

УДК 543.053

В.В. ПАНЧЕНКО, В.І. ТКАЧ

АМПЕРОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ФАМОТИДИНУ З 12-МОЛІБДОФОСФАТНОЮ ГЕТЕРОПОЛІКИСЛОТОЮ

ДВНЗ Український державний хіміко-технологічний університет, м. Дніпропетровськ

Розроблена методика кількісного визначення фамотидину методом амперометричного титрування, в якому 12-молібдофосфатна гетеропополікислота використовується як титрант. Методика відрізняється чутливістю ($1 \cdot 10^{-4}$ М) та експресністю.

Фамотидин — противиразковий засіб, пригнічує секрецію шлункового соку, володіє загальнотоксичною та слабкою подразнюючою дією [1]. Застосовують при гострому стані виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки [2]. Він відноситься до 3-го покоління блокаторів H_2 -рецепторів гістаміну. H_2 -блокатори можуть використовуватись у хворих з нирковою недостатністю [3].

Фамотидин — білий або блідо-жовтий кристалічний порошок, чутливий до дії світла, температура плавлення вище 135°C . Легко розчиняється у диметилформаміді та льодяній оцтовій кислоті, розчиняється у розведених мінеральних кислотах, мало розчиняється у спирті метиловому, дуже мало розчиняється у воді, практично не розчиняється в ацетоні, спирті етиловому, хлороформі, ефірі та етилацетаті [1].

Згідно з літературними даними найбільш поширеними є спектрофотометричні методи кількісного визначення фамотидину з використанням забарвлених комплексів фамотидину з іонами Pd(II) складу 1:1 [4], нітропрусида натрію в лужному середовищі, 3-метил-2-бензотіазолінгідразону та з іонами Co(2+) [5], хлораміну-Т у таблетках та ін'єкціях [6]. Також відомі методики УФ-спектрофотометричного визначення субстанції фамотидину в присутності S-оксидних похідних у сировинних матеріалах і фармацевтичних препаратах [7].

© В.В. Панченко, В.І. Ткач, 2012

З літературних даних відомий спосіб кількісного визначення фамотидину в таблетках методом вискоефективної ТШХ з використанням силікагельових пластин з флуоресцентним індикатором, автоматичною подачею проби та УФ абсорбційною відеоденсиметрією [8]. Перелічені методи визначення мають низьку чутливість і селективність [4–7], а також потребують використання обладнання високої вартості та токсичних реактивів [8].

Запропоновані також дві методики потенціометричного визначення фамотидину в субстанції і таблетках. Перша методика базується на використанні фамотидин-іонселективного електрода з платифікованою полівінілхлоридною мембраною, в яку імплантовано іонасоціативну сполуку органічного катіона фамотидину та контріона тетрафенілборату [9]. Недоліком розробленого іонселективного мембранного електрода є його мала тривалість життя (7 діб). Другий метод базується на використанні оксидиметричного титрування фамотидину розчином ацетату Pb(4+) для окислення тіоєфірів, що містяться у фамотидині [9]. Недоліком розробленого методу є низька чутливість визначення фамотидину (10^{-2} – 10^{-3} моль/л). Відомі також вольтамперометричні методи визначення фамотидину: циклічна вольтамперометрія з лінійною розгорткою, квадратно-хвильова адсорбційно-інверсійна вольтамперометрія [10]. Недоліками цих методів є складність експерименту та використання ртут-

но-капаючого електрода.

Тому актуальною є розробка нових електрохімічних методів аналізу фамотидину, таких як амперометричне титрування та пряма потенціометрія. Це дає можливість розробити нові прості та експресні способи кількісного визначення вмісту фамотидину в субстанціях і лікарських формах, що будуть відрізнятися достатніми аналітичними та метрологічними параметрами (експресністю, чутливістю, селективністю), простотою та невисокою вартістю обладнання.

Матеріали та методики досліджень

В даній роботі були використані наступні хімічні реактиви:

1. МФК (12-молібдофосфатна кислота) $H_3PMo_{12}O_{40} \cdot 26H_2O$, марки «ч.д.а.»;

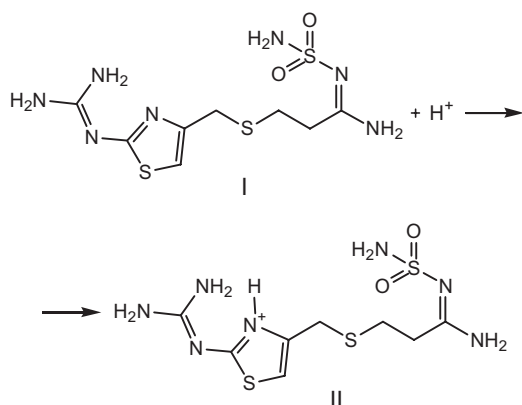
Для приготування 100,0 мл розчину МФК концентрацією $5,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л наважку МФК масою 1,1470 г розчиняли в дистильованій воді в колбі на 100,0 мл. Розчин нагрівали на водяній бані до повного розчинення наважки;

2. Фамотидин ($C_8H_{15}N_7O_2S_3$) – субстанція.

Результати дослідження та їх обговорення

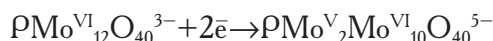
Гетерополікислоти (ГПК) структури Кеггіна широко застосовуються як аналітичний реагент в амперометричному титруванні для визначення багатьох біологічно активних нітрогеновмісних речовин [11]. Цей вибір базується на спроможності гетерополіаніонів (ГПА) до утворення частково відновлених змішано-валентних атомів, а також на реакції утворення стійких малорозчинних іонних асоціатів з органічними катіонами (ОК) [11–14].

Кількісне визначення фамотидину виконували методом амперометричного титрування, який базується на реакції взаємодії між органічним катіоном лікарського препарату та ГПА 12-молібдофосфатної кислоти з утворенням малорозчинної сполуки іонного типу [11]. Атом Нітрогену, який входить до складу кільця тiazолу молекули фамотидину, має протонакцепторні властивості, тому при взаємодії з 12-молібдофосфатною кислотою молекула фамотидину (I) протонується і перетворюється в катіонну форму (II):

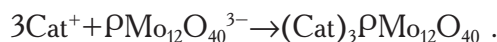


В ампериметричному титруванні використовували систему з двох електродів: індикаторний – торцевий графітовий електрод та електрод порівняння – насичений каломельний напівелемент.

При катодній поляризації графітового електрода в інтервалі від +0,5 В до –0,5 В ОК фамотидину є неелектроактивним, в той час як ГПА 12-молібдофосфатної кислоти (МФК) дає чітку хвилю електровідновлення двох атомів молібдену [11]:

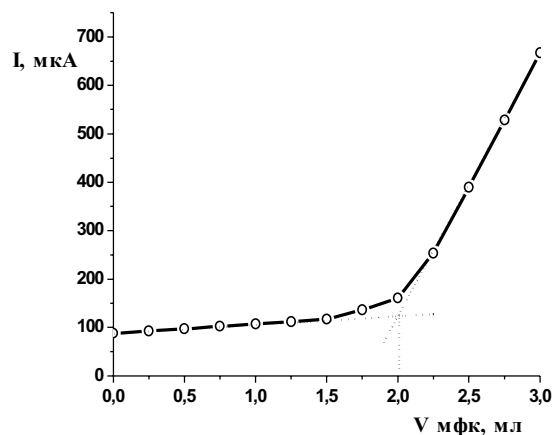


Для виконання амперометричного титрування визначені умови експерименту. Досліджено ряд рН в інтервалі від 1–12. Реакція взаємодії між гетерополіаніоном $PMo_{12}O_{40}^{3-}$ і ОК фамотидину протікає у водному середовищі при рН=4,0–6,0. В результаті утворюється стійкий іонний асоціат малорозчинної сполуки:



Таким чином для титрування в якості титранту використано водний розчин МФК з концентрацією $5,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л та водний розчин фамотидину з концентрацією $5,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

Встановлено, що величина сили граничного дифузійного струму даного електродного процесу лінійно залежить від концентрації ГПК. При накладанні напруги +0,1 В через 60 с зафіксовано величину “нульового” струму. До точки еквівалентності сила струму мала і постійна, а після неї відбувається різке збільшення дифузійного струму при електровідновлюванні ГПА при дальшому додаванні титранту. Об’єм титранту, який був використаний на титрування визначено графічно на кривій амперометричного титрування (рисунок).



Крива амперометричного титрування фамотидину з ГПК ($C_{FAM}=5,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $V_{FAM}=6,0$ мл, $C_{ГПК}=5,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л, рН=5,0, E=+0,1В)

Виходячи з результатів амперометричного

Метрологічні характеристики результатів визначення субстанції фамотидину методом амперометричного титрування при рН=5,0 (n=7, P=0,95)

№	Введено фамотидину, мг	Знайдено фамотидину, мг	Знайдено, %	Метрологічна характеристика, %
1	10,1	9,9	98,0	$\bar{x}=99,9$ $S^2=2,31$ $Sr=0,02$ $Sx=1,52$ $\bar{x} \pm \delta=99,9 \pm 1,4$
2		10,3	102,0	
3		10,2	100,5	
4		10,0	98,5	
5		10,3	101,5	
6		10,0	99,0	
7		10,1	99,5	

титрування були визначені співвідношення реагуючих компонентів при взаємодії фамотидину та МФК: для $(FAM)_x(PMO_{12}O_{40})_y$ співвідношення $FAM:PMO_{12}O_{40}=3:1$.

Кількість фамотидину розраховують за формулою

$$m = \frac{3 \cdot C_{ГПК} \cdot V_{ГПК} \cdot M_{FAM}}{1000},$$

де 3 — стехіометричний коефіцієнт в реакції між МФК та фамотидином; $V_{ГПК}$ — об'єм титранту, який був використаний на титрування, мл; $C_{ГПК}$ — концентрація ГПК, яка дорівнює $5,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $M(\text{фамотидину})$ — молярна маса фамотидину, яка дорівнює 337 г/моль.

На здійснених дослідженнях розроблено амперометричну методику визначення фамотидину в субстанції.

Методика амперометричного визначення фамотидину в субстанції

Для приготування $5,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л розчину фамотидину точну наважку субстанції лікарського засобу в межах 40 мг розчиняють у невеликій кількості 1 моль/л розчину сірчаної кислоти. Отриманий розчин фамотидину кількісно переносять в мірну колбу ємкістю 25,0 мл і доводять до мітки дистильованою водою. Відбирають аліквоту 6,0 мл приготовленого розчину $5,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л фамотидину, до якої додають 1,0 мл $1,0 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину Na_2SO_4 (полярнографічний фон) та доводять рН отриманого розчину до 5,0 розведеним розчином КОН. Виміряють рН отриманого розчину за допомогою рН-метра. Розчин переносять в електрохімічну комірку з системою електродів (в якості катода — торцевий графітовий електрод; в якості анода — насичений каломельний), накладають напругу +0,1 В і через 60 с фіксують величину “нульового” струму. Титрують $5,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л розчином 12-молібдофосфатної ГПК порціями по 0,25 мл. Фіксують величину сили дифузійного струму через 30–35 с після додавання титранту. Амперометричне титрування закінчують після різкого збільшення сили дифузійного струму.

Результати визначення фамотидину методом амперометричного титрування при рН=5,0 надані

в таблиці.

Отримані дані підтверджують правильність результатів визначення субстанції фамотидину методом амперометричного титрування та відсутність систематичної похибки.

Таким чином, розроблена експресна (10–12 хв), чутлива та проста методика визначення фамотидину в водних розчинах субстанції в межах $1,0 \cdot 10^{-2}$ – $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л методом амперометричного титрування, яка характеризується доброю відтворюваністю результатів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Онищенко Г.Г.* Спектрофотометрическое измерение массовой концентрации N'-[аміно-3-[[[2-[(діаміно)метил]ен]аміно]-4-тіазол]метил]-тіо]пропилидена] (фамотидин) в воздухе рабочей зоны. Методические указания. — 2003. — 3 с.
2. *Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р.* Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні сполуки як лікарські засоби): — Вінниця: НОВА КНИГА, 2003. — 97 с.
3. *Охлобыстин А.В.* Применение фамотидина для лечения острых язвенных кровотечений // Русский Медицинский Журнал. — 2002. — Т.10. — № 8-9 — С.387-390.
4. *Спектрофотометрическое исследование комплекса фамотидина с Pd(II) и его применение в анализе лекарственных препаратов.* Spectrophotometric investigation of famotidine-Pd(II) complex and its analytical application in drug analysis/ Z. Koricanc, T. Jovanovic, J. Petkovic, D. Minic // J. Serb. Chem. Soc. — 2004. — Т.69. — № 6. — С.485-491.
5. *Различные спектрофотометрические методы определения циметидина, ранитидинхлорида и фамотидина.* Different spectrophotometric methods for the determination of cimetidine, ranitidine hydrochlorid, and famotidine / M. Kelani Kahdiga, M. Aziz Azza, A. Megazy Maha, Abdel Fattah Laila // J. Spectrosc. Lett. — 2002. — Т.35. — № 4. — С.543-563.
6. *Basavaiah K., Prameela H.C.* Титриметрическое и спектрофотометрическое определение фамотидина с использованием хлорамина-Т. Titrimetric and spectrophotometric determination of famotidine using chloramine-T // Bulg. Chem. Commun. — 2003. — Т.35. — № 1. — С.37-42.

7. Надежные УФ-спектрофотометрические методы количественного определения циметидина, фамотидина и хлоргидрата ранитидина в присутствии их окислительных производных. UV-spectrophotometric stability indicating methods for the quantitative determination of cimetidine, famotidine, and their oxidative derivatives / M. Kelani Khadiga, M. Aziz Azza, A. Megazy Maha, Abdel Fattah Laila // J. Anal. Lett. — 2002. — Т.35. — № 6. — С.1055-1073.
8. Campbell Alison N., Sherma J. Определение фамотидина в кислых восстановленных таблетках методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии и видеоденситометрии по тушению зоны флуоресценции. Determination of famotidine in acid reduction tablets by HPTLC and videodensitometry of fluorescence quenched zones // J. Liq. Chromatogr. And Relat. Technol. — 2003. — Т.26. — № 16. — С.2719-2727.
9. Потенциометрическое определение фамотидина в составе фармацевтического препарата. Potentiometric determination of famotidine in pharmaceutical formulations / M. Ayad Magda, Shalaby Abdala, E. Abdellatef Hisham, M. Elsaid Heba // J. Pharm. and Biomed. Anal. — 2002. — Т.29. — № 1-2. — С.247-254.
10. Квадратно-волновое адсорбционное инверсионное вольтамперометрическое определение фамотидина в моче. Square wave adsorptive stripping voltammetric determination of famotidine in urine / Skrzypek S., Ciesielski W., Sokolowski A., Yilmaz S., Kazmierczak D. // Talanta. — 2005. — Т.66. — № 5. — С.1146-1151.
11. Ткач В.І. Гетерополіаніони як аналітичні реагенти на азотвміщуючі органічні речовини. — Дніпропетровськ: ДДУ, 1995. — 196 с.
12. Ткач В.І. Гетерополіаніони структури Кеггина — аналітичні реагенти на азотсодержащие органические вещества: Дис...докт. хим. наук: 02.00.02. — Днепропетровск, 1999. — 360 с.
13. Семеновская Е.И. Применение гетерополисоєдинений в анализе лекарственных препаратов, биологических материалов и в медикобиологических исследованиях // Журн. аналит. Химии. — 1986. — Т.41. — № 11. — С.1925-1933.
14. Алимарин И. П., Дорохова Е.Н. Электрохимические методы в аналитической химии гетерополисоєдинений // Журн. аналит. Химии. — 1980. — Т.35. — № 12. — С.2000-2019.

Надійшла до редакції 26.12.2011