

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОГЕНЕРИРОВАННОГО ЙОДА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МИКРОПРИМЕСИ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В АСПИРИНЕ

Е. В. Турусова, А. Н. Лыщиков, О. Е. Насакин, Е. В. Андреева

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Поступила в редакцию 18.08.2017 г.

Аннотация. Разработан фотохимический способ определения салициловой кислоты в лекарственных средствах, основанный на взаимодействии аналита с фотогенерированным йодом, полученным в результате облучения вспомогательного раствора, содержащего иодид калия, эозинат натрия и ацетатный буферный раствор.

В результате взаимодействия салициловой кислоты с титрантом происходит уменьшение его количества, что приводит к уменьшению силы тока в амперометрической цепи. Стабилизация тока в амперометрической цепи свидетельствует о полноте протекания реакции (100% выходе).

Облучение вспомогательного раствора светом, после стабилизации тока, и измерение времени, необходимого для восполнения убыли титранта в ячейке позволяет регламентировать содержание салициловой кислоты в препарате. Разработанный способ позволяет определять содержание салициловой кислоты как в качестве основного действующего компонента, так и примеси. Селективность определения салициловой кислоты в аспирине достигается обработкой препарата ледяной уксусной кислотой. Установлено, что кислотность раствора и диэлектрическая проницаемость растворителя оказывают не посредственное влияние на скорость фотогенерации титранта.

Ключевые слова: фотохимическое определение, фотогенерированный йод, салициловая кислота.

В терапевтической практике широкое применение нашли противовоспалительные и анальгизирующие средства, одним из действующих компонентов которых является ацетилсалициловая кислота (аспирин) [1-4], которая в результате нарушения условий хранения и транспортировки гидролизруется с образованием салициловой и уксусной кислот. Гидролиз действующего компонента приводит к изменению его дозировки, что способствует частоте проявлений побочных эффектов и может спровоцировать недомогание, особенно у пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью [5-8]. Несмотря на то, что токсичность салициловой кислоты незначительна, критические дозы могут приводить к ряду необратимых последствий [9]. К сожалению, методы определения салициловой кислоты (СК) рекомендованные ГФ [10, 11] характеризуются низкой чувствительностью и селективностью. В связи с чем в аналитической практике для ее ко-

личественного определения актуальны методы ВЭЖХ [12-21] и гальваностатической кулонометрии [22], возможности которых ограничиваются сложностью аппаратного оформления. Устранить данные недостатки при условии сохранения чувствительности определения позволяет фотохимический способ, основанный на титровании аналита раствором фотогенерированного брома [23]. Однако применение столь сильного окислителя вызывает необходимость предварительного отделения матрицы анализируемого образца.

Целью настоящего исследования является апробация фотохимического способа определения СК, основанного на титровании образца раствором фотогенерированного йода.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Принципиальная схема установки [24] для получения фотогенерированного йода приведена на рис. 1. Сосуд для титрования представляет собой химический стакан емкостью 150 мл (1), в который погружены два платиновых микроэлектрода (6), присоединённые к амперометрической уста-

новке (9). На электроды подается разность потенциалов 0.02 В. Сосуд для титрования находится в светонепроницаемом кожухе со стабилизированным источником света (2) мощностью 150 Вт, который отделяется непосредственно от него теплозащитным фильтром (3).

Объектами исследования служили фармацевтическая субстанция СК (ООО «НефтеГазХимКомплект», **Россия**) и препараты «2 % раствор для наружного применения» (ООО «Йодные технологии и маркетинг», Россия), «Аспирин-С» (АО «Байер», Германия).

Методика количественного определения салициловой кислоты в лекарственной форме. Навеску субстанции СК (по ГОСТ-у 624-70, ООО «НефтеГазХимКомплект») массой $0.01 \div 0.20$ г (с шагом 0.05 г) количественно переносили в мерную колбу емкостью 100 мл и доводили бидистиллированной водой до метки.

При анализе препарата «Аспирин-С» навеску порошка массой 0.2000 г, полученного в результате растирания 10 таблеток, количественно переносили в мерную колбу емкостью 50 мл содержащую 1.5 мл ледяной уксусной кислоты и доводили бидистиллированной водой до метки, после чего отфильтровывали, отбрасывая первые 10 мл фильтрата (рабочий раствор А).

При определении СК в препарате «2 % раствор для наружного применения» 1 мл исходного раствора количественно переносили в мерную колбу емкостью 100 мл и доводили до метки бидистиллированной водой (рабочий раствор Б).

В сосуд для титрования (рис.1) помещали 40 мл 0.5 М раствора иодида калия, 10 мл раствора эозината натрия, 20 мл ацетатного буферного раствора (рН= 5,6). Ячейку продували воздухом и облучали в течение 1–2 минут. Йод генерировали со скоростью $3.28 \cdot 10^{-4}$ ммоль/с до его содержания $3.28 \cdot 10^{-5}$ моль. О концентрации титранта судили по изменению тока в цепи. После генерации йода отключали источник света и вводили 1,0 мл рабочего раствора А или Б, фиксируя при этом изменение показаний гальванометра. После достижения постоянства силы тока ячейку вновь продували воздухом в течение 1–2 минут, облучали светом и измеряли время генерации, необходимое для восполнения убыли титранта. Для проведения последующих определений раствор, находящийся в сосуде для титрования, вновь облучали светом, генерируя в нем определенное количество йода. Один и тот же поглотительный раствор позволяет проводить 10-20 определений.

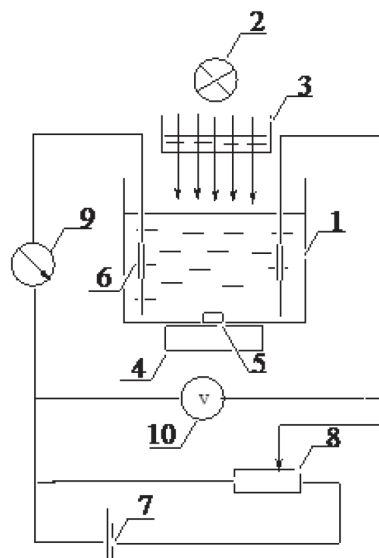


Рис. 1. Установка для титрования веществ фотогенерированным йодом: 1– сосуд для титрования; 2– источник света; 3– теплозащитный фильтр; 4– магнитная мешалка; 5– магнит; 6– электроды; 7– источник тока; 8– делитель напряжения; 9– гальванометр; 10– вольтметр.

Содержание СК в лекарственной форме (ЛФ) определяли по формуле:

$$\omega = \frac{Ц.д. \cdot \Delta \bar{I}(\Delta \bar{\tau}) \cdot M \cdot 10^{-3} \cdot V_{\kappa} \cdot 100, \%}{m(V) \cdot n \cdot V_{a.ч.}} \quad (1)$$

где m – масса препарата, мг; $Ц.д.$ – цена деления гальванометра по силе тока ($6.67 \cdot 10^{-4}$ ммоль/мА) и времени генерации ($3.28 \cdot 10^{-4}$ ммоль/с); $\Delta \bar{I}$ – изменение силы тока, мкА; $\Delta \bar{\tau}$ – времени генерации титранта, с; M – молярная масса СК (138.12 г/моль); m – масса навески препарата, г; V – исходный объем жидкой лекарственной формы, мл; n – число электронов принимающих участие в реакции; V_{κ} – емкость мерной колбы, мл; $V_{a.ч.}$ – объем аликвоты.

Предварительно установлено, что обработка аспирина ледяной уксусной кислотой (ГОСТ 61-75) позволяет проводить количественное определение 2 мкг СК в 80 мкг препарата, что соответствует 1.25 % (по масс.) (табл. 1). При введении в сосуд для титрования (1) больших количеств аспирина (> 100 мг) происходит изменение кислотности поглотительного раствора, что приводит к уменьшению скорости генерации титранта, а, следовательно, и уменьшению чувствительности определения (табл. 2)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам фотохимической методики определения модельных систем салици-

Таблица 1

Результаты фотохимического определения салициловой кислоты
в присутствии ацетилсалициловой ($n = 6$, $p = 0,95$)

Введено, мкг		Найдено салициловой кислоты, мг					
		по $\Delta \bar{I}$, мА		по $\bar{m} \pm \Delta \bar{m}$, с		ФС.2.1.0033.15	
АСК	СК	$\bar{m} \pm \Delta \bar{m}$	S_r^* , %	$\bar{m} \pm \Delta \bar{m}$	S_r^* , %	$\bar{m} \pm \Delta \bar{m}$	S_r^* , %
40.0	1.0	0.940±0.030	3.19	0.940±0.029	3.09	0.933±0.031	3.32
40.0	2.0	1.923±0.060	3.12	1.927±0.063	3.27	1.920±0.065	3.39
80.0	1.0	0.964±0.030	3.11	0.960±0.030	3.13	0.967±0.033	3.41
80.0	2.0	1.972±0.063	3.19	1.970±0.062	3.15	1.984±0.066	3.33

Примечание: $S_r = \frac{\Delta \bar{m}}{\bar{m}} \cdot 100$, %

ловой кислоты (на семи уровнях концентраций) установлено эквивалентное соотношение между титрантом и определяемым веществом, которое составило 2:1, что согласуется с ГФ X, ст.901.

Таблица 2

Влияние количества ацетилсалициловой кислоты на
скорость генерирования йода

$m_{\text{аспирина}}$, мг	pH	Время генерации до 200 мкА, с
0.0	5.60	150
50.0	5.27	147
100.0	5.01	145
150.0	4.73	130
200.0	4.44	124

Содержание СК в препарате «2 % раствор для наружного применения», найденное фотохимическим методом по времени генерации и изменению силы тока согласуются между собой (табл. 3). Правильность полученных результатов контролировали по методике, рекомендованной ГФ XIII издания (ФС.2.1.0033.15).

Анализ полученных результатов выявил занижение содержания основного действующего компонента относительно регламентируемого для образца серии 110716. Незначительное занижение содержания СК в ЛФ можно связать с заменой во-

дной фазы, в которой проводили калибровку установки на водно-спиртовую. Содержание же СК в остальных образцах лежит в интервале допустимых отклонений ((98.5÷102.0) %).

Апробацию фотохимического способа определения примеси СК проводили на образцах препарата «Аспирин-С» производителя ОА «Байер» (Германия). Согласно полученным результатам содержание СК (в пересчете на %) варьируется от 0.08 до 0.11 %, что не превышает нормируемое (0.15 %) (табл. 4). Правильность полученных результатов контролировали по методике, рекомендованной ГФ XIII издания (ФС.2.1.0006.15).

Таким образом, фотохимический способ определения СК, основанный на титровании ее раствором фотогенерированного йода прост в исполнении, не требует дорогостоящего оборудования. Разработанная методика может быть использована для количественного определения, как основного действующего компонента, так и примеси в условиях любой контрольно-аналитической лаборатории.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлена возможность применение фотогенерированного йода для определения СК, как в виде основного действующего компонента, так и примеси.

Таблица 3

Результаты определения салициловой кислоты в 2,0 %-ном спиртовом растворе ($p = 0,98$; $n = 7$)

Серия лекарственного средства	Найдено в препарате, мг					
	по $\Delta \bar{I}$, мА		по $\Delta \bar{\tau}$, с		ФС.2.1.0033.15	
	$\bar{\omega} \pm \Delta \bar{\omega}$	S_r^* , %	$\bar{\omega} \pm \Delta \bar{\omega}$	S_r^* , %	$\bar{\omega} \pm \Delta \bar{\omega}$	S_r^* , %
211016	19.80 ± 0.70	3.54	19.71 ± 0.72	3.65	19.95 ± 0.70	3.51
110716	19.68 ± 0.70	3.56	19.65 ± 0.70	3.56	19.90 ± 0.70	3.52
120716	19.73 ± 0.70	3.55	19.79 ± 0.70	3.54	20.00 ± 0.75	3.75
150916	19.88 ± 0.75	3.77	19.85 ± 0.75	3.78	20.30 ± 0.80	3.95
181215	19.71 ± 0.70	3.55	19.76 ± 0.70	3.54	20.05 ± 0.75	3.74
190517	20.03 ± 0.80	3.99	19.96 ± 0.75	3.78	20.10 ± 0.80	3.98

Примечание: $S_r = \frac{\Delta \bar{\omega}}{\bar{\omega}} \cdot 100$, %

Результаты определения примеси салициловой кислоты в препарате
«Аспирин-С» ($m=0.2000\text{г}$, $p=0.98$, $n=7$)

Серия лекарственного средства	Найдено в препарате, %					
	по $\Delta \bar{I}$, мА		по $\Delta \bar{\tau}$, с		ФС.2.1.0033.15	
	$\bar{\omega} \pm \Delta \bar{\omega}$	Sr, %	$\bar{\omega} \pm \Delta \bar{\omega}$	Sr, %	$\bar{\omega} \pm \Delta \bar{\omega}$	Sr, %
BTAFVF0	0.09 ± 0.01	11.11	0.10 ± 0.01	10.00	0.12 ± 0.01	8.33
BTANTR0	0.08 ± 0.01	12.50	0.08 ± 0.01	12.50	0.11 ± 0.01	9.09
BTAFP30	0.11 ± 0.01	9.09	0.10 ± 0.01	10.00	0.14 ± 0.01	7.14
BTAJ580	0.10 ± 0.01	10.00	0.11 ± 0.01	9.09	0.14 ± 0.01	7.14
BTAJ581	0.11 ± 0.01	9.09	0.11 ± 0.01	9.09	0.13 ± 0.01	7.69

2. Установлено, что введение в поглотительную систему более 100 мг аспирина приводит к уменьшению чувствительности фотохимической методики определения.

3. Установлено, что обработка аспирина ледяной уксусной кислотой позволяет определять 1.25 % СК (по масс.) в образце.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Vane S.J. // Thorax. 2000. Vol. 55 (2), pp.3-9.
- Morris T., Stables M., Hobbs A., de Souza P., Colville-Nash P., Warner T., Newson J., Bellingan G., Gilroy D.W. // J Immunol. 2009. Vol. 183 (3), pp. 2089-2096.
- Morley J. // Proc R Soc Med. 1977. Vol. 70(7), pp. 32-34.
- Smith M.J.H. // Inflammation: Mechanisms and Treatment. 1980. Vol. 4, pp 135-140.
- Amann R., Peskar B.A. // European Journal of Pharmacology. 2002. Vol. 447 (1), pp. 1-9.
- Roth G.J., Calverley D.C. // Blood. 1994. Vol. 83. No 4, pp 885-898.
- Sunitha V. Ittaman, Jeffrey J. VanWormer, Shereif H. Rezkalla // Clin Med Res. – 2014. Vol. 12(3-4), pp. 147-154.
- Hung J. // Medical Journal of Australia. 2003. Vol. 179 (3), pp. 147-152.
- Костин А.Н., Лушов К.А. // "Молодежная наука и современность", сборник трудов 71-ой итоговой межвузовской конференции студентов и молодых ученых, 17 апреля 2006 г., Курск, 2006, с. 87.
- ХII Государственная фармакопея РФ. Москва, Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008, ч.1, 704 с.
- Х Государственная фармакопея СССР. Москва, Медицина, 1968, 901 с.
- Саватеев А.М., Белобородов В.Л., Тюкавкина Н.А. // Микроэлементы в медицине. 2005. Т. 6. № 3. С. 90-93.
- De Aguiar J.L.N., Leandro K.C., de Mello Pereira Abrantes S., Mazzei A.L. // Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2009. Vol. 45. No. 4, pp. 723- 727.
- Bhuyian H.U., Rashid H.A., Islam A., Tareque I. // British Journal of Pharmaceutical Research. 2015. Vol. 7(5), pp. 375-385.
- Patel B., Raj H., Jain V., Sutariya V., Bhatt M. // Pharma Science Monitor. 2014. Vol. 5(2), pp. 374-385.
- Taguchi V.Y., Cotton M.L., Yates C.H., Millar J.F. // Journal of Pharmaceutical Sciences. 1981. Vol. 70 (1), pp. 64-67.
- Kumar S.S., Jamadar L.D., Bhat K., Musmade P.B., Vasantharaju S.G., Udupa N. // International Journal of ChemTech Research. 2010. Vol. 2. No.1, pp 389-399.
- Xu Dong-hang, Xu Xiang, Wu Ling-yan // Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis. 2004. Vol. 24. No. 3, pp.298-300
- Zhou Li, Ping Qi-neng, Yang Lin // Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis. 2003. Vol. 23. No. 3, pp. 199-201.
- Sawyer M.J., Kumar V. // Journal of Chromatographic Science. 2003. Vol. 41, pp. 393-397.
- McMahon G.P., Kelly M.T. // Anal. Chem. 1998. Vol. 70 (2), pp 409-414
- Абдуллина С.Г., Лира О. А., Зиятдинова Г. К., Будников Г.К., Кодряну Н.П. // Химико-фармацевтический журнал. 2009. Т. 43. № 6. С.54-56.
- Григорьева Л.А., Ященко Н.Н., Чернова Н.А. Патент РФ, № 2456580, 2012.
- Додин Е.И. Фотохимический анализ. Москва, Металлургия, 1979, 176 с.

Чувашский государственный университет
имени И.Н. Ульянова

Турусова Е. В., старший преподаватель кафедры общей, неорганической и аналитической химии

Тел.: +7 (8352) 45-24-68 (доб. 2301)

E-mail: elvastur@ya.ru

Лыщиков А. Н., д.х.н., профессор, зав. кафедрой общей, неорганической и аналитической химии

Тел.: +7 (8352) 45-24-68 (доб. 2301)

E-mail: analitika2011@mail.ru

Насакин О.Е., д.х.н., декан химико-фармацевтического факультета

Тел.: +7 903 345-57-33

E-mail: ecopan21@inbox.ru

Андреева Е.В., старший преподаватель кафедры Иностранных языков № 2

Тел.: +7 917 660-70-63

e-mail: kate016@mail.ru

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov

Turusova E. V., the Senior lecturer of general, inorganic and analytical chemistry department

Ph.: +7 (8352) 45-24-68 (доб. 2301)

E-mail: elvastur@ya.ru

Lyshchikov A. N. the Doctor of Chemistry, professor, the Head of general, inorganic and analytical chemistry department

Ph.: +7 (8352) 45-24-68 (доб. 2301)

E-mail: analitika2011@mail.ru

Nasakin O.E. the Doctor of Chemistry. The dean of Chemistry and Pharmaceutical Faculty

Тел.: +7 903 345-57-33

E-mail: ecopan21@inbox.ru

Andreeva E. V., the Senior lecturer of department of foreign languages № 2

Ph.: +7 917 660-70-63

e-mail: kate016@mail.ru

THE APPLICATION OF PHOTOGENERATED IODINE FOR THE DETERMINATION OF SALICYLIC ACID IN ASPIRIN

E. V. Turusova, A. N. Lichikov, O. E. Nasakin, E. V. Andreeva

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher education
"Chuvash State University named after I.N. Ulyanov"*

Abstract. A photochemical method for the determination of salicylic acid in medicinal preparations based on the interaction of analyte with photogenerated iodine obtained by irradiating an auxiliary solution containing potassium iodide, sodium eosinate and acetate buffer solution has been developed.

As a result of the interaction of salicylic acid with titrant the amount of titrant decreases that leads to the decrease in the amperometric current strength. The stabilization of current in the amperometric circuit indicates the completeness of the reaction (100% yield).

The irradiation of the auxiliary solution with light, after stabilization of the current and the measurement of time necessary to replenish the loss of titrant in the cell makes it possible to regulate the salicylic acid content in the preparation. The developed method allows determining the salicylic acid content both as the main active ingredient and admixture. The selectivity of the determination of salicylic acid in aspirin is achieved by treatment with glacial acetic acid. It has been established that the acidity of the solution and the permittivity of the solvent have a direct effect on the rate of photogeneration of titrant.

Keywords: photochemical determination, photogenerated iodine, salicylic acid.

REFERENCES

1. Vane S.J., *Thorax*, 2000, Vol. 55 (2), pp.3-9. DOI: Available at: 10.1136/thorax.55.suppl_2.S3
2. Morris T., Stables M., Hobbs A., de Souza P., Colville-Nash P., Warner T., Newson J., Bellingan G., Gilroy D.W., *J Immunol.*, 2009, Vol. 183 (3), pp. 2089-2096. DOI: Available at:10.4049/jimmunol.0900477.
3. Morley J., *Proc R Soc Med.*, 1977, Vol. 70(7), pp. 32–34.
4. Smith M.J.H., *Inflammation: Mechanisms and Treatment.*, 1980, Vol. 4, pp 135-140.
5. Amann R., Peskar B.A., *European Journal of Pharmacology.*, 2002, Vol. 447 (1), pp. 1-9. DOI: Available at:10.1016/S0014-2999(02)01828-9.
6. Roth G.J., Calverley D.C., *Blood.*, 1994, Vol. 83, No 4, pp. 885-898.
7. Sunitha V. Ittaman, Jeffrey J. VanWormer, Shereif H. Rezkalla, *Clin Med Res.*, 2014, Vol. 12(3-4), pp. 147–154.
8. Hung J., *Medical Journal of Australia*, 2003, Vol. 179 (3), pp. 147-152.
9. Kostin A.N., Lushov K.A. "Youth science & modernity", *Proceedings of the 71h final intercollegiate Conference of students and young scientists*, April 17, 2006, Kursk, 2006, pp. 87.
10. XI State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Moscow, Scientific center for expertise of medical applications, 2008, pt. 1, 704 p.
11. X State Pharmacopoeia of the USSR. Moscow, Medicine, 1968, 901 p.
12. Savateev A.M., Beloborodov V.L., Tyukavkina N.A. of *Microelements in medicine.*, 2005, Vol. 6, No. 3, pp. 90-93
13. De Aguiar J.L.N., Leandro K.C., de Mello Pereira Abrantes S., Mazzei A.L., *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.*, 2009, Vol. 45, No. 4, pp. 723- 727. DOI: Available at:10.1590/S1984-82502009000400016.
14. Bhuyian H.U., Rashid H.A., Islam A., Tareque I., *British Journal of Pharmaceutical Research.*, 2015, Vol. 7(5), pp. 375-385. DOI: Available at: 10.9734/BJPR/2015/18494.
15. Patel B., Raj H., Jain V., Sutariya V., Bhatt M., *Pharma Science Monitor.*, 2014, Vol. 5(2), pp. 74-385.
16. Taguchi V.Y., Cotton M.L., Yates C.H., Millar J.F., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1981, Vol. 70 (1), pp. 64–67.
17. Kumar S.S., Jamadar L.D., Bhat K., Musmade P.B., Vasantharaju S.G., Udupa N., *International Journal of ChemTech Research.*, 2010, Vol. 2, No.1, pp. 389-399.
18. Xu Dong-hang, Xu Xiang, Wu Ling-yan, *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis.*, 2004, Vol. 24, No. 3, pp.298-300.
19. Zhou Li, Ping Qi-neng, Yang Lin, *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis.*, 2003, Vol. 23, No. 3, pp. 199-201.
20. Sawyer M.J., Kumar V., *Journal of Chromatographic Science.*, 2003, Vol. 41, pp.393-397.
21. Sawyer M.J., Kumar V., *Journal of Chromatographic Science.*, 2003, Vol. 41, pp.393-397.
22. Abdullina S.G., Lira O. A., Ziyatdinova G. K., Budnikov G.K., Kodryanu N.P., *Journal of Analytical Chemistry*, 2009, Vol. 43, No. 6, pp. 54-56
23. Grigoryeva L.A., Yashchenko N.N., Chernova N.A. Patent RF, no. 2456580, 2012.
24. Dodin E.I. *Photochemical analysis*. Moscow, Metallurgy, 1979, 176 p.