

ливість подальшого використання BE SiO₂-ПЕ-ЛГ для ВА визначення Мо (VI) в діапазоні 2—100 мкмоль/л без використання меркурію.

SUMMARY. Voltammetric (VA) characteristics of carbon electrode (CE) modified with composite coating based on silica and organic polyelectrolytes (CE SiO₂-PE): poly(dimethyldiallylammonium chloride) (PMDMA) and branched structure cation-active oligourethanesemicarbazide (OUTS) were investigated. The composite coating obtained in the presence of 0.15 mol/l nonionic surfactant Tween 20 with volume ratio SiO₂ : PDMDA : OUTS = 1:1:0.125 possessed the best conducting and mass transfer properties. Modified electrode adsorbs azo-dye lumogallion (LG). It was shown the possibility to apply CE SiO₂-PE-LG for VA determination of Mo (VI) in the range 2—100 μmol/l without mercury.

1. Будников Г.К., Майстренко В.Н., Вяселев М.Р. Основы современного электрохимического анализа. - М.: Мир: Бином ЛЗ, 2003.
2. Walcarius A. // Chem. Mater. -2001. -13, № 10. -P. 3351—3372.
3. Brinker C.I., Scherer G.W. Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing. -San Diego: Academ. Press, 1990.
4. Raman N.K., Anderson M.T., Brinker C.J. // Chem. Mater. -1996. -8. -P. 1682—1701.
5. Bearzotti A., Bertolo J.M., Innocenzi P. et al. // J. Europ. Ceramic Soc. -2004. -24. -P. 1969—1972.
6. Lev O., Wu Z., Bharathi S. et al. // Chem. Mater. -1997. -9. -P. 2354—2375.

7. Shi Yi., Seliscar K.J. // Ibid. -1997. -9. -P. 821—829.
8. Nadzhafova O.Yu., Zaporozhets O.A., Rachinska I.V. et al. // Talanta. -2005. -67. -P. 767—772.
9. Неорганическая химия биологических процессов / Пер. с англ. -М. Хьюз. -М.: Мир, 1983.
10. Иванов В.В. Экологическая геохимия элементов: Справочник: в 6 кн. / Под ред. Э.К. Буренкова. -М.: Недра, 1996. -Кн. 5: Экогеохимия редких d-элементов.
11. Wang J. Electroanalytical chemistry. -New-York: John Wiley & Sons, Inc., Publ., 1999.
12. Прохорова Г.В., Иванов В.М., Кочелаева Г.А. // Журн. аналит. химии. -2000. -55, № 7. -С. 745—749.
13. Кочелаева Г.А., Иванов В.М., Прохорова Г.В. // Там же. -2001. -56, № 8. -С. 860—866.
14. Иванов В.М., Кочелаева Г.А., Прохорова Г.В. // Там же. -2002. -57, № 9. -С. 902—917.
15. Lipatov Yu.S., Shevchenko V.V., Feinerman A.E. // Ukr. Polymer J. -1993. -2, № 2. -P. 85—97.
16. Неймарк И.Е., Мейнфайн Р.Ю. Силикагель, его получение, свойства и применение. -Киев: Наук. думка, 1973.
17. Shi Yi., Slaterberck A.F., Seliscar C.J. et al. // Anal. Chem. -1997. -69. -P. 3679—3686.
18. Walcarius A., Etienne M., Sayen S. et al. // Electroanalysis. -2003. -15, № 5-6. -P. 414—421.
19. Майрановский С.Г., Страдьнь Я.П., Безуглый В.Д. Полярография в органической химии. -Л.: Химия, 1975.
20. Xu G., O'Dea J.J., Osteryoung J.G. // Dyes and Pigments. -1996. -30, № 3. -P. 201—223.
21. Бусев А. И. Аналитическая химия молибдена. — М.: Изд-во АН СССР, 1962.

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко
Институт химии высокомолекулярных соединений
НАН Украины, Киев

Поступила 26.01.2007

УДК 543.422.3; 543.645.9

Ж.О. Кормош, І.П. Гунька, Я.Р. Базель

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДИКЛОФЕНАКУ З ВИКОРИСТАННЯМ АСТРАФЛОКСИНУ *

Встановлено оптимальні умови утворення та екстракції йонних асоціатів диклофенаку з поліметиниовим барвником астрафлосином. Розроблено екстракційно-фотометричну методику визначення диклофенаку, яка апробована на препаратах різних фірм-виробників (похибка становить 0.27—4.04 %, $n = 5$, $p = 0.95$).

Сучасна фармацевтична промисловість вимагає нових ефективних методів контролю якості лікарських препаратів. Особливо потрібними є ме-

тодики аналізу, які дозволяли б проводити експресне визначення речовин без попередніх стадій прободіготовки. В той же час чимало методик,

* Робота виконана при 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).

що затверджені Державною Фармакопеею України [1], такими властивостями не володіють.

Відкритий у 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, таблетки, гелі і т.п.

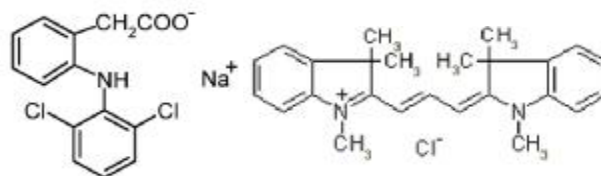
Для визначення диклофенаку відомі гравіметричні [3], потенціометричні [4—6], хроматографічні [7—8], флуориметричні [9—12] та спектрофотометричні [11, 13—21] методи. Переваги останніх добре відомі — вони дозволяють визначати мікрокомпоненти зразків з достатньо високою точністю, не потребують дорогого обладнання і тому широко використовуються в лабораторній аналітичній практиці. Раніше [22, 23] нами показана ефективність використання нових аналітичних форм на основі катіонних поліметинових барвників для спектрофотометричного визначення багатьох неорганічних аналітів. Однак сполуки такого типу практично не застосовувались для визначення мікрокомпонентів органічних речовин. Хоча відомо, що аніони деяких органічних кислот здатні утворювати з катіонами основних барвників сполуки типу йонних асоціатів, що може служити основою для їх спектрофотометричного визначення [24—26].

Метою даної роботи є розробка нової ефективною методики фотометричного визначення диклофенаку та проведення її апробування на лікарських формах (розчини для ін’єкцій, капсули, мазі) різних фірм виробників.

Для проведення експерименту готували вихідний стандартний розчин диклофенаку з концентрацією $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Для цього точну наважку натрієвої солі диклофенаку (Sigma–Aldrich) розчиняли у бідистильованій воді. Робочі розчини ДК $1 \cdot 10^{-3}$ — $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л готували послідовним розведенням вихідного розчину у бідистильованій воді в день експерименту. Кислотність середовища регулювали за допомогою універсального буферного розчину [27] із відповідним значенням рН, яке контролювали потенціометрично іонометром И-160 М зі скляним електродом.

Водний розчин реагенту астрафлосину (АФ) з концентрацією $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л готували розчиненням точної наважки його хлоридної солі, попередньо перекристалізованої з метанолу, а розчини

з меншою концентрацією — послідовним розведенням вихідного розчину АФ в день експерименту. Структурні формули ДК та АФ наводимо нижче:



Екстракцію проводили при температурі 18—20 °С в пробірках з притертими пробками. Порядок додавання реактивів наступний: в пробірки вводили 0.5 мл буферного розчину із значенням рН 8.55, 0.1 мл $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л розчину диклофенаку, 0.5 мл $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л розчину основного барвника АФ та доводили об’єм водної фази до 5 мл. Приливали 5 мл органічного розчинника і проводили екстракцію протягом 1 хв. Паралельно робили контрольний дослід (без компоненту, що визначався). Після розділення фаз екстракти відділяли, центрифугували та вимірювали оптичну густина за допомогою спектрофотометра СФ-2000 (ЛОМО, Росія). Фотометрували розчини в кварцевих кюветках ($l = 0.3$ см) при відповідній довжині хвилі, розчином порівняння була дистильована вода.

Для встановлення оптимальних умов утворення та екстракції ІА диклофенаку з АФ досліджували вплив кислотності середовища, концентрації барвника, природи розчинника, часу екстракції та інших факторів.

Одним із визначальних факторів процесу утворення йонних асоціатів (ІА) є кислотність середовища. Це й зрозуміло, адже в залежності від кислотності водної фази суттєво змінюється реакційна здатність обидвох учасників реакції — барвника АФ та ДК [22]. Для того, щоб забезпечити утворення та екстракції ІА, необхідно створити у водній фазі умови домінування реакційоздатних форм складових ІА — аніону диклофенаку (А⁻) та катіону барвника (R⁺).

Встановлено, що основний барвник поліетинового ряду астрафлосин ($pK_{\text{пр}} = -1.81$; $pK_{\text{Г}} = 13.60$ [28]) у водному середовищі реагує із диклофенаком з утворенням забарвленого йонного асоціату, який екстрагується різними розчинниками у широкому інтервалі рН. Екстракцію доцільно проводити при рН 7—10, оскільки в цьому випадку спостерігається максимальне значення ступеня вилучення ІА, а значення оптичної густини холостого розчину є мінімальним (рис. 1). Окрім того, за цих умов досягається стійкість забарвлення органічного шару щонайменше кілька годин.

Введення солі (натрій сульфату) покращує

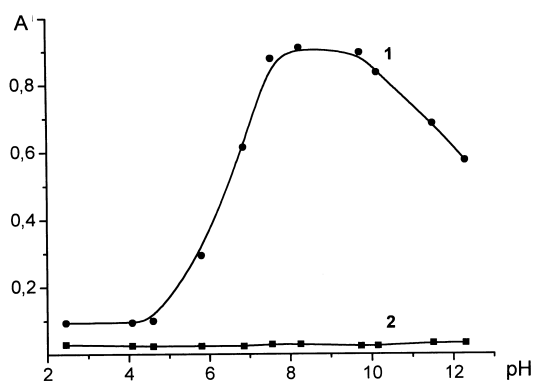


Рис. 1. Вплив рН розчину на утворення та екстракцію толуеном ІА диклофенаку із катіонним барвником АФ: 1 — ІА; 2 — „холоста проба”. ДК — $3 \cdot 10^{-5}$, Na_2SO_4 — 0.8, АФ — $2 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

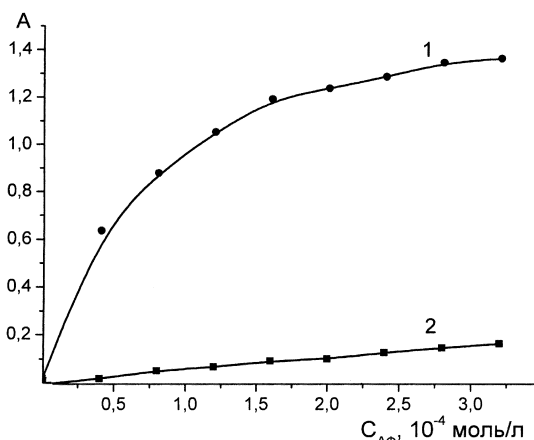


Рис. 2. Вплив концентрації барвника на утворення та екстракцію толуеном ІА диклофенаку: 1 — ІА диклофенаку; 2 — „холоста проба”. ДК — $4 \cdot 10^{-5}$, Na_2SO_4 — 0.8 моль/л, рН 8.55.

вилучення ІА диклофенаку і значно збільшує аналітичний сигнал, що можна пояснити ефектом висолювання. Найбільш повно ІА вилучається при концентрації Na_2SO_4 0.6—1.2 моль/л.

Вивчення впливу концентрації барвника показало, що максимальна екстракція ІА в шар толуену досягається при концентрації АФ $(1.5—3.0) \cdot 10^{-4}$ моль/л (рис. 2), після чого оптична густина екстрактів практично не змінюється (надлишок барвника залишається у водній фазі).

Вивчено вплив природи органічного розчинника на утворення та екстракцію ІА. Як екстрагенти були досліджені аліфатичні, ароматичні (та їх галоген-заміщені) вуглеводні, а також деякі естери оцтової кислоти. Кращі результати отримані у випадку використання толуену. Ступінь вилучення ІА одноразовою екстракцією різними екстрагентами

Т а б л и ц я 1

Основні спектрофотометричні характеристики екстрактів іонного асоціату диклофенаку із АФ

Екстрагент	λ_{max} , нм	$\epsilon \cdot 10^{-4}$, л/моль·см	$A_{\text{к}}/A_{\text{х}}$	R, %
<i>o</i> -Ксилен	563.8	7.3	4.3	81.5
<i>m</i> -Ксилен	564.4	6.6	15.4	83.5
Бутилацетат	555.7	9.3	9.4	98.7
Бензен	564.6	12.4	12.0	99.9
CCl_4	565.4	5.9	18.0	80.7
Толуен	565.4	8.8	15.0	98.0

тами досягає значення 80.7—99.9 % (табл. 1). Спектри світлопоглинання водних та органічних розчинів барвника та його ІА з ДК практично не відрізняються; невеликі зміни в положеннях максимумів пояснюються ефектом сольватохромії (рис. 3). Це свідчить про утворення іонних асоціатів із співвідношенням компонентів АФ⁺: ДК⁻ = 1:1. Такий склад ІА підтверджено також методами ізомлярних серій та зсуву рівноваги. Молярний коефіцієнт поглинання (ϵ) при вилученні ІА різними екстрагентами досягає значень $(5.9—12.4) \cdot 10^4$. Екстракційна рівновага встановлюється протягом 50—60 с. Оптична густина забарвлених екстрактів залишається незмінною 3 год.

Мета роботи полягала в розробці методики, яка дозволяла б контролювати вміст ДК у різних лікарських формах із задовільними метрологічними характеристиками. Тому особлива увага приділялась питанням селективності визначення. Найбільш раціональний шлях підвищення селективності визначення — створення специфічних умов проведення екстракції ІА. Результати показали, що визначення ДК можна проводити на фоні всіх ком-

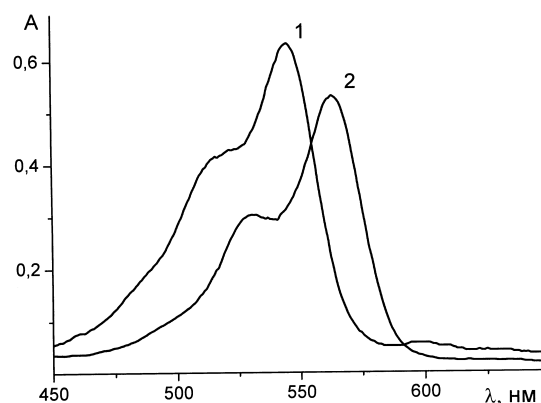


Рис. 3. Спектр поглинання водного розчину АФ (1) та екстракту ІА диклофенаку в толуені (2).

Т а б л и ц я 2

Результати визначення диклофенаку в лікарських формах різних фірм виробників ($n = 5$; $P = 0.95$)

Препарат	Форма випуску	Склад лікарської форми (допоміжні речовини)	ДК згідно із специфікацією, мг	Знайдено ДК, мг	Похибка, %
Вольтарен	Розчин для ін'єкцій	Манітол, натрію метабісульфіт, спирт бензиловий, пропіленгліколь, вода для ін'єкцій	75.0	74.8 ± 0.4	0.53
Диклак	"	Спирт бензиловий, N-ацетилцистеїн, натрій гідроксид, пропіленгліколь, вода для ін'єкцій	75.0	74.9 ± 0.3	0.40
Диклоберл	"	Пропіленгліколь, спирт бензиловий, цетилцистеїн, манітол, натрій гідроксид, вода для ін'єкцій	75.0	74.7 ± 0.4	0.53
Натрію-Диклофенак КВ	Капсули	Цукор молочний	25.0	25.1 ± 0.1	0.40
Диклоберл-ретард	"	Сахароза, крохмаль кукурудзяний, шелак, тальк, ойдрагіт RL 12.5, желатин, титану діоксид	100.0	99.7 ± 0.3	0.30
Наклофен дуо	"	Сахароза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксил пропілметилцелюлоза, магній карбонат, сополімер метакриловий, триетилцитрат, крохмаль кукурудзяний, тальк, титану діоксид, натрій карбоксиметилцелюлоза, мактрогол, натрій гідроксид, сополімер амоніометакрилату	75.0	74.6 ± 0.4	0.53
Диклофенак-ретард	"	Цукор молочний, масло вазелінове, ойдрагіт RL 100, кальцію стеарат	75.0	74.9 ± 0.2	0.27
Диклоран СР	Таблетки	Магній стеарат, целюлоза мікроталічна, гідроксил пропілметилцелюлоза, крохмаль кукурудзяний, кремнезем колоїдний безводний, тальк очищений, лактоза, табкот ТС, барвник Сансет жовтий (FCF), віск бджолиний білий, парафін твердий, віск карнауби	100.0	100.5 ± 0.4	0.40
Диклоран плюс	Гель	Диклофенак діетиламіну – 11.6 мг, метил саліцилату Бр. Ф – 100 мг, ментол Бр. Ф – 50 мг, олія лляна – 30 мг, спирт бензиловий – 10 мг	10.0	9.9 ± 0.4	4.04
Диклак Гель	"	Гіпромелоза, макрогол-7-гліцерилу кокоат, спирт ізопропіловий, ароматизатор	50.0	50.5 ± 0.6	1.20
Наклофен	"	Диклофенак діетиламіну – 11.6 мг, карбокси-поліметилен, поліетиленгліколь, дітаноламін, спирт ізопропіловий, пропіленгліколь, натрій сульфід, поліетиленгліколю ефір цетиловий, дицилолеат, парафін рідкий	10.0	9.9 ± 0.3	3.03
Диклоген	"	Диклофенак діетиламонію, поліетиленгліколь, хлорокрезол, карбомед 940, ЕДТА динатрієва сіль, масло вазелінове, спирт ізопропіловий, бензиловий спирт, натрій сульфід, полісорбат 80, дика лаванда, триетаноламін, вода	10.0	9.8 ± 0.3	3.06
Вольтарен	Емульгель	Диклофенак діетиламіну – 11.6 мг, карбопол 974 Р, кетомактрогол 1000, кокоїл каприлокапрат, спирт ізопропіловий, діетиламін, парафін рідкий, важкий, ароматизатор 45, пропіленгліколь, вода очищена	10.00	10.1 ± 0.1	1.00
Диклофенак-Здоров'я	Гель	Карбопол, розчин аміаку, пропіленгліколь, гліцерин, спирт етиловий, метил парагідроксибензоат, вода	10.00	9.8 ± 0.4	4.08
Фелоран	"	Карбомер 940, макрогол 400, пропіленгліколь, натрію бензоат, етанол, вода	10.00	9.9 ± 0.3	3.03

понентів, що входять до складу його фармпрепаратів. Так, при оптимальних умовах визначенню диклофенаку не заважають (кратні кількості): Cl^- ($2.5 \cdot 10^3$), SO_4^{2-} ($4 \cdot 10^4$), барбітурова кислота (60), анальгін (10), натрій сульфацил (60), вікасол (12), К-оротат (22), а також 10—50 кратні кількості тартрату, цитрату, глюкози, лактози, гістидину.

Отримані дані дозволили розробити нову ефективну методику екстракційно-фотометричного визначення диклофенаку, що наведена нижче.

Досліджуваний розчин вносили у градуйовані пробірки з притертими пробками, добавляли 0.5 мл буферного розчину із рН 8.55, 0.5 мл $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л АФ, 2 мл 2 моль/л Na_2SO_4 і доводили об'єм дистильованою водою до 5 мл. Вміст пробірок перемішували, добавляли 5 мл толуену та екстрагували на протязі 60 с. Після розділення фаз екстракти розділяли, центрифугували і вимірювали оптичну густину на спектрофотометрі при $\lambda_{\text{max}} = 565.4$ нм у кюветі 0.3 см відносно дистильованої води. Вміст ДК визначали за калібрувальним графіком, побудованим за аналогічних умов. Закон Бера виконується в інтервалі зміни концентрації ДК 0.8—8.2 мкг/мл. Межа виявлення становить 0.8 мкг/мл. Відносне стандартне відхилення (S_r) при визначенні 1—8 мкг ДК складає 0.03—0.04. В табл. 2 приведено результати визначення вмісту диклофенаку в різних формах його фармацевтичних препаратів.

РЕЗЮМЕ. Установлены оптимальные условия образования и экстракции ионных ассоциатов диклофенака с полиметиновым красителем астрафлосином. Разработана экстракционно-фотометрическая методика определения диклофенака, которая апробирована на препаратах разных фирм-производителей, представленных на рынке Украины (погрешность составляет 0.27—4.04 %, $n = 5$, $p = 0.95$).

SUMMARY. The terms of the formation and extraction of ionic associates of diclofenac with polymethine dye — astra floksine was studied. The extractive-photometric method of determination of diclofenac, which is approved at his determination in preparations of different firms which are represented at the market of Ukraine, is developed. The error of determination is 0.27—4.04 %, $n = 5$, $p = 0.95$.

1. *Государственная Фармакопея Украины // Государственное предприятие „Научно-экспертный фармакопейный центр“*. 1-е изд.: Пер. с укр. -Харьков: Государственное предприятие „Научно-экспертный

фармакопейный центр”, 2004.

2. *Компендиум 2003 – Лекарственные препараты /* Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. -Киев: МОРИОН, 2003.
3. *Tubino M., L. de Souza R.* // J. AOAC Internat. -2005. -**88**. -P. 1684—1687.
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. *Saad S.M. Hassan, Wagiha H. Mahmoud, Mohamed A.F. Elmosallany, Mahra. H. Almazooqi* // J. Pharm. and Biomed. Anal. -2005. -**39**. -P. 315—321.
7. *Arcelloni C., Lanzi R., Pedercini S. et al.* // J. Chromatography B. -2001. -763. -P. 195—200.
8. *Rokar R., Kmetec V.* // Ibid. -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., Cabezyn M. A., Olivieri A.C.* // J. Pharm. and Biomed. Anal. -1999. -**20**. -P. 587—590.
11. *N.M. el. Kousy* // Ibid. -1999. -**20**. -P. 185—194.
12. *Carreira L.A., Rizk M., El-Shabrawy Y. et al.* // Ibid. -1995. -**13**. -P. 1331—1337.
13. *Sena M.M., Chaudhry Z.F., Collins C.H., Poppi R.J.* // Ibid. -2004. -**36**. -P. 743—749.
14. *Ghasemi J., Niazi A., Chobadi S.* // J. 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 Garcia M., Isabel Albero M. et al.* // J. 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. *Agatonovic-Kustrin S., Zivanovic Lj., Zecevic M., Radulovic D.* // J. 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.П.* Автореф. дис. ... докт. хім. наук. -Київ, 1999.
23. *Кормош Ж.О.* Автореф. дис. ... канд. хім. наук. -Одеса, 2000.
24. *Коренман И.М., Шеянова Ф.П., Калугин А.А.* // Заводск. лаборатория. -1967. -**33**. -С. 1300.
25. *Dostalova H., Koval A., Mullerova I. et al.* // Acta Universitatis Palackianae Olomucensis. -1998. -**37**. -P. 89.
26. *Шкумбатюк Р.С., Базель Я.П.* // Укр. хім. журн. -2004. -**70**. -С. 45—49.
27. *Лурье Ю.Ю.* Справочник по аналитической химии: Справ. изд. -6-е изд., перераб. и доп. -М.: Химия, 1989.
28. *Kormosh Zh., Bazel Ya., Tolmachov A.* // Acta Chim. Slov. -2002. -**49**. -P. 795—804.

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

Надійшла 14.03.2007