

УДК 543.4+547.94+547.972

Экстракционно-фотометрическое определение анальгина метиловым зеленым в лекарственных препаратах

Ж.М.Арстамян, М.А. Мкртчян

*Ереванский государственный университет
0049, Ереван, ул. А.Манукяна, 1*

Ключевые слова: экстракционно-фотометрический метод, анальгин, метиловый зеленый, основной краситель, лекарственный препарат

Анальгин (1-фенил-2,3-диметил-4-метиламинопиразолон-5-N-метансульфонат натрия) является одним из широко используемых лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительным, обезболивающим, жаропонижающим действием [9]. Однако из-за ряда побочных эффектов (агранулоцитоз, гранулоцитопения, аллергические реакции и др.) его применение в чистом виде в последнее время резко сократилось, но в составе многокомпонентных препаратов анальгин используется широко [4]. Сейчас на фармацевтическом рынке имеются около десяти лекарственных препаратов, содержащих анальгин. Состав их весьма разнообразен [3].

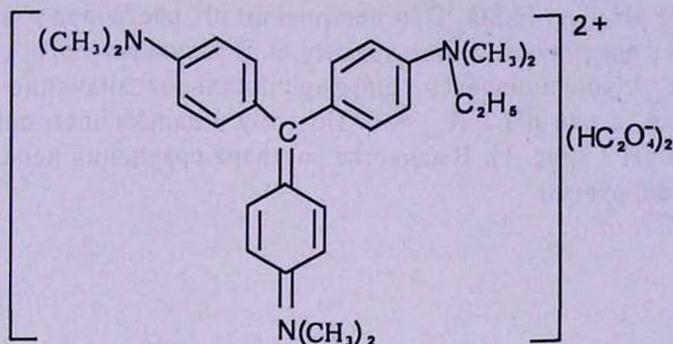
Стандартные титриметрические методы определения анальгина [5,13], не претерпевшие изменений за последние годы, не отличаются высокой точностью и экспрессностью. Фотометрические методы [10,14,15] малочувствительны, малоизбирательны.

В последние годы для определения анальгина применяется метод градиентной высокоэффективной жидкостной хроматографии [6], который обеспечивает повышение точности расчета площадей пиков и получение более воспроизводимых результатов анализа. Предложены новые тест-средства (индикаторные полоски, порошки), которые используют для быстрого обнаружения анальгина. Однако методы малочувствительны, носят визуальный характер [7]. Поэтому требуется разработка более чувствительных методов определения малых количеств анальгина. С этой точки зрения большой интерес представляет экстракционно-фотометрический метод определения с применением основных красителей в качестве реагента.

Ранее нами была разработана методика определения анальгина основными красителями трифенилметанового (ТФМ) ряда – кристал-

лическим фиолетовым [2], малахитовым зеленым [1], бриллиантовым зеленым [11], фуксином [12].

Данная работа посвящена изучению возможности применения другого представителя ТФМ ряда – метилового зеленого (MeЗ) в качестве реагента для экстракционно-фотометрического определения анальгина. Формула MeЗ:



В отличие от других ТФМ красителей, MeЗ имеет двухзарядный катион. Согласно литературным данным [8] такие красители малореакционноспособны и образуют неэкстрагирующиеся ионные ассоциаты (ИА). С этой точки зрения исследование взаимодействия анальгина с MeЗ представляет большой интерес и впервые изучено в данной работе.

Материал и методы

Раствор анальгина готовили из лекарственного препарата серии 961007 (50% раствора в ампуле по 2 мл) согласно прописи [5]. Рабочие растворы получили разбавлением запасного раствора водой. Раствор красителя готовили растворением навески препарата “ч.д.а.” в воде, затем фильтровали. Оптическую плотность (ОП) экстрактов измеряли на спектрофотометре СФ-16, рН растворов – на потенциометре со стеклянным электродом.

Результаты и обсуждение

С целью установления оптимальных условий образования и экстракции ИА опыты проводили в зависимости от основных факторов. Так, в качестве экстрагентов испытаны хлорпроизводные насыщенных углеводов, бензол и его гомологи, сложные эфиры уксусной кислоты, а также их бинарные смеси. Опыты показали, что лучшим экстрагентом оказалась смесь дихлорэтана с толуолом (1:2), при которой

получается максимальное значение ОП ионного ассоциата и минимальное значение "холостого опыта". Максимальное светопоглощение экстрактов ИА наблюдается в области длин волн $\lambda = 615-630$ нм. Далее измерения проводили при $\lambda = 626$ нм.

Важным фактором, управляющим процессом образования ИА, является концентрация водородных ионов в водном растворе.

Экстракцию проводили в присутствии серной кислоты. Опыты показали, что анальгин практически полностью извлекается из растворов с рН 1 по H_2SO_4 . При повышении рН растворов извлекается также Me_3 в виде простой соли красителя. В результате ОП "холостого опыта" ($A_{хол}$) увеличивается, дифференциальное значение ОП ИА уменьшается, а при рН 1 $A_{хол} = 0$. Поэтому в дальнейшем опыты проводили при рН 1 (рис. 1). В качестве раствора сравнения использовали смесь растворителей.

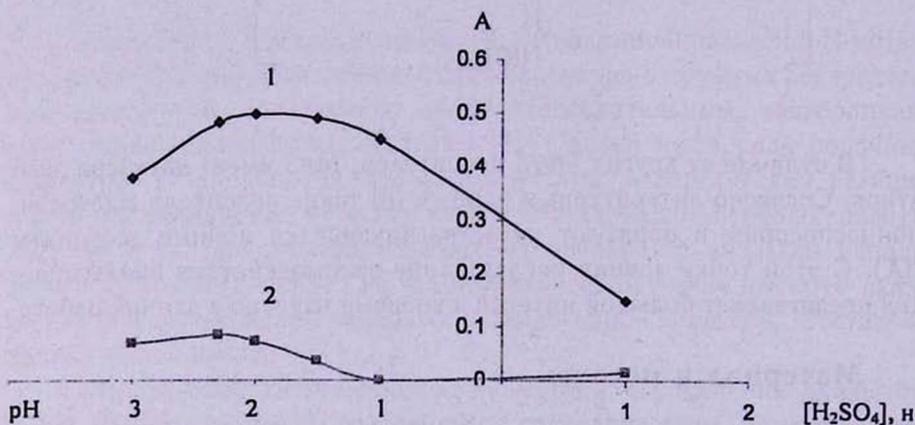


Рис. 1. Зависимость оптической плотности экстрактов ионного ассоциата анальгина с метиловым зеленым от кислотности водной фазы:
1 — ионный ассоциат, 2 — "холостой опыт"

Исследована также зависимость ОП экстракта ИА от концентрации Me_3 . Максимальное и постоянное значение ОП экстракта получается в присутствии $5.18 \cdot 10^{-4} - 1.04 \cdot 10^{-3}$ М красителя. Экстракционное равновесие устанавливается за 30 сек. Окрашенные экстракты устойчивы в течение 1.5 часов. Методом повторной экстракции определен фактор извлечения; $R = 0.96$. ИА извлекается однократной экстракцией.

Подчиняемость основному закону фотометрии наблюдается в интервале концентрации анальгина 1.0-25.0 мкг/мл. На основании данных калибровочного графика было рассчитано среднее значение молярного коэффициента погашения $\epsilon_{626} = 26\ 300$ л·моль $^{-1}$ ·см $^{-1}$.

Мольное отношение катиона Me_3 к аниону аналгина определено спектрофотометрическими методами прямой линии Асмуса и сдвига равновесия. В первом методе состав ИА соответствует значению n , при котором функция прямолинейна. Прямолинейная зависимость соблюдается при $n=1$ (рис. 2а). Во втором случае состав ИА находят по тангенсу угла (α) – наклона прямой к оси абсцисс. Нами установлено, что $\text{tga} = 1$ (рис. 2б). Таким образом, можно утверждать, что мольное отношение компонентов в ИА составляет 1:1.

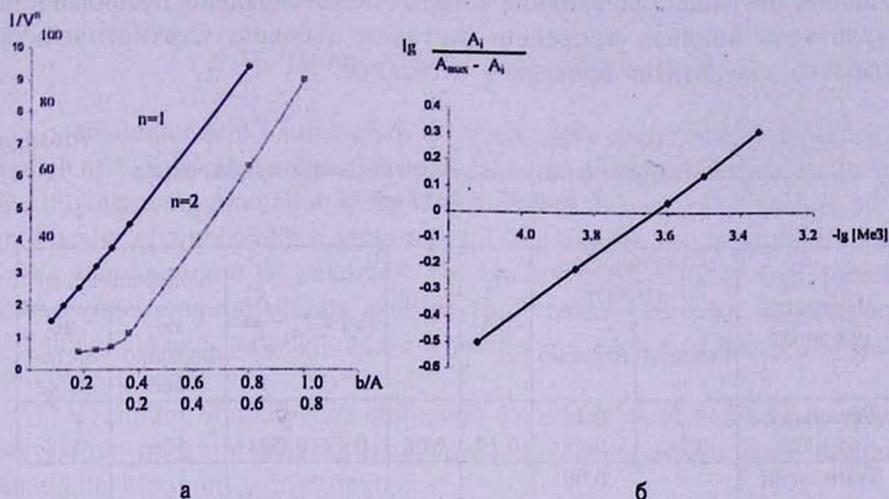


Рис. 2. Определение мольного отношения катиона Me_3 и аниона аналгина в ИА методами прямой линии Асмуса (а) и сдвига равновесия (б)

Несмотря на то, что исходная форма катиона красителя двухзарядная, в состав ИА входит его однозарядный ион. Это объясняется тем, что экстракция осуществляется при низкой кислотности водной фазы, где краситель переходит в реакционноспособную однозарядную форму. Состав ИА можно представить так: $[Me_3]^+[An]^-$.

Разработанная нами методика применена для определения аналгина в некоторых лекарственных препаратах.

Определение аналгина в бенальгине, темпалгине, баралгетасе и спазмалгоне

В стакан ёмкостью 100 мл помещают точную навеску порошка растертых в агатовой ступке таблеток (1шт.) перечисленных выше лекарственных препаратов¹, растворяют примерно в 35-40 мл воды,

¹ В случае баралгетаса и спазмалгона раствор готовили из ампулы (5 мл). Содержимое одной ампулы помещают в мерную колбу ёмкостью 50 мл и доводят до метки водой

встряхивают до растворения препаратов, затем фильтруют через сухой фильтр в мерную колбу ёмкостью 50 мл и доводят до метки водой (раствор А). Исходные растворы разбавляют в 10 раз (раствор Б). В делительной воронке к аликвотной части раствора Б приливают 2 мл H_2SO_4 pH 1, 0.3 мл 0.1% раствора Me_3 , 2 мл смеси дихлорэтана с толуолом (1:2). После минутного встряхивания разделяют и измеряют ОП экстрактов на спектрофотометре СФ-16 при длине волны $\lambda = 626$ нм, $b = 0.1$ см.

Так как лекарственные препараты по ГОСТу содержат другие органические вещества, влияние которых не установлено, правильность результатов анализа проверена методом добавок. Статистическая обработка результатов приведена в таблице.

Таблица

Определение анальгина в лекарственных препаратах
($p=0.95$, $n=5$, $t_\alpha=2.78$)

Лекарств. препарат	А (оптическая плотность)		ΔA	$S_r \cdot 10^{-2}$	$\Delta A \pm t_\alpha \frac{S}{\sqrt{n}}$	Содержание, мг	
	введено	найдено				по Фармакопее	по методике
Бенальгин 662004	- 0.18	0.11 0.28	0.17	2.06	0.17 ± 0.004	500	498
Темпалгин 4060304	- 0.18	0.09 0.275	0.185	1.90	0.185 ± 0.004	500	497
Баралгетас 7409	- 0.16	0.22 0.30	0.08	-	-	-	-
Спазмалгон 50808	- 0.16	0.25 0.29	0.04	-	-	-	-

Из таблицы следует, что сопутствующие анальгину органические вещества в случае бенальгина и темпалгина не мешают определению анальгина, а в случае баралгетаса и спазмалгона мешают, получаем заниженные результаты².

Содержание анальгина в лекарственных препаратах находят по калибровочному графику, построенному по фармакопейному анальгину.

Содержание анальгина в одной таблетке определяют по формуле:

$$X = \frac{\alpha V}{V_1 g}$$

где α – количество анальгина, найденного по калибровочному графику; V – общий объем лекарственного препарата (с учетом разбавления); V_1 – аликвотная часть раствора; g – навеска одной таблетки.

² По-видимому, образуется малоустойчивый, малоэкстракционноспособный ИА

Разработанный метод менее чувствителен, чем методы с кристаллическим фиолетовым и малахитовым зеленым, но более чувствителен, чем с бриллиантовым зеленым и фуксином.

Поступила 16.10.09

Անալգինի էքստրակցիոն-ֆոտոմետրիկ որոշումը մեթիլային կանաչով դեղանյութերում

Ժ.Մ. Առստամյան, Մ.Ա. Մկրտչյան

Հետազոտված է անալգինի փոխազդեցությունը եռֆենիլմեթանային շարքի հիմնային ներկանյութ՝ մեթիլային կանաչի հետ: Առաջացած իոնական ասոցիատը միանվագ լուծահանվում է ($R = 0.96$) pH 1 ըստ H_2SO_4 -ի լուծույթից դիքլորէթանի և տոլուոլի 1:2 հարաբերությամբ խառնուրդով:

Հաստատված են իոնական ասոցիատի առաջացման և լուծահանման օպտիմալ պայմանները՝ ջրային ֆազի թթվայնությունը, ներկանյութի կոնցենտրացիան, լուսակլանման հիմնական օրենքին ենթարկվելու սահմանները և այլն:

Մշակված մեթոդիկան կիրառվել է բենալգինում և տեմպալգինում անալգինը որոշելու համար: Բարալգետասի և սպազմալգոնի դեպքում ստացվել են ցածր արդյունքներ:

Extraction-photometric determination of analginum by methylgreen in pharmaceuticals

Zh.M. Arstamyán, M.A. Mkrtchyan

The interaction of analginum anion with dye of triphenilmethane raw methylgreen has been studied. Formed ionic associate could be extracted once through ($R=0.96$) by dichlorethane-toluene (1:2) binary mixture, in pH 1 (H_2SO_4) solutions.

The extracts of ionic associate are submitted with the main law of spectrophotometer in the 1.0-25.0 mcg/ml range of analginum contents ($\epsilon = 2.63 \cdot 10^4$ l·mol⁻¹·cm⁻¹).

The elaborated method has been applied for determination of analginum in benalginum and tempalgin. In case of baralgetase and spazmalgonum low results have been obtained.

Литература

1. *Арстамян Ж.М., Мкртчян М.А.* Ученые записки, 2006, 3, с. 67-70.
2. *Арстамян Ж.М., Мкртчян М.А.* Хим. журнал Армении, 2006, т. 59, 1, с.64-67.
3. *Власова И.В., Калеева Е.А., Поморцева А.В.* Тезисы VII конференции "Аналитика Сибири и Дальнего Востока". Новосибирск, 11-16 октября, 2004, с.21.
4. *Голубицкий Г.Б., Костарной А.В., Будко Е.В., Иванов В.М., Басова Е.М.* ЖАХ, 2006, т.61, 10, с. 1081-1085.
5. Государственная фармакопея СССР, М., 1968, с. 94-95.
6. *Костарной А.В., Голубицкий Г.Б., Басова Е.М., Будко Е.В., Иванов В.М.* ЖАХ, 2008, т. 63, 6, с. 566-580.
7. *Логина Л.П., Коновалова О.Ю.* Вестник ХНУ, 2007, сер. хим. N 770, вып. 15 (38), с. 90-94.
8. *Ломоносов С.А.* ЖАХ, 1967, т. 22, 8, с. 1125-1141.
9. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. Изд. 13, 1997, т.1, с.159-162.
10. Методы анализа лекарств. (*Максютина Н.П., Каган Ф.Е., Куриченко Л.А. и др.*) Киев, 1984, с. 47, 48, 174.
11. *Мкртчян М.А.* Информационные технологии и управление, 2006, 4-1, с.84-87.
12. *Мкртчян М.А., Арстамян Ж.М.* Ученые записки, 2009, 3, с. 54-57.
13. *Харкевич Д.А.* Фармакология. 1993, М., с. 168-171.
14. *Hiskey C.F., Young J.G.* Analyt. chem., 1951, 23, p. 1196-1198.
15. *Svehla G.* Talanta, 1966, 13, p. 641-644.