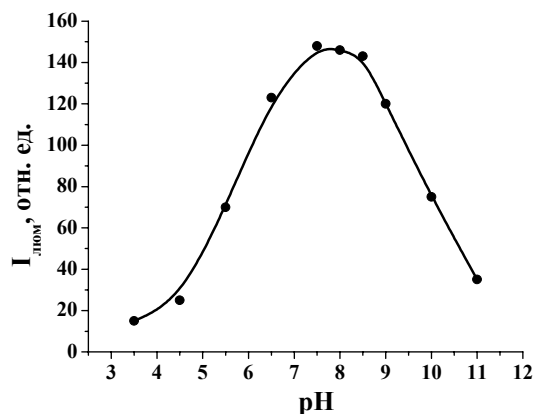


Рис. 2. Зависимость интенсивности люминесценции тербия (III) (а) и европия (III) (б) от значений параметров гидрофобности лигандов.

Известно, что соотношение интенсивностей полос ( $\eta$ ), соответствующих сверхчувствительным (СЧП) и магнитно-дипольным переходам, используют для характеристики изменений, происходящих в спектрах люминесценции при комплексообразовании. Величина  $\eta$  характеризует влияние поля лигандов на вероятность излучательного перехода электронов в ионе металла. В таблице 2 представлены величины  $\eta$  для некоторых соединений лантанидов [37] и для их комплексов с L<sub>1-8</sub>. Как видно из приведенных данных, для комплексов лантанидов с рассматриваемыми лигандами полученные значения  $\eta$  сопоставимы с соответствующими величинами для  $\beta$ -дикетонатов (Eu(III)) и пиразолонатов (Tb(III)), что характеризует близкую степень воздействия лигандов на излучательные процессы ионов лантанидов.

**Условия комплексообразования.** Комплексообразование ионов Ln(III) с L<sub>1-8</sub> протекает в широком интервале значений pH – от 3.0 до 11.0 с максимумами люминесценции при pH 7.5 – 8.5 (рис. 3). В кислых растворах степень образования комплексов мала, а при pH > 9 хелатообразованию препятствует гидролиз ионов Ln(III).



**Рис. 3.** Зависимость интенсивности люминесценции комплекса Tb(III) – L<sub>8</sub> от кислотности среды (C<sub>Tb</sub>=C<sub>L8</sub>=1×10<sup>-6</sup> моль/л).

**Таблица 2.** Соотношение интенсивностей полос люминесценции ионов Tb(III) и Eu(III) в растворах хлоридов и комплексных соединений

Лиганд	Tb(III)	Eu(III)
	$\frac{{}^5D_4 \rightarrow {}^7F_5}{{}^5D_4 \rightarrow {}^7F_4}$	$\frac{{}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2}{{}^5D_0 \rightarrow {}^7F_1}$
Хлорид	3.02	0.57
1,10-фенантролин	-	1.93
Этилендиаминтетраацетат	4.15	1.81
Сульфосалициловая кислота	-	4.10
Салициловая кислота и 1,10-фенантролин	5.10	6.50
Ацетилацетон	6.44	8.40
Теноилтрифторацетон	-	15.50
Салол	6.95	-
1-(4-сульфо)-фенил-3-метил-пиразолон-5	10.70	-
L <sub>1</sub>	8.37	12.65
L <sub>2</sub>	8.61	11.29
L <sub>3</sub>	8.99	9.79
L <sub>4</sub>	8.29	10.46
L <sub>5</sub>	8.17	10.42
L <sub>6</sub>	8.21	10.51
L <sub>7</sub>	8.43	10.45
L <sub>8</sub>	8.48	12.46

Установлено, что для достижения максимальной I<sub>люм</sub> комплексов необходимы 10–20 – кратные избытки реагентов по отношению к ионам лантанидов. По люминесцентным данным методом ограниченного логарифмирования установлено, что в недостатке лиганда или при эквимольных количествах образуются комплексы с соотношением компонентов Ln:L<sub>1-8</sub> = 1:1, а в избытке лигандов – комплексы с соотношением компонентов Ln:L<sub>1-8</sub> = 1:2.

Известно, что для разработки аналитических методик, основанных на тушении люминесценции, необходимо выбирать системы с максимальной I<sub>люм</sub>. Поэтому для дальнейших исследований выбраны комплексы тербия(III) с изучаемыми лигандами, которые обладают более высокими люминесцентными характеристиками по сравнению с комплексами европия (III).

Изучено влияние на люминесценцию комплексов Tb(III) с L<sub>1-8</sub> органических растворителей (метанол, этанол, ацетон, изопропанол, диметилформамид, диметилсульфоксид), поверхностно-активных веществ (ПАВ) разной природы (лаурилсульфат натрия, цетилсульфат натрия, цетилпиридиний хлорид, октадецилпиридиний хлорид, Твин–80, Тритон X–100), донорно-активных веществ (триоктилфосфиноксид (ТОФО), трифенилфосфиноксид (ТФФО), 1,10-фенантролин).

Установлено, что ПАВ, ДАВ (донорно-активные вещества) и органические растворители не оказывают существенного влияния на интенсивность люминесценции комплексов Tb(III):L<sub>1-8</sub> = 1:2.

Для комплексов Tb(III) с L<sub>1-8</sub> при стехиометрическом соотношении компонентов установлено, что ДМФА, метанол и этанол при объемных концентрациях 50% увеличивают интенсивность люминесценции изучаемых комплексов в 2.0–2.5 раза, а ДМСО и ацетон уменьшают её в 1.5–2.0 раза, в случае изопропанола наблюдается уменьшение I<sub>люм</sub> в 7–8 раз.

Анионные ПАВ (1×10<sup>-4</sup> моль/л) – лаурилсульфат натрия и цетилсульфат натрия увеличивают I<sub>люм</sub> комплексов Tb(III):L<sub>1-8</sub> = 1:1 в 1.5–2.5 раза. Катионные ПАВ (1×10<sup>-4</sup> моль/л) – цетилпиридиний хлорид и октадецилпиридиний хлорид увеличивают I<sub>люм</sub> изучаемых комплексов в 1.3–1.5 раза. При изучении неионогенных ПАВ выяснилось, что наиболее сильное увеличение I<sub>люм</sub> изученных комплексных соединений Tb(III) – L<sub>1-8</sub> наблюдается в присутствии Тритона X-100 (0.05%) – в 3.5 раза. Увеличение I<sub>люм</sub> можно объяснить дезагрегирующим действием предмицелл и мицелл ПАВ.

Существенное увеличение I<sub>люм</sub> ионов лантанидов (в 4–5 раз) в комплексах с L<sub>1-8</sub> наблюдается в присутствии ТОФО, который является монодентатным гидрофобным лигандом. Входя во внутреннюю сферу комплекса, молекулы ТОФО вытесняют молекулы воды, тем самым способствуя снижению безызлучательных потерь энергии возбуждения, связанных с колебаниями ОН-ионов молекул воды во внутренней сфере комплекса.

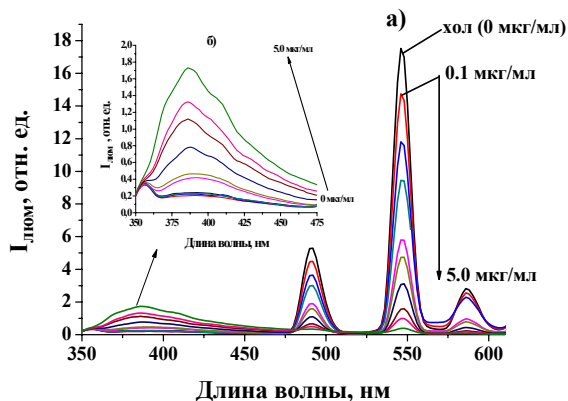
В присутствии фосфат-ионов наблюдается тушение люминесценции комплексов тербий (III) – L<sub>1-8</sub> как в отсутствие так и в присутствии ТОФО, однако, в присутствии ТОФО эффект тушения фосфат-ионами не улучшается, поэтому для дальнейшего исследования были выбраны двойные комплексы, что упрощает анализ.

Установлено, что максимальное тушение интенсивности люминесценции фосфат-ионами (I<sub>0</sub>/I<sub>пр</sub>, где I<sub>0</sub> – интенсивность люминесценции контрольной пробы, I<sub>пр</sub> – интенсивность люминесценции в присутствии 1 мкг/мл фосфат-ионов) наблюдается для комплекса Tb(III) – L<sub>8</sub> при pH 7.0 – 7.5 и соотношении Tb : L<sub>8</sub>=1:1 (оптимальные концентрации ионов Tb(III) и реагента – 1×10<sup>-6</sup> моль/л).

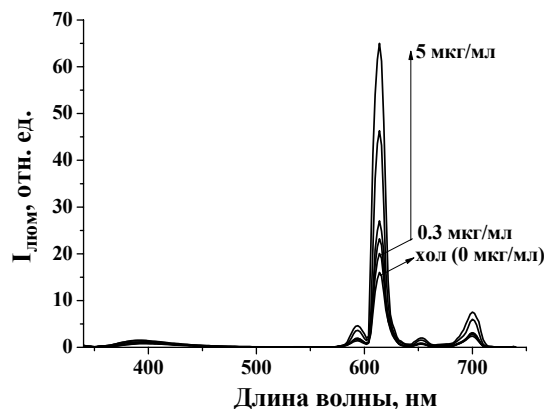
Данный эффект применен для люминесцентного определения динатриевой соли фосфата дексаметазона. Показано, что органический анион – фосфат дексаметазона также приводит к эффективному тушению интенсивности люминесценции ионов Tb(III), при этом не оказывая сенсibiliзирующего влияния.

Установлено, что при увеличении концентрации динатриевой соли фосфата дексаметазона наблюдается тушение люминесценции комплекса Tb(III) – L<sub>8</sub> (рис. 4, а) и увеличение интенсивности собственной люминесценции лиганда L<sub>8</sub> (рис. 4, б). Данный эффект можно объяснить процессом обратного переноса энергии от иона тербия к лиганду, что связано с небольшим зазором между энергиями триплетного уровня лиганда (21050 см<sup>-1</sup>) и возбужденного уровня тербия (III) <sup>5</sup>D<sub>4</sub> (20500 см<sup>-1</sup>). Известно, что значения констант устойчивости комплексов в ряду лантанидов близки. Поэтому тушение люминесценции невозможно объяснить вытеснением фосфатом дексаметазона связанного лиганда из его комплекса с тербием (III), так как для комплекса Eu(III) – L<sub>8</sub> наблюдается увеличение I<sub>люм</sub> в присутствии фосфата дексаметазона. Данное увеличение I<sub>люм</sub> не сопровождается увеличением интенсивности собственной люминесценции лиганда L<sub>8</sub> (рис. 5) и может быть объяснено вытеснением молекул воды из внутренней сферы комплекса. Таким образом, в комплексе Eu(III) – L<sub>8</sub> не реализуется процесс обратного переноса энергии от иона европия к лиганду, что связано со значительной разницей между энергиями триплетного уровня лиганда (21050 см<sup>-1</sup>) и возбужденного уровня европия (III) <sup>5</sup>D<sub>0</sub> (17300 см<sup>-1</sup>). Аналогичные изменения интенсивностей люминесценции криптанов Tb(III) и Eu(III) в присутствии фосфат-анионов, а также механизмы взаимодействия описаны в работе [38].

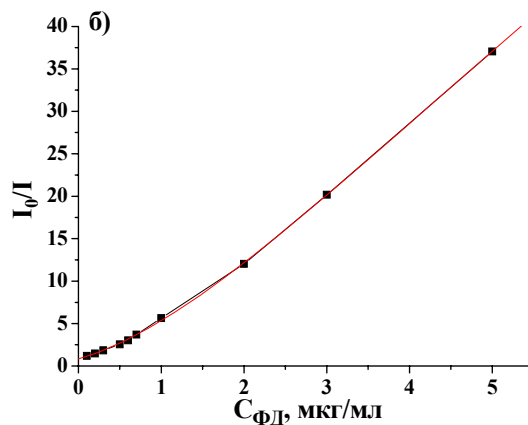
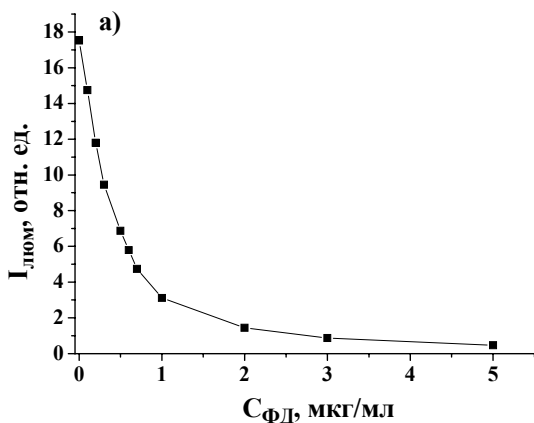
Зависимость интенсивности люминесценции комплекса Tb(III) – L<sub>8</sub> от концентрации динатриевой соли фосфата дексаметазона представлена на рис. 6, а. Градуировочный график зависимости интенсивности люминесценции от концентрации ФД (мкг/мл) в координатах Штерна-Фольмера представлен на рис. 6, б. Предел обнаружения ФД 0.03 мкг/мл.



**Рис. 4.** Спектры люминесценции комплекса Tb(III) – L<sub>8</sub> (а) и L<sub>8</sub> (б) ( $C_{Tb} = C_{L8} = 1 \times 10^{-6}$  моль/л) в присутствии различных концентраций динатриевой соли фосфата дексаметазона, мкг/мл.



**Рис. 5.** Спектры люминесценции комплекса Eu(III) – L<sub>8</sub> ( $C_{Eu} = C_{L8} = 1 \times 10^{-5}$  моль/л) в присутствии различных концентраций динатриевой соли фосфата дексаметазона, мкг/мл.



**Рис. 6.** Зависимость  $I_{\text{люм}}$  (а) комплекса Tb(III) – L<sub>8</sub> от концентрации динатриевой соли фосфата дексаметазона и градуировочный график в координатах Штерна-Фольмера (б) для определения ФД (мкг/мл) ( $C_{Tb} = C_{L8} = 1 \times 10^{-6}$  моль/л).

### Методика количественного определения динатриевой соли фосфата дексаметазона в препарате «Фармадекс»

#### Построение градуировочного графика

В ряд мерных пробирок объемом 10 мл вносили 0.1; 0.2; 0.3; 0.5; 0.6; 0.7; 1.0; 2.0; 3.0; 5.0 мл рабочего раствора ФД (10 мкг/мл). В каждую пробирку добавляли по 1.0 мл  $1 \times 10^{-5}$  моль/л раствора хлорида тербия (III), 1.0 мл  $1 \times 10^{-5}$  моль/л раствора L<sub>8</sub>, 0.5 мл 40%-ного уротропина. Параллельно готовили раствор контрольной пробы, который содержит все компоненты, кроме динатриевой соли фосфата дексаметазона. Растворы доводили до 10.0 мл водой и перемешивали. Через 5 минут измеряли интенсивность люминесценции при  $\lambda_{\text{эмис}} = 545$  нм ( $\lambda_{\text{возб}} = 340$  нм).

#### Методика определения динатриевой соли фосфата дексаметазона в глазных каплях «Фармадекс»

0.5 мл глазных капель переносили в мерную колбу объемом 50 мл, растворяли в 20 мл дистиллированной воды и доводили до 50 мл тем же растворителем. Из полученного раствора на анализ брали 1.0 мл раствора в мерную пробирку на 10 мл. Далее добавляли все реагенты как при построении градуировочного графика и измеряли интенсивность люминесценции ( $I_{\text{пр}}$ ) при  $\lambda_{\text{эмис}} = 545$  нм ( $\lambda_{\text{возб}} = 340$  нм).

Параллельно измеряли интенсивность люминесценции ( $I_{ст}$ ) раствора рабочего стандартного образца (PCO) динатриевой соли фосфата дексаметазона: 1.0 мл рабочего стандартного раствора ФД (10 мкг/мл) помещали в мерную колбу на 10 мл, далее добавляли все реагенты как при построении градуировочного графика. Раствор использовали свежеприготовленным.

Параллельно готовили раствор контрольной пробы, который содержит все компоненты, кроме динатриевой соли фосфата дексаметазона. Измеряли интенсивность люминесценции контрольной пробы ( $I_0$ ) в указанных выше условиях.

Содержание динатриевой соли фосфата дексаметазона (г/мл) глазных капель рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{I_2 \cdot m_0 \cdot b \cdot 1 \cdot 1.0 \cdot 50 \cdot 10}{I_1 \cdot m_1 \cdot 50 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 1.0} = \frac{I_2 \cdot m_0 \cdot b \cdot 0.1}{I_1 \cdot m_1},$$

где:

$I_1$  - интенсивность люминесценции исследуемого раствора ( $I_0/I_{пр}$ );

$I_2$  - интенсивность люминесценции раствора PCO фосфата дексаметазона ( $I_0/I_{ст}$ );

$m_0$  – масса навески PCO фосфата дексаметазона, в граммах;

$m_1$  – масса фосфата дексаметазона, содержащаяся в аликвоте глазных капель, в граммах, - 0.0005 г;

$b$  – содержание фосфата дексаметазона в 1.0 мл глазных капель, в граммах, - 0.001 г.

$I_0$  - интенсивность люминесценции контрольной пробы.

Правильность методики количественного определения ФД проверена методом «введено - найдено» на модельных растворах препарата. Результаты представлены в таблице 3.

**Таблица 3.** Результаты определения ФД в модельных растворах методом «введено-найденно» (n=5, P=0.95)

Препарат	Введено, мкг/мл	Найдено, мкг/мл	$s_r$
ФД	0.6	0.65 ± 0.05	0.061
	1.0	0.98 ± 0.07	0.056
	2.0	2.15 ± 0.09	0.035

**Таблица 4.** Методы для определения динатриевой соли фосфата дексаметазона

Метод	Исследуемый образец	Интервал линейности, [мкг/мл]	Предел обнаружения, [мкг/мл]	литература
ВЭЖХ (УФ детектор, $\lambda = 240$ нм)	Фармацевтический препарат (назальные капли)	–	0.2 мкг/мл	1
Капиллярный электрофорез (УФ детектор, $\lambda = 254$ нм)	Фармацевтический препарат (крем)	20–100 мкг/мл	–	2
Полярография	Фармацевтические препараты	8.0–48.0 мкг/мл	–	3
ВЭЖХ (УФ детектор, $\lambda = 245$ нм)	Биожидкость	0.5–50.0 мкг/мл	0.1 мкг/мл	4
ВЭЖХ (УФ детектор, $\lambda = 254$ нм)	Биожидкость	100–1000 мкг/мл	–	5
Люминесценция ( $\lambda = 545$ нм)	Фармацевтический препарат (глазные капли)	0.1–5.0 мкг/мл	0.03 мкг/мл	данная статья

Разработанную методику использовали для теста «Количественное определение», динатриевой соли фосфата дексаметазона в препарате «Фармадекс» (1.0 мг/мл ФД; ОАО «Фармак», Ук-



раина). В результате определения в лекарственном препарате найдено содержание ФД –  $1.02 \pm 0.05$  (мг/мл). Предлагаемая методика характеризуется удовлетворительными метрологическими характеристиками ( $S_r=0.036$ ) и простотой выполнения.

Сравнение с другими методами определения ФД, приведенными в таблице 4, показало, что метод люминесцентного определения ФД, представленный в данной работе, является наиболее чувствительным.

### Литература

1. Milojevic Z., Agbaba D., Eric S., Boberic-Borojevic D., Ristic P. and Solujic M. J. *Chromatogr. A*. 2002. V. 949, № 1 – 2. P. 79–82.
2. Guo D., Chen NN., Yang XX., Hou LB. *Academic journal of the first medical college of PLA*. 2004. V. 24, № 7. P. 839–840.
3. Jeyaseelan C, Joshi AP. *Anal. Bioanal. Chem.* 2002. V. 373, № 8. P. 772–776.
4. Liu H., Chen X., Zhang S., Qu L., Zhao Y., Liu H. and Dong M. *J. Chromatogr. B*. 2004. V. 805, № 2. P. 255–260.
5. Kwak H.W., D'Amico D.J. *Korean J Ophthalmol.* 1995. V. 9, № 2. P. 79–83.
6. Arnaud N., Georges J. *Analyst*. 2000. V. 125, № 8. P. 1487–1490.
7. Egorova A., Beltyukova S., Teslyuk O., Karpinchik V. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2001. V. 24. P. 1081–1085.
8. Ioannou P., Rusakova N., Andrikopoulou D., K. Tzompanaki M. *Analyst*. 1998. V. 123. P. 2839–2843.
9. Zhang T., Zhao H., Jin L. *Talanta*. 1999. V. 49. P. 77–82.
10. Антонович В.П., Егорова А.В., Бельтюкова С.В., Теслюк О.И. *Вісн. Фармації*. 1999. Т. 20, № 2. С. 88–91.
11. Hernandez-Arteseros J.A., Compano R., Ferrer R., Prat M.D. *Analyst*. 2000. V. 125. P. 1155–1158.
12. Бельтюкова С.В., Кравченко Т.Б., Полуэктов Н.С., Кононенко Л.И., Грицай Т.Л. *Докл. АН УССР. Сер Б*. 1983. №12. С. 29–31.
13. Wenzel T.J., Zomlefer K., Rapkin S.B., Keith R.H. *J. Liq. Chromatogr.* 1995. V. 18, № 7. P. 1473–1486.
14. Tong C., Xiang G. *J. Fluorescence*. 2006. V. 16. P. 831–837.
15. Штыков С.Н., Смирнова Т.Д., Былинкин Ю.Г., Жемеричкин Д.А. *Журн. аналит. химии*. 2005. Т. 60, № 1. С. 30–34.
16. Wang H., Hou F., Jiang C. *J. Luminescence*. 2005. V. 113. P. 94–99.
17. Yegorova A. Vityukova E., Beltyukova S., Duerkop A. *Microchem. J.* 2006. V. 83. P. 1–6.
18. Витюкова Е.О., Егорова А.В., Бельтюкова С.В., Антонович В.П. *Журн. аналит. химии*. 2004. Т. 59, №7. С. 720–722.
19. Zhang N., Liu J., Jiang C. *Anal. Scienc.* 2005. V. 21. P. 541–544.
20. Mwalupindi A., Warner I. *Anal. Chim. Acta*. 1995. V. 306. P. 49–56.
21. Amin M., Harrington K., Wandruszka R. *Anal. Chem.* 1993. V. 65. P. 2346–2351.
22. Fotopoulou M., Ioannou P. *Anal. Chim. Acta*. 2002. V. 462. P. 179–185.
23. Ramon M. and Felix S. *Chem. Rev.* 2003. V. 103. P. 4419–4476.
24. Parker D. *Coord. Chem. Rev.* 2000. V. 205. P. 109–130.
25. Duerkop A., Turel M., Lobnik A., Wolfbeis O.S. *Anal. Chim. Acta*. 2006. V. 555. P. 292–298.
26. Cross P. J., Dadabhoy A., Sammes P. G. *J. Luminescence*. 2004. V. 110. P. 113–124.
27. Dickins R.S., Gunnlaugsson T., Parker D., Peacock R.D. *Chem. Commun.* 1998. P. 1643–1644.
28. Yu J., Parker D. *Eur. J. Org. Chem.* 2005. P. 4249–4252.
29. Lin Z., Wu M., Wolfbeis O.S. *Chirality*. 2005. V. 17. P. 464–469.
30. Li C., Wong W.-T. *Tetrahedron Let.* 2004. V. 45. P. 6055–6058.
31. Yegorova A., Alexandrova D., Scripinets Y., Vityukova E. *Book of abstracts 10th Conference on Methods and Applications of Fluorescence. Salzburg, 2007*. P. 130.

32. Александрова Д.И., Скрипинец Ю.В., Егорова А.В., Мальцев Г.В., Антонович В.П. Тез. докл. II Всероссийской конференции по аналитической химии „Аналитика России 2007”. Краснодар, 2007. С. 404.
33. Anelchuk G., Yegorova A., Aleksandrova D., Vityukova E., Gicher Z., Reder A. Book of abstracts 12th European Conference on the Spectroscopy of Biological Molecules. France, 2007. P. 311.
34. Абдель Н.Д. Синтез, строение и противотуберкулезная активность фторзамещенных амидов 1R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот. Дис. канд. фармац. наук. Харьков, 2003. - 129 с.
35. Паркер С. Фотолюминесценция растворов. М.: Мир, 1972. - 503 с.
36. Мешкова С.Б., Кузьмин В.Е., Шапиро Ю.Э., Топилова З.М., Юданова И.В., Большой Д.В., Антонович В.П. Журн. аналит. химии. 2000. Т. 55, № 2. С. 118–124.
37. Полуэктов Н.С., Кононенко Л.И., Ефрюшина Н.П., Бельтюкова С.В. Спектрофотометрические и люминесцентные методы определения лантанидов. К.: Наукова думка, 1989. – 256 с.
38. Cross P. J., Dadabhoy A., Sammes P. G. J. Luminescence. 2004. V. 110. P. 113–124.

*Поступила в редакцию 15 июня 2008 г.*

Kharkov University Bulletin. 2008. № 820. Chemical Series. Issue 16(39). D. I. Alexandrova, A. V. Egorova, Yu. V. Skripinets, V. P. Gorodnuk, V. P. Antonovich, I. V. Ukrainets. Luminescent determination of dexamethasone sodium phosphate with the use of Tb (III) complex compound.

The luminescent characteristics of europium (III) and terbium (III) complexes with hydroxyquinoline carboxylic acid fluoroamides ( $L_{1-8}$ ) have been studied. It has been established, that the sensitized luminescence of lanthanide ions decreases in the presence of phosphate-ions. Complex Tb(III) -  $L_8$  has been offered as the analytical form for the luminescence determination of dexamethasone sodium phosphate (PD). The detection limit of drug is 0.03  $\mu\text{g/ml}$ .