

Н.В. Панасюк<sup>1</sup>, О.О. Ціхоцька<sup>2</sup>, В.І. Ткач<sup>1</sup>

## ІОНОМЕТРІЯ ОРГАНІЧНОГО КАТІОНУ ПІРИДОКСИНУ ГІДРОХЛОРИДУ У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

<sup>1</sup>Дніпропетровський державний хіміко-технологічний університет<sup>2</sup>Запорізький державний медичний університет**Ключові слова:** піридоксину гідрохлорид, іонометрія, іонселективний електрод, сироп "Глутамар"

Вивчено взаємодію органічного катіону піридоксину гідрохлориду з гетерополіаніоном  $\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$ . Малорозчинний асоціат було використано в якості електродноактивної речовини в пластифікованій мембрані іонселективного електроду, оборотного до органічного катіону піридоксину. Запропоновано методику іонометричного визначення піридоксину в субстанції та лікарській формі "Глутамар", яка відрізняється чутливістю ( $10^{-5}$  моль/л), експресністю та точністю.

Протягом тривалого часу в медицині використовують вітамінні препарати, до яких відноситься широка група водорозчинних вітамінів групи В. До похідних піридину відноситься група вітамінів  $\text{B}_6$ , або оксиметилпіридинових вітамінів, які розповсюджені в рослинних та тваринних продуктах харчування. Недостатність цього вітаміну призводить до серйозного захворювання – симетричний дерматит (запалення шкіри). Важливе значення цього вітаміну обумовлене його участю в метаболізмі амінокислот в живому організмі: транспорт амінокислот через клітинну мембрану, реакціях трансамінування та їх синтезу. Важливість цієї біоактивної речовини обумовила розробку багатьох лікарських засобів, які містять піридоксин: рідкі лікарські форми (розчини для парентерального та ентерального введення), тверді та м'які лікарські форми. В даній роботі проаналізовано нову рідку лікарську форму на вміст піридоксину гідрохлориду – "Глутамар".

Визначення оксиметилпіридинових вітамінів базується на неводному кислотно-основному титруванні основи або гідрохлоридної солі вітаміну  $\text{B}_6$ , а також на фотометричному визначенні, яке базується на реакції утворення індофенольного барвника блакитного кольору, який екстрагують бутиловим спиртом [1]. Основними недоліками цих методів є низька чутливість та відсутність селективності при неводному кислотно-основному титруванні вітаміну  $\text{B}_6$ , складність та висока вартість обладнання і реагентів при фотометричному визначенні, а також довготривалість аналізу.

**Мета дослідження** – розробка високочутливих і селективних методик визначення основи і гідрохлоридної солі вітаміну  $\text{B}_6$ , які будуть відрізнятися експресністю і використанням простого обладнання.

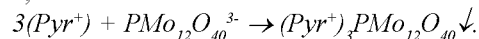
**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Використання електрохімічних методів аналізу (амперометрії та іонометрії) може бути хорошою альтернативою і дає можливість розробити нові прості та експресні способи кількісного визначення вмісту піридоксину в фармацевтичних препаратах, біологічних рідинах та об'єктах навколишнього середовища, при поєднанні достатньої чутливості і селективності з простою та невисокою вартістю обладнання.

Методи потенціометричного аналізу з використанням іонселективних електродів (ІСЕ) належать до найбільш перспективних сучасних аналітичних методів, які дозволяють швидко та з високою точністю визначати концент-

рацію (активність) багатьох органічних сполук. Широкий розвиток отримало використання ІСЕ для визначення лікарських препаратів [10], а використання гетерополіаніону (ГПА) структури Кергіна  $\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$  [11] дозволило отримувати стійкі малорозчинні асоціати і використовувати їх як електродноактивні речовини при розробці ІСЕ на нітрогеновмісні органічні речовини [2,4].

Амперометричним титруванням встановлено, що органічний катіон вітаміну  $\text{B}_6$  (піридоксину) реагує з аніоном гетерополікислоти в співвідношенні 3:1 з утворенням малорозчинного в воді асоціату  $(\text{Py}^+)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$ , де  $\text{Py}^+$  – органічний катіон піридоксину [6]. Визначення співвідношення реагуючих речовин базується на реакції взаємодії між органічним катіоном (ОК) піридоксину та гетерополіаніоном (ГПА) 12-молібдофосфатної кислоти (МФК) з утворенням малорозчинної сполуки (іонного асоціату). Реакція взаємодії між ГПА  $\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$  і трьома молекулами ОК піридоксину  $\text{Py}^+$  проходить стехіометрично у водному середовищі при  $\text{pH}=3,0-4,0$



При катодній поляризації в інтервалі від +0,5В до -0,5В ОК піридоксину є неелектроактивним, в той час як ГПА 12-молібдофосфатної кислоти на фоні 0,1 М розчину натрій сульфату дає чітку хвилю електровідновлення двох атомів молібдену [11]. Виходячи з того, що ГПА 12-молібдофосфатної кислоти є електроактивною речовиною, можливе амперометричне титрування піридоксину гідрохлориду водним розчином МФК з індикацією точки еквівалентності по силі дифузійного струму електровідновлення ГПА.

Асоціативний (електростатичний зв'язок між макроіонами) характер зв'язку у електродноактивній речовині доведено ІЧ-спектроскопією: характеристичні смуги коливань  $\text{Me}=\text{O}$  та  $\text{Me}-\text{O}-\text{Me}$  в області 1100-400  $\text{cm}^{-1}$  зв'язків збережені, що свідчить про незмінність структури ГПА молібдофосфорної кислоти, та збереження характеристичних смуг  $\text{C}_{\text{аром}}$ -N і C-N в області 1330-1030  $\text{cm}^{-1}$  органічного катіону свідчить про те, що структура електродноактивної речовини залишається незмінною [4].

Вихідний розчин готували з субстанції піридоксину гідрохлориду, розчиненням його у дистильованій воді. Фосфорномолібдену гетерополікислоту перекристалізували з води. В якості матриці мембрани використовували полівінілхлорид марки С-70 (х.ч.).

Електродноактивну речовину (малорозчинну сіль

Співвідношення компонентів ICE

Наважка ЕАР, г ( $\text{Pyg}^+$ ) <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	Об'єм ДБФ, мл	Наважка полімеру, г	Об'єм ЦГ, мл	t° С висихання полімеру	τ висихання мембрани (дів)
0,035	2,1	0,9	9,0	30-40	4-5

Таблиця 2

Електродні характеристики мембрани

Склад мембрани	Вміст ЕАР в мембрані, %	Електродні характеристики			
		Інтервал лінійності, М	S, мВ/дек	Дрейф потенціалу, мВ/добу	Час життя, міс
( $\text{Pyg}^+$ ) <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	1,0	$1 \times 10^{-2} - 1 \times 10^{-5}$	52,5	3-5	2-3

органічного катіону та ГПК) синтезували наступним чином: наважки піридоксину гідрохлориду (0,0514 г) та кристалогідрату фосфорномолібденової кислоти (0,5735 г) розчиняли окремо в мірних колбах на 25 мл, концентрація отриманих розчинів складала приблизно  $10^{-2}$  М. Приготовлені розчини зливають з дотриманням умов утворення крупнокристалічних осадів [3].

Плівкові мембрани виготовляли на основі полівінілхлоридної матриці (ПВХ-матриці), пластифікованої дибутилфталатом (ДБФ) з вмістом ЕАР  $2 \cdot 10^{-4}$  М. В якості розчинника ПВХ-матриці використовували циклогексанон (ЦГ). При цьому розчинники (ДБФ та ЦГ) очищували перегонкою відповідно під атмосферним тиском та під вакуумом. Пластифіковану мембрану готували за стандартною методикою [7], використовуючи наступні співвідношення компонентів, що наведені в таблиці 1.

Для дослідження електродних характеристик мембрани використовували наступну електрохімічну систему:

$\text{Ag} | \text{AgCl} | 10^{-3} \text{ M AmX} | \text{Мембрана} | \text{Досліджуваний рН} | \text{KCl нас.} | \text{AgCl} | \text{Ag}$ ,

де AmX – сіль відповідної основи.

Перед роботою електроди витримують протягом доби в  $10^{-3}$  М розчині вітаміну B<sub>6</sub>. Виміри проводили на іонімірі І-115 з точність  $\pm 0,1$  мВ.

Коефіцієнти потенціометричної селективності розраховували методами змішаних розчинів (для органічних і неорганічних іонів). Для обох випадків концентрація заважаючого іону була  $10^{-3}$  М, а стандартного від  $10^{-2}$ - $10^{-8}$  М розчини [7,8]. рН визначували розчинів 4-7.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Плівкова мембрана на однозарядний катіон піридоксину дає нахил близький до теоретичного, тобто залежність ЕРС від логарифму концентрації піридоксину гідрохлориду виражається рівнянням:  $E = a + b \cdot \lg C$  (рис. 1). Деякі електродні характеристики мембрани наведені в таблиці 2.

Коефіцієнти потенціометричної селективності  $K_{i/j}^{pot}$  відносно органічних та неорганічних іонів – можливих складових компонентів лікарської форми "Глутамар" – солей магнію, глютамінової кислоти (Glut. ac) та γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) висвітлені у таблиці 3.

У досліджуваній системі може бути 100-кратний надлишок заважаючих іонів органічної природи та неорганічних іонів.

Час відгуку мембрани при малих концентраціях складає приблизно 2-3 хв., а при концентраціях порядку  $10^{-2}$ - $10^{-4}$  М – 15-30 с. Дрейф потенціалу ICE складає 3-5 мВ на добу, час життя мембрани до 3-х місяців.

Залежність рівноважних потенціалів мембрани від рН середовища наведена у таблиці 4.

Тобто крутизна електродної функції залишається незмінною в широкому інтервалі рН (2-6).

Методика прямого потенціометричного визначення піридоксину гідрохлориду в субстанції:

Методом прямої потенціометрії визначали вміст піридоксину гідрохлориду в розчинах виготовлених з субстанції вітаміну B<sub>6</sub>. Результати визначень наведені в табл. 5.

Наважку або об'єм зразка піридоксину гідрохлориду розчиняють дистильованою водою в мірній колбі до концентрації на рівні  $10^{-4}$ - $10^{-3}$  моль/л доводять до мітки водою і кількісно переносять в електрохімічну комірку з системою електродів: ICE, оборотний до ОК піридок-

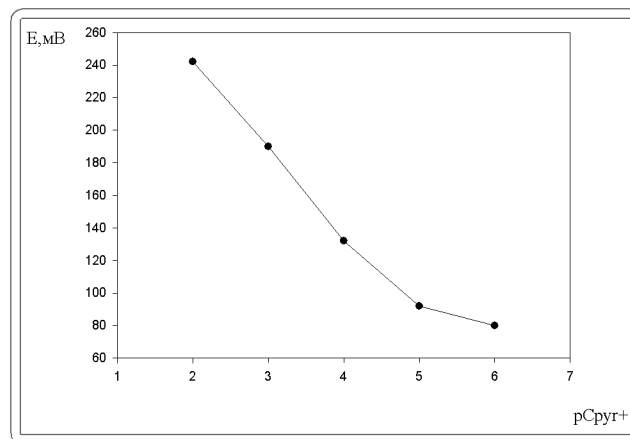


Рис. 1 Залежність ЕРС ICE від рС піридоксину гідрохлориду

Таблиця 3

Коефіцієнти селективності ICE органічний катіон піридоксину

ЕАР	$K_{i/j}^{pot}$ , j – іон, що заважає		
	Mg <sup>2+</sup>	Glut. ac.	ГАМК
( $\text{Pyg}^+$ ) <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	$1 \times 10^{-2}$	$1 \times 10^{-2}$	$1 \times 10^{-2}$



ЕАР	рН середовища						
	1	2	3	4	5	6	7
Межі лінійності функції ICE ( $\text{Pyr}^+$ ) <sub>3</sub> РМо <sub>12</sub> О <sub>40</sub>	10 <sup>-2</sup> -10 <sup>-3</sup> М	10 <sup>-2</sup> -10 <sup>-4</sup> М	10 <sup>-2</sup> -10 <sup>-4</sup> М	10 <sup>-2</sup> -10 <sup>-5</sup> М	10 <sup>-2</sup> -10 <sup>-5</sup> М	10 <sup>-3</sup> -10 <sup>-5</sup> М	10 <sup>-3</sup> -10 <sup>-4</sup> М

сину, як індикаторний, і хлоросрібний – як електрод порівняння. За допомогою іономіру вимірюють електрорушійну силу і за градувальним графіком (рис.1) визначають вміст піридоксину.

За допомогою ICE проаналізували фармацевтичний препарат "Глутамаг", який містить піридоксину гідрохлорид за наступною методикою: 2,5 мл сиропу "Глутамаг" переносять в колбу на 25 мл, доводять до мітки дистильованою водою, перемішують. Переносять досліджуваний розчин в електрохімічну комірку, додають 2,5 мл 1,0 М розчину NaNO<sub>3</sub> та вимірюють ЕРС при перемішуванні. Вміст препарату визначають за градувальним графіком, побудованим за вказаних вище умов.

Результати семи паралельних вимірювань наведені у таблиці 6.

**ВИСНОВКИ**

Малорозчинний асоціат, що утворився при взаємодії органічного катіону піридоксину з гетерополіаніоном РМо<sub>12</sub>О<sub>40</sub><sup>3-</sup>, був використаний як електродноактивна речовина в пластифікованій мембрані іоноселективного електроду на органічний катіон, досліджені його електродні характеристики.

Таблиця 5

**Кількісне визначення субстанції піридоксину гідрохлориду методом прямої потенціометрії**

Препарат	Введено мг	Знайдено мг	Метрологічні характеристики
Піридоксину гідрохлорид	0,500	0,524	$\bar{x} = 0,508$
		0,502	$\delta = 7,86 \times 10^{-6}$
		0,508	$S_2 = 1,74 \times 10^{-6}$
		0,503	$S_{\bar{x}} = 6,9 \times 10^{-11}$
		0,514	$S_r = 0,015$
		0,510	$x \pm \Delta = 0,508 \pm 0,008$

Розроблена методика іонометричного визначення піридоксину відрізняється високою чутливістю (10<sup>-5</sup> моль/л), селективністю, простотою та експресністю і може бути використана для кількісного контролю вмісту піридоксину у фармацевтичних препаратах на окремих стадіях виробництва та при зберіганні.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Державна фармакопея СРСР Х-вид. Під ред. Обоймакова А.Н., Арзамасцева А.П.-М.: Медицина, 1968.-1078с.
2. Байулеску Г., Кошофрець В. Применение ионселективных мембранных электродов в органическом анализе.-М.: Мир, 1980.-230с.
3. Васильев В. П. Аналітична хімія в 2х-томах: Т.1. Гравіметричний та титриметричний методи аналізу.- М.: Вища школа, 1989.-320с.
4. В.І.Ткач, Н.І.Карандєєва і ін. Використання гетерополіаніонів структури Кеггіна в аналізі органічних та неорганічних сполук. -Дніпропетровськ: УДХТУ, 2002.-184с.
5. Корьга І. Ионы, электроды, мембраны: Пер. с чешск.- М.: Мир, 1983.-264с., ил.
6. Рейшахрит Л.С. Электрохимические методы анализа.- Л.: ЛГУ, 1970.-180с.
7. Никольский Б.П., Матерова Е.А. Ионселективные электроды.-Л.: Химия, 1980.-240с.
8. Гранжан А.В. // Потенциометрическое определение некоторых азотсодержащих фармацевтических препаратов с помощью пленочных электродов, 1992, Т.47, №11, С.1910-1914.
9. Глухова О.И., Ткач В.И., Циганок Л.П. Ионметрическое определение лекарственных препаратов феноксиазинового ряда // Ж. аналит. Химии.-1994., Т.49, №9.- С.1685-1692.
10. Налимов В.В. Применение математической статистики

Таблиця 6

**Кількісне визначення вмісту піридоксину гідрохлориду у сиропі "Глутамаг" методом прямої потенціометрії ( n=7, P=0,95)**

Препарат	Лікарська форма	Вміст активної речовини, г/100 мл	Введено, мг	Знайдено (x±δ), г	Метрологічні характеристики
"Глутамаг"	сироп	0,020-0,035	0,500	0,520	$\bar{x} = 0,511$
				0,544	$\delta = 1,46 \times 10^{-5}$
				0,512	$S_2 = 2,4 \times 10^{-10}$
				0,499	$S_{\bar{x}} = 1,5 \times 10^{-5}$
				0,506	$S_r = 0,028$
				0,504	$x \pm \Delta = 0,511 \pm 0,002$
				0,494	

при анализе вещества. - М.: Изд-во физ.-мат. л-ры, 1969.-430с.

11. Ткач В.І. Гетерополіаніони як аналітичні реагенти на азотвміщуючі органічні речовини. -Дніпропетровськ: ДДУ, 1995.-196с.

Надійшла 09.01.2008р.

Н.В.Панасюк, Е.А.Цихотская, В.И.Ткач

#### Ионметрия органического катиона пиридоксина гидрохлорида в лекарственных средствах

Изучено взаимодействие органического катиона пиридоксина гидрохлорида с гетерополианионом  $\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$ . Малорастворимый ассоциат был использован в качестве электродноактивного вещества в пластифицированной мембране ионселективного электрода, обратного к органическому катиону пиридоксина. Предложена методика ионметрического определения пиридоксина в субстанции и лекарственной форме "Глутамат", которая отличается чувствительностью ( $10^{-5}$  моль/л), экспрессностью и точностью.

**Ключевые слова:** пиридоксина гидрохлорид, ионметрия, ионселективный электрод, сироп "Глутамат"

#### Determination of organic cation of pyridoxine hydrochloride with ionometry in medications

It's studied the interaction of organic cation of pyridoxine hydrochloride and heteropolyanion  $\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$ . It was used a marginally soluble associate as the electrode-active matter in the plasticized membrane of a selective ion meter electrode, that inverse to organic cation of pyridoxine. Ionometry - the method of determination of pyridoxine in a substance and medicinal syrup "Glutamag" - has such characteristic as a sensitiveness ( $10^{-5}$  mol/l), expressness and accuracy.

**Key words:** pyridoxine hydrochloride, ionometry, selective ion meter electrode, the syrup "Glutamag"

#### Відомості про авторів:

Ткач В.І., д.хім.н., професор, завідувач кафедрою аналітичної хімії УДХТУ;

Панасюк Н.В., асистент кафедри аналітичної хімії УДХТУ;

Ціхоцька О.О., аспірант кафедри технології ліків ЗДМУ.

#### Адреса для листування:

Ціхоцька Олена Олександрівна, 69035, м.Запоріжжя, вул.Маяковського, 26. Тел.: (061)224-69-23.

УДК 615.456:615.31:547.466.63

А.О. Дроздова

#### ДЕЯКІ ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО РОЗЧИНУ "КАГЛЮТАМАГОЛ"

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

**Ключові слова:** "Каглютамагол", калію глутамінат, магній, сорбітол, стерильність, тара

Науково обгрунтовано підхід до визначення оптимального режиму стерилізації та виду тари для отримання стабільного парентерального розчину "Каглютамагол".

При переважній більшості патологій серцево-судинної системи, як то аритмії, інфаркт-міокарда, хронічна серцева недостатність тощо, широкого застосування отримали препарати, що містять іони калію і магнію [4]. Проте, транспорт їх усередину клітини при зазначених станах може бути ускладнений [12]. Тому особливої актуальності набувають дослідження, спрямовані на створення нових лікарських форм, які містять зазначені іони у поєднанні з речовинами, що сприяють їх транспорту усередину клітин. [1,10]. Таким універсальним транспортером біметалів є амінокислоти, зокрема, кислота глутамінова [9,12]. А додавання у пропис енергетичного субстрату сорбітолу робить запропонований пропис унікальним для вітчизняної системи охорони здоров'я. Основним завданням при розробці нових парентеральних препаратів є обгрунтування складу лікарської форми, а також дослідження технологічних аспектів його приготування [11]. На сучасному етапі розвитку вітчизняної фармації проведено обгрунтування пропису та визначено технологічні аспекти створення парентеральних лікарських засобів на основі амінокислот "Глутакам" [2], "Глутаргін" [1], "Маглюкор" [3], а також "Розчину для перитонеального діалізу" [5], "Енергополі іонного розчин для інфузій" [7], "Комбінованого енергополііонного колоїдного розчину для інфузій" [6] тощо. Проте не досліджено технологію виготовлення і стабільність паренте-

рального лікарської форми, що поєднує у собі калію глутамінат з іонами магнію і енергетичним компонентом сорбітолом.

**Мета дослідження** – пошук науково обгрунтованого оптимального режиму стерилізації та виду тари для отримання терапевтично активного та стабільного при зберіганні парентерального розчину під умовною назвою "Каглютамагол".

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Лікарський засіб розроблявся на основі вихідних субстанцій глутамінової кислоти, калію гідроксиду, магнію сульфату і сорбітолу, які відповідали вимогам Європейської фармакопеї та Державної фармакопеї України (ДФУ). В якості стабілізатора нами був використаний натрію сульфат у кількості 0,1%. Для вибору оптимального режиму стерилізації та виду тари визначено критерії якості досліджуваного розчину, серед яких основними були прозорість, зміна забарвлення, рН розчину і показник світлопропускання.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для вивчення впливу режиму стерилізації на стабільність досліджуваної лікарської форми було виготовлено дві серії розчинів "Каглютамагол", які розливалися у флакони по 10 мл. Першу серію піддавали стерилізації при 100°C протягом 30 хв., другу – при 121°C протягом 8 хв. Результати досліджень з вибору режиму стерилізації препарату представлені в таблиці 1.