

241—243.

7. Трохименко О.М., Сухан В.В., Набиванец Б.И. // Химия и технол. воды. -1999. -21, № 2. -С. 140—146.
8. ГОСТ 18309-72. Вода питьевая. Методы определения содержания полифосфатов. -Изд-во стандартов, 1972.
9. Унифицированные методы исследования качества вод. Ч. 1. Методы химического анализа вод. -М.: Изд-во СЭВ, 1987. -Т. 1. -С. 1046—1070.
10. Цыганок Л.П. // Журн. аналит. химии. -1992. -47, № 7. -С. 1184—1199.
11. Трохименко О.М., Сухан В.В., Набиванец Б.И. // Журн. общ. химии. -1999. -69, № 2. -С. 215—218.
12. Fournier M., Massart R., Souchay P. // Compt. rend. Acad. Sci. -1971. -272С, № 5. -Р. 451—454.
13. Поп М.С. Гетерополи- и изополиоксометаллаты. -Новосибирск: Наука, сиб. отд-е, 1990.
14. Pettersson L., Andersson I., Chman L.-O. // Inorg. Chem. -1986. -25, № 26. -Р. 4726—4733.
15. Зайцев В.Н. // Журн. аналит. химии. -2003. -58, № 7. -С. 688.

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко

Поступила 10.07.2007

УДК 543.422.3;543.645.9

**Ж.О. Кормош, І.П. Гунька, Я.Р. Базель**

### **СЕНСОР ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ДИКЛОФЕНАКУ \***

Створений диклофенак-селективний електрод — сенсор, що містить як електродоактивну речовину йонний асоціат диклофенаку з малахітовим зеленим. Робочий інтервал рН електрода 6—11. Інтервал лінійності електродної функції знаходиться в межах  $5 \cdot 10^{-5}$ — $5 \cdot 10^{-2}$  моль/л, крутизна 37.0—59.0 мВ/рС.

На протязі тридцяти років дослідження йоно-селективних електродів (ЙСЕ) продовжує залишатися важливим і перспективним напрямком в аналітичній хімії. Очевидно, це пов'язано із перевагами методу потенціометрії (простота, експресність, чутливість, селективність, можливість проведення аналізу в каламутних і забарвлених середовищах і т.п.) над іншими методами аналізу [1, 2].

На даний час існує більш як п'ятдесят лікарських засобів, що відрізняються за своєю хімічною структурою, але класифікуються як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) [3]. Натрій диклофенак (ДК) ( $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ —2-[(2,6-дихлорофеніл)аміно]бензен ацетат) належить до однієї з найчисельніших фармакологічних груп, що застосовуються в сучасній клінічній практиці. Різні виробники випускають на основі ДК фармацевтичні форми під назвами: артрозан, диклоран, наклофен, ортофен, вольтарен. Активною речовиною всіх цих препаратів є натрієва або калієва сіль диклофенаку.

Для контролю вмісту ДК у субстанціях і лікарських формах (таблетки, капсули, мазі) використовуються методи потенціометричного [4—6], хроматографічного [7—10], гравіметричного [11],

флуориметричного [12—14] визначення. Важливе місце займають і методи спектрофотометрії [15—17], зокрема, із використанням основних барвників як реагентів для утворення відповідної аналітичної форми [18—21].

Дослідження йоноселективних електродів отримали в останній час широкий розвиток. Відомі спроби використання йонних асоціатів (ЙА) за участю основних барвників як електродоактивних речовин ЙСЕ, проте в літературі обмаль відомостей про такі електроди [22—26]. Тому, на наш погляд, дослідження і вивчення умов та закономірностей утворення, осадження ЙА із реагентами класу основних барвників, створення на їх основі йоноселективних електродів, а також нових ефективних аналітичних форм і методів йонометричного визначення органічних сполук, зокрема фармпрепаратів, є перспективним та актуальним напрямком аналітичної хімії.

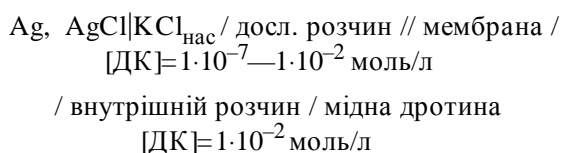
У даній роботі розглянута можливість створення йоноселективного електрода на основі йонного асоціату диклофенаку із трифенілметановим барвником малахітовим зеленим як нового сенсору на диклофенак.

Для виконання експерименту готували вихід-

\* Роботу виконано за підтримки міжнародного Вишеградського фонду (№ 997015), наукових грантів MVT S Mad/Ukr/SSSR/UPJS 07.

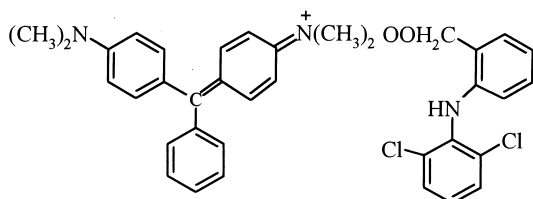
ний стандартний розчин ДК з концентрацією  $5 \cdot 10^{-2}$  моль/л. Для цього точну наважку натрієвої солі диклофенаку розчиняли у дистильованій воді. Робочі розчини ДК  $1 \cdot 10^{-3}$ — $1 \cdot 10^{-7}$  моль/л готували послідовним розведенням вихідного розчину у дистильованій воді в день експерименту. Йонну силу підтримували 0.1 М розчином КСІ. Кислотність середовища регулювали за допомогою універсального буферного розчину [27] з відповідним значенням рН, яке контролювали потенціометрично на йонімірі зі скляним електродом.

Потенціометричне вимірювання проводили на йонімірі И-160.М (похибка вимірювання  $\pm 1.0$  мВ); як електрод порівняння використовували хлорсрібний електрод ЭВЛ-1М 3 при температурі 25.0 °С. При вимірюваннях користувалися класичною схемою будови електрохімічного кола:



Для моделювання складу мембрани використовували ПВХ; були досліджені мембрани, пластифіковані дибутилфталатом (ДБФ), діоктилфталатом (ДОФ), динонілфталатом (ДНФ), дибутилсебаценатом (ДБС), трикрезилфосфатом (ТКФ).

ЙА диклофенаку із малахітовим зеленим був синтезований за досить простою методикою. Спочатку приготували  $10^{-2}$  М розчини малахітового зеленого і диклофенаку натрію. Тоді по краплях, при постійному перемішуванні до розчину барвника додавали розчин ДК і суміш залишали при кімнатній температурі на 2 год для відстоювання. Осад, що випав, фільтрували та декілька раз промивали холодною дистильованою водою, після чого сушили при кімнатній температурі на повітрі 48 год. Структура йонного асоціату диклофенаку із малахітовим зеленим подана нижче:



Пластифіковані полівінілхлоридні мембрани готували згідно з рекомендаціями [28] наступним чином. Зважували 0.2 г ПВХ, відповідну кількість виділеного ЙА (щоб концентрація складала 5–25 % від загальної маси мембрани), а потім суміш ретельно перемішували для гомогенізації. Після цього

го вводили 0.1 мл пластифікатора (ДБФ, ДОФ, ДБС, ТКФ, ДНФ), 0.5 мл розчинника пластифікатора (циклогексанону або тетрагідрофурану). Отриманий розчин перенесли в форму (кільце діаметром 1.7 см), попередньо приклеєну до скляної пластини і сушили на повітрі протягом 1–2 діб. Ступінь гомогенізації мембран оцінювали за допомогою мікрофотографій, отриманих на металографічному мікроскопі LEICAVMHTAUTO.

Використовували зразки ПВХ різного ступеня полімеризації (600—1700) виробництва Росії та Франції.

Літературні дані свідчать, що йонна проникність мембранних електродів визначається природою електроактивної речовини (ЕАР) та мембранного розчинника-пластифікатора, а матриці (найчастіше полівінілхлоридній) відводиться роль інертного структуротвірного елементу. Таким чином, робота досліджуваного сенсору на диклофенак оцінювалася з точки зору впливу на нього складу мембрани (вмісту ЕАР), рН середовища, природи та вмісту розчинника-пластифікатора, часу відгуку, концентрації внутрішнього розчину тощо.

Виявилось, що найкращі електродні характеристики мають мембрани, що пластифіковані ДНФ та ТКФ (рис. 1), причому крутизна електродних функцій близька або відповідає теоретичному значенню Нернстівської функції для однозарядних йонів (табл. 1). Досліджували також вплив концентрації внутрішнього розчину порівняння. Використовували  $1 \cdot 10^{-2}$  і  $5 \cdot 10^{-2}$  М розчини диклофенаку. Встановлено, що концентрація внутрішньо-

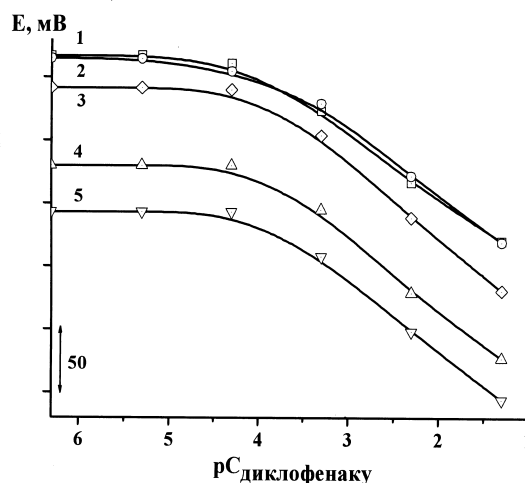


Рис. 1. Залежність електродного потенціалу ЙСЕ від концентрації йонів диклофенаку; пластифікатор: 1 — ДБФ; 2 — ДОФ; 3 — ТКФ; 4 — ДБС; 5 — ДНФ. 0.1 М КСІ, рН 8, 10 % ЙА.

Т а б л и ц я 1

Характеристики \* хіміко-аналітичних властивостей ЙСЕ (0.1 М КСІ, рН 8, 10 % ЙА)

Пластифікатор	М·10 <sup>2</sup> , моль/л	s, мВ/рС <sub>ДК</sub>	a	C <sub>min</sub> ·10 <sup>5</sup>
			моль/л	
ДБФ	1	39 ± 1	5·10 <sup>-4</sup> –5·10 <sup>-2</sup>	6.3
ДБФ	5	39 ± 2	5·10 <sup>-4</sup> –5·10 <sup>-2</sup>	6.2
ДБС	1	57 ± 2	1·10 <sup>-4</sup> –5·10 <sup>-2</sup>	6.3
ДОФ	1	39 ± 1	1·10 <sup>-4</sup> –5·10 <sup>-2</sup>	6.3
ТКФ	1	57 ± 1	1·10 <sup>-4</sup> –5·10 <sup>-2</sup>	7.9
ДНФ	1	59 ± 1	1·10 <sup>-4</sup> –5·10 <sup>-2</sup>	6.3

\* М — концентрація внутрішнього розчину диклофенаку, s — крутизна, a — лінійність електродної функції, C<sub>min</sub> — чутливість визначення.

го розчину у вказаних межах не має суттєвого впливу на динамічний інтервал та електродні функції системи. Робоча область рН функціонування електрода лежить в інтервалі 6—11 (рис. 2), що відповідає домінуванню у водному розчині однозарядної аніонної форми диклофенаку.

Вимірювали також середній час, необхідний для того, щоб потенціал мембранного електрода досягнув значення, що відрізняється на ± 2 мВ від кінцевого рівноважного значення. Час відклику електрода становить 2–3 с для концентрацій ДК в межах 10<sup>-4</sup>–10<sup>-2</sup> моль/л і 5–6 с — для 10<sup>-7</sup>–10<sup>-5</sup> моль/л розчинів диклофенаку (рис. 3). Після досягнення рівноваги значення потенціалу залишається постійним протягом 5 хв. Час життя електрода визначається в основному частотою його використання і становить в середньому 4–5 місяців від дня його виготовлення. З часом спостерігається порушення структури їх мембрани, що й призводить, імовірно, до обмеження терміну життя електродів.

При вивченні впливу вмісту ЕАР у мембрані дослідження показали, що в межах 5–25 % ЕАР крутизна електродної функції зберігається. Деякі незначні зміни помітні у величині межі виявлення. Було досліджено також вплив концентрації фонового електроліту. Її збільшення принципово не впливає на електродні характеристики в системі, помітні зміни лише у ве-

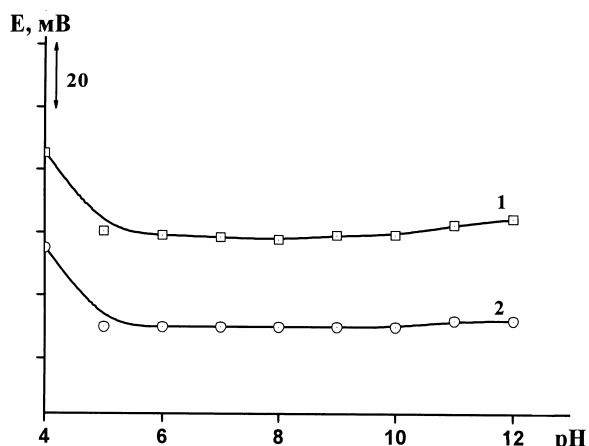


Рис. 2. Вплив рН на відклик електрода: 1 — рС 3.0; 2 — рС 3.3. 0.1 М КСІ, 10 % ЙА, ДНФ.

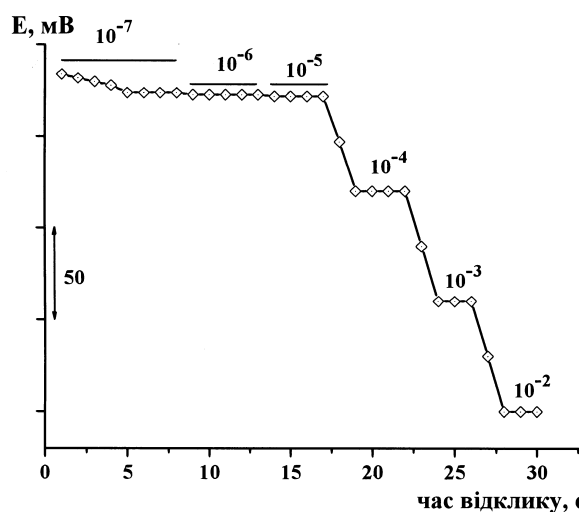


Рис. 3. Час відклику електрода на йони диклофенаку. 0.1 М КСІ; рН 8, 10 % ЙА; ДНФ.

Т а б л и ц я 2

Вплив концентрацій фону та вмісту ЙА в мембрані на потенціал системи (рН 8, ДНФ, 1·10<sup>-2</sup> моль/л, ДК — концентрація внутрішнього розчину)

Вміст ЕАР, %	Фон — 0.1 М КСІ			Фон — 0.5 М КСІ		
	s, мВ/рС <sub>ДК</sub>	a	C <sub>min</sub> ·10 <sup>5</sup>	s, мВ/рС <sub>ДК</sub>	a	C <sub>min</sub> ·10 <sup>5</sup>
	моль/л			моль/л		
5	56 ± 2	5·10 <sup>-4</sup> –5·10 <sup>-2</sup>	5.7	57 ± 2	5·10 <sup>-4</sup> –5·10 <sup>-2</sup>	3.7
10	59 ± 1	5·10 <sup>-4</sup> –5·10 <sup>-2</sup>	6.3	59 ± 2	5·10 <sup>-4</sup> –5·10 <sup>-2</sup>	6.1
18	58 ± 1	5·10 <sup>-4</sup> –5·10 <sup>-2</sup>	4.2	57 ± 1	5·10 <sup>-4</sup> –5·10 <sup>-2</sup>	4.0
25	55 ± 1	5·10 <sup>-4</sup> –5·10 <sup>-2</sup>	3.5	57 ± 1	5·10 <sup>-4</sup> –5·10 <sup>-2</sup>	3.2

Т а б л и ц я 3

## Селективність методів визначення ДК за допомогою ЙСЕ

Інтерферент	Fe (II)-фталокіанін [5]	Комплекс ДК з ГДПБ [3]	Pt Hg <sub>2</sub> (ДК) <sub>2</sub>  графіт, [4]	ЙА ДК з малахітовим зеленим
	-lgK <sup>pot</sup> <sub>ДК,Г</sub>			
Cl <sup>-</sup>	2.3	2.6	0.36	5.0
Br <sup>-</sup>	3.3	3.3	Не дослідили	4.6
I <sup>-</sup>	2.9	Не дослідили	Те ж	3.5
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	3.2	—	—	4.0
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	2.0	2.3	Не заважає	4.3
SCN <sup>-</sup>	3.5	Те ж	Не дослідили	3.7
Тартрат	3.6	—	—	5.0
Бензоат	3.3	—	2.1	4.6
Саліцилат	2.7	—	2.0	2.2
Глюкоза	3.2	2.8	Не заважає	5.0
Mg <sup>2+</sup>	Не дослідили	3.2	Не дослідили	Те ж
Ca <sup>2+</sup>	Те ж	3.1	Те ж	—
Na <sup>+</sup>	—	1.3	—	—
K <sup>+</sup>	—	3.0	—	—
Гліцин	—	2.6	—	—
Гістидин	—	Не дослідили	—	—
Перхлорат	—	—	Не заважає	2.8

личинах  $C_{\min}$  (табл. 2). Взагалі природа і концентрація фонового електроліту є дуже важливою при вимірюванні електродного потенціалу. Його аніон не повинен конкурувати з потенціалвизначуваним аніоном за місце в мембрані [22].

Одним із важливих питань, яке й досі не має єдиної теорії пояснення, є питання селективності. Відомо тільки, що для такого типу електродів потенціометрична селективність доволі складна і залежить від екстракційної селективності розчинника та специфічності зв'язку, що існує між активними центрами з протийонами.

Коефіцієнти селективності створеного диклофенак-селективного електрода встановлювали згідно з рекомендаціями IUPAC [29] (методом окремих розчинів). Встановлено, що визначенню ДК не заважають Cl<sup>-</sup>, NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, тартрат, цитрат бензоат, саліцилат, фталат-йони, глюкоза, оксалат, гліцин, гістидин, аспірин, кратні кількості Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, SCN<sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> та інші. В табл. 3 приведено порівняльну характеристику коефіцієнтів селективності створеного сенсору з іншими, на даний час відомими, методами йонометричного визначення диклофенаку за допомогою ЙСЕ. Бачимо, що створений нами сенсор в багатьох випадках вирізняється вищою селективністю.

Щоб оцінити придатність досліджуваної системи для визначення диклофенаку в роботі з реальними збірками, встановлювали вміст диклофенаку у фармацевтичних препаратах (табл. 4).

Для визначення вмісту диклофенаку в лікарських препаратах у твердих формах наважку препарату розтирали до порошкоподібного стану, зважували, розчиняли у 25 мл дистильованої воді і відділяли від твердих частинок (добавок) фільтруванням. Вносили 5 мл буферного розчину рН 8, 5 мл 1.0 М розчину KCl і доводили об'єм до мітки у колбі на 50 мл.

Розчини для ін'єкцій ретельно переносили у мірну колбу на 50 мл, прибавляли 5 мл буферного розчину рН 8, 5 мл 1.0 н. KCl і доводили об'єм дистильованою водою до мітки. Вимірювали потенціал індикаторного мембранного електрода в отриманому розчині і за калібрувальним графіком знаходили концентрацію визначуваного компонента.

Результати аналізу наведено в табл. 4. Правильність результатів співставляли порівнянням з даними, отриманими стандартною методикою визначення ДК [30].

Т а б л и ц я 4

Результати визначення диклофенаку у різних фармацевтичних препаратах ( $n = 5$ ;  $p = 0.95$ ) \*

Зразок	Знайдено натрію диклофенаку			
	створеним сенсором		методом потенціометричного титрування [6]	
	мг	RSD, %	мг	RSD, %
Вольтарен	74.5 ± 1.0	1.1	74.6 ± 0.8	0.9
Диклак	74.3 ± 1.0	1.1	74.7 ± 0.6	0.6
Диклоберл	74.6 ± 1.1	1.2	74.7 ± 0.9	1.0
Наклофен дуо	74.5 ± 1.4	1.5	74.5 ± 1.0	1.1
Диклофенак ретард	74.0 ± 1.2	1.3	74.6 ± 0.9	1.0

\* Вміст ДК згідно із специфікацією, 75.0 мг.

Таким чином, синтезований ЙА малахітОВОГО зеленого та диклофенаку може бути використаний як ЕАР для диклофенак-селективного електрода. Досліджено умови роботи запропонованого сенсору на основі ЙА в залежності від рН розчину, природи пластифікатора, концентрації внутрішнього розчину, концентрації диклофенака, часу відгуку, часу життя електрода та ін. Вивчено питання селективності мембранного сенсора. На основі вивченої системи створено чутливий та селективний сенсор на диклофенак, який апробовано при аналізі диклофенаквмісних медичних препаратів.

**РЕЗЮМЕ.** Разработан диклофенак-селективный электрод с пластифицированной поливинилхлоридной мембраной. Электрод содержит ионный ассоциат диклофенака с малахитовым зеленым и линейен в пределах изменения концентрации диклофенака  $5 \cdot 10^{-5}$ — $5 \cdot 10^{-2}$  М с крутизной электродной функции 37—59 мВ/рС. Данный мембранный электрод использовали как сенсор для определения диклофенака в фармацевтических препаратах. Правильность результатов определения оценивали сравнением со стандартной методикой потенциометрического титрования, которая предлагается Фармакопеей Украины.

**SUMMARY.** A diclofenac-selective electrode with the plasticized polyvinylchloride membrane has been designed. The electrode contains an ionic associate of diclofenac with a malachite green and responds to diclofenac in a linear range of  $5 \cdot 10^{-5}$ — $5 \cdot 10^{-2}$  mol/l with a slope of 30—63 mV/pC. The potentiometric analysis of sodium diclofenac in pharmaceutical formulations was carried out by proposed membrane electrode and compared with the results of potentiometric titration presented by the Pharmacopoeia of Ukraine.

1. *Корыта И., Штулик К.* Ионоселективные электроды: Пер. с чешс. -М.: Мир, 1989.
2. *Морф В.* Принципы работы ионоселективных электродов и мембранный транспорт: Пер. с англ. -М.: Мир, 1985.
3. *Дзяк Г.В.* // Лікування та діагностика. -1997. -№ 3. -С. 12—16.
4. *Shamsipur M., Jalali F., Ershad S.* // J. 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. *Hassan S.S.M., Mahmoud W.H., Elmosallany M.A.F.,*

- Almazzoqi M.H.* // J. Pharm. and Biomed. Anal. -2005. -**39**. -P. 315—321.
7. *Chmielewska A., Konieczna L., Plenis A. et al.* // Biomed. Chromatography. -2006. -**20**. -P. 119—124.
  8. *Mayer B.X., Namiranian K., Dehghanyar P. et al.* // J. Pharm. and Biomed. Anal. -2003. -**33**. -P. 745—754.
  9. *Arcelloni C., Lanzi R., Pedercini S. et al.* // J. Chromatography B. -2001. -**763**. -P. 195—200.
  10. *Rokar R., Kmetec V.* // Ibid. -2003. -**788**. -P. 57—64.
  11. *Tubino M., Souza R.L.* // J. AOAC Internat. -2005. -**88**, № 6. -P. 1684—1687.
  12. *Arancibia J.A., Boldrini M.A., Escandar G.M.* // Talanta. -2000. -**52**. -P. 261—268.
  13. *Damiani P.C., Bearzotti M., Cabezyn M.A., Olivieri A.C.* // J. Pharm. and Biomed. Anal. -1999. -**20**. -P. 587—590.
  14. *Kousy N.M.El.* // Ibid. -1999. -**20**. -P. 185—194.
  15. *Chasemi J., Niazi A., Ghobadi S.* // Pharm. Chem. J. -2005. -**39**, № 12. -P. 671—675.
  16. *Garcяа M.S., Albero M.I., Sanchez-Pedreco C., Molina J.* // J. Pharm. and Biomed. Anal. -1998. -**17**. -P. 267—273.
  17. *Matin A.A., Farajzadeh M.A., Joyuban A.* // IL Farmaco. -2005. -**60**. -P. 855—858.
  18. *Agatonovic-Kustrin S., Zivanovic Lj., Zecevic M., Radulovic D.* // J. Pharm. and Biomed. Anal. -1997. -**16**. -P. 147—158.
  19. *Кормош Ж.О., Гунька І.П., Бабаць К.С., Базель Я.Р.* // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Сер. Хім. -2006. -№ 15-16. -С. 41—45.
  20. *Кормош Ж.О., Гунька І.П., Базель Я.Р.* // Укр. хім. журн. -2008. -№ 1. -С. 64—68.
  21. *Кормош Ж., Хунка І., Базель Я.* // МОХА. -2007. -№ 2. -С. 76—82.
  22. *Базель Я.Р.* // Журн. аналит. химии. -2002. -**57**, № 12. -С. 1252—1256.
  23. *Кормош Ж., Хунка І., Базель Я. et al.* // Central Europ. J. Chem. -2007. -**5**, № 3. -P. 813—823.
  24. *Кормош Ж., Хунка І., Базель Я. et al.* // J. Iran. Chem. Soc. -2007. -**4**, № 4. -P. 408—413.
  25. *Кормош Ж., Хунка І., Базель Я. et al.* // Analyt. Chem.: An Indian J. -2007. -**4**, № 4. -P. 808—813.
  26. *Кормош Ж., Хунка І., Базель Я.* // Chinese Chem. Lett. -2007. -**18**, № 9. -С. 1103—1106.
  27. *Лурье Ю.Ю.* Справочник по аналитической химии. V-е изд.: Пер. и доп. -М.: Химия, 1979.
  28. *Камман К.* Работа с ионоселективными электродами: Пер. с нем. -М.: Мир, 1980.
  29. *Buck R.P., Linder E.* // Pure Appl. Chem. -1994. -**66**. -P. 2527—2535.
  30. *Государственная Фармакопея Украины.* -Харьков: Гос. предприятие „Научно-экспертный фармакопейный центр”, 2004.

Волинський державний університет ім. Лесі Українки, Луцьк  
Ужгородський національний університет  
Університет ім. П.Й.Шафарика, Кошіце (Словаччина)

Надійшла 04.12.2007