

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 541.134

DOI 10.26456/vtchem2020.3.13

ИОНОСЕЛЕКТИВНЫЙ ЭЛЕКТРОД ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТФОРМИНА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ

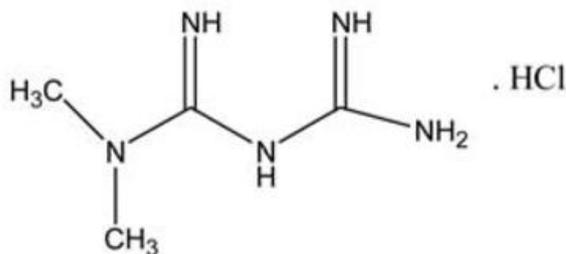
Г.И. Мантров, М.А. Феофанова, Е.М. Грачев

Тверской государственный университет

Описана конструкция и электроаналитические характеристики ионселективного электрода (ИСЭ) для количественного определения метформина. В качестве электродноактивных соединений в ИСЭ были использованы ионные ассоциаты метформина с фосфорновольфрамовой (ФВК), фосфорномолибденовой (ФМК) и кремний вольфрамовой кислотами (КВК). Проведено потенциометрическое определение метформина в фармацевтических препаратах.

Ключевые слова: электрод, потенциометрия, мембрана, электродная функция.

Метформин (N,N-диметилимиддикарбоимид диамид) в виде гидрохлорида рис. 1 (далее метформин) — таблетированное сахароснижающее лекарственное средство класса бигуанидов для приёма внутрь.



Р и с . 1. Структурная формула метформина гидрохлорида

Этот препарат применяется при лечении сахарного диабета 2-го типа, особенно у лиц с избыточным весом и ожирением и при этом сохранённой нормальной функцией почек[1]. Проводятся исследования по применению метформина при гестационном диабете и синдроме поликистозных яичников. Препарат исследован и для других заболеваний, при которых резистентность к инсулину может быть

важным фактором. Для качественного и количественного анализа многих лекарственных веществ описано использование методов: УФ-спектроскопии [2], микробиологического [3], вольтамперометрического [4], [5]. Эти методы требуют значительного времени для подготовки пробы к анализу, а также использования дорогостоящего оборудования. В настоящее время для анализа многих лекарственных веществ предложены надёжные ионоселективные электроды (ИСЭ), которые наряду со значительным упрощением аналитической процедуры позволяют получить достаточно высокую чувствительность и низкую погрешность измерений. Целью нашей работы явилось создание ИСЭ с откликом на ион метформина и изучение его характеристик.

Экспериментальная часть

Использовали метформин фармакопейной чистоты. Для синтеза электродактивного вещества применяли гетеро-поликислоты (ФВК, ФМК, КВК) квалификации ч.д.а.,

Электродактивные вещества (ЭАВ) получали осаждением метформина из водных растворов вышеуказанными гетерополикидлотами, образовавшиеся осадки ионных ассоциатов промывали до нейтральной реакции среды раствора над осадком, отделяли центрифугированием и высушивали при комнатной температуре. Полученный таким образом ЭАВ использовали для изготовления ионоселективных мембран по методике, описанной ранее [6]. Состав использованных ионоселективных мембран (% по массе): 5 - ЭАВ, 40 - ПВХ, 55 - ДОФ.

Для изготовления ИСЭ в цилиндрический корпус из ПВХ помещали токоотвод, который имел гибкий металлический вывод для присоединения к иономеру. (рис. 2)

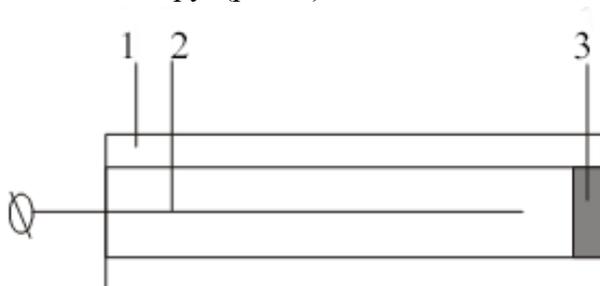


Рис. 2. Схема ИСЭ 1– корпус из ПВХ, 2– токоотвод, 3– ионоселективная мембрана

Для определения электродных характеристик, изготовленных ИСЭ использовался иономер И-130 и электрохимическая ячейка, изображённая на схеме.

Схема электрохимической ячейки



Результаты и их обсуждения

Электродная функция ИСЭ представлена на рис. 3.

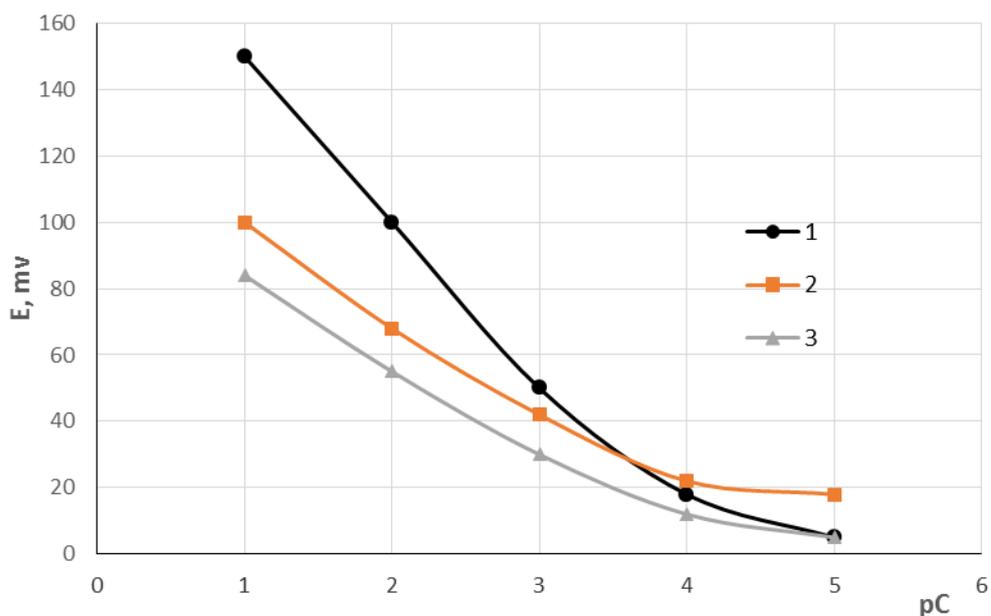


Рис. 3 Зависимость потенциала ИСЭ (E) от концентрации (pC) водного раствора метформина. (1- ЭАВ на основе ФВК; 2- ЭАВ на основе КВК; 3- ЭАВ на основе КМК)

Методом математической статистики с использованием критерия Фишера было показано, что в интервале рС 1–4 (1-3) экспериментальные точки описываются уравнением прямой. Линейный участок электродной функции наряду с близкой к нернстовской величиной её крутизны (в случае электрода на основе ионного ассоциата метформина с ФВК) свидетельствует о возможности практического использования ИСЭ для определения метформина. Основные метрологические характеристики ИСЭ представлены в табл. 1.

Таблица 1
Основные метрологические характеристики ИСЭ для определения метформина

ЭАВ на основе	Диапазон линейности рС	Крутизна электродной функции, мВ/рС	Рабочий диапазон рН	Время отклика, с
ФВК	1-4	50,0	4,0 – 7,5	5
КВК	1-3	38,0	4,0 – 6	8
КМК	1-3	33,0	4,0 – 6	7

Из приведенных данных видно, что электрод, где в качестве ЭАВ был использован ионный ассоциат метформина с ФВК имеет лучшие характеристики по сравнению с другими электродами.

Известно, что во многих биологических жидкостях могут присутствовать в значительных количествах катионы биометаллов, которые могут исказить отклик ИСЭ. Поэтому мы определили коэффициенты селективности ИСЭ к некоторым катионам методом смешанных растворов [7]. Коэффициенты селективности представлены в табл. 2, из которой видно, что Na^+ , K^+ , Ca^{2+} практически не влияют на работу ИСЭ.

Таблица 2
Логарифмы коэффициентов селективности для ИСЭ с ионными ассоциатами метформина с ФВК, КВК, КМК

Мешающие ионы	Na^+	K^+	Ca^{2+}
ИСЭ(ФВК)	-3,4	-2,8	-4,3
ИСЭ(КВК)	-2,8	-2,5	-3,3
ИСЭ(КМК)	-3,0	-2,8	-3,6

Для оценки возможности практического использования, изготовленного ИСЭ было проведено определение содержания метформина в готовой лекарственной форме «Метформин канон» (Производство Канонфарма продакшн, Россия).

Все измерения проводились в среде буферного раствора pH=4,01 (бифталат калия) методами прямой потенциометрии(ПП) и потенциометрического титрования(ПТ). В методе ПТ титрование метформина проводили 0,1 М раствором ФВК, который стандартизовали согласно [8]. Объем титранта в точке эквивалентности определяли методом второй производной, используя пакет Origin Pro. Содержание метформина в лекарственном препарате рассчитывали по закону эквивалентов. Результаты представлены в табл. 3. Из нее видно, что взятые и найденные значения находятся в хорошем соответствии, а доверительный интервал имеет величину, обычную для методов прямой потенциометрии и потенциометрического титрования.

Таблица 3
Результаты определения содержания метформина методом прямой потенциометрии и потенциометрическим титрованием в препарате «Метформин канон»

Взято, г	Найдено, г ПП	Найдено, г ПТ
0,5	0,470±0,02	0,490±0,01

Список литературы

1. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care — London: Royal College of Physicians, 2008. — P. 86. — ISBN 9781860163333
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008.
3. Захаренко А.Г., Данюшенкова Н.М., Окулич В.К.//Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2007. № 1. С. 42-47.
4. Ali K. Attia, Waheed M. Salem and Mona A. Mohamed// Acta Chimica Slovenica. October 2015, 62, p. 1-7
5. Mojtaba Hadi, Haniyeh Poorgholi, Hossein Mostanzadeh// S. Afr. J. Chem., 2016, 69, 132-139
6. Холошенко Н.М., Рясенский С.С., Горелов И.П.//Хим.-фарм. журн. 2005. № 40(5). С. 54-56.
7. Кoryта И., Штулик Й. Ионоселективные электроды. М.: Мир, 1989.
8. Богословский В. В., Якушина Е. В., Лозинская Л. А., Артемьев А. В.// АС СССР № 1 686 344 А1, опубл. 23.10.1991

Об авторах:

МАНТРОВ Геннадий Иванович – кандидат химических наук, доцент, кафедра неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, e-mail: mantrov.gi@tversu.ru

ФЕОФАНОВА Мариана Александровна - кандидат химических наук, доцент, кафедра неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, e-mail: feofanova.ma@tversu.ru

ГРАЧЕВ Егор Максимович – магистр второго года обучения, кафедра неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, e-mail: keshha592@yandex.ru

ION-SELECTIVE ELECTRODE FOR DETERMINATION OF METFORMIN IN PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

G.I. Mantrov, M.A. Feofanova, E.M. Grachev

Tver State University

The construction and electroanalytical characteristics of ion-selective electrode (ISE) for metformin are described. Ion pair of metformin with heteropolyacids were tested as electroactive materials for ionometric sensor controls. The ISE was used for direct potentiometry of metformin.

Keywords: *ion-selective electrode, complexes, sensor, potentiometry*