

## АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 541.134

DOI: 10.26456/vtchem2023.3.14

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ

П.С. Ельченинов, М. А. Феофанова, Н.В. Баранова, Г. И. Мантров

*ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет», г. Тверь*

Проанализированы литературные данные по использованию ионоселективных электродов в прямой потенциометрии и потенциометрическом титровании для определения никотиновой кислоты в фармацевтических препаратах.

**Ключевые слова:** ионселективный электрод, потенциометрия, мембрана.

Никотиновая кислота (рис. 1) или 3-пиридинкарбоновая кислота - витаминное, гипополипидемическое и специфическое противопеллагрическое средство. В организме человека никотиновая кислота превращается в никотинамид, который связывается с коферментами кодегидрогеназы I и II (НАД и НАДФ), переносящими водород, участвует в метаболизме жиров, белков, аминокислот, пуринов, тканевом дыхании, гликогенолизе, процессах биосинтеза.

Для проведения качественного и количественного анализа массы лекарственных веществ, на сегодняшний день уже описано использование таких методов как: УФ-спектроскопия [1; 2; 3], микробиологический метод [4]. Эти методы требуют значительного времени для подготовки пробы к анализу, а также использования дорогостоящего оборудования. В настоящее время для анализа многих лекарственных веществ предложено множество надёжных ионоселективных электродов (ИСЭ), которые наряду со значительным упрощением аналитической процедуры позволяют получить достаточно высокую чувствительность и низкую погрешность измерений. Целью этой работы был анализ литературных данных за последние годы по использованию ионоселективных электродов в прямой потенциометрии и потенциометрическом титровании для определения никотиновой кислоты в лекарственных веществах.

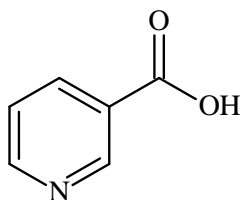


Рис. 1. Никотиновая кислота

### ***Принципы функционирования и строения ионселективных электродов***

Ионоселективным электродом можно назвать химический датчик с мембраной, потенциал которой служит мерой активности некоторого иона[5]. Мембрана ИСЭ представляет собой кристаллическую или некристаллическую гомогенную или гетерогенную фазу, обладающую, как правило, высокой ионной проводимостью. Главная задача, которая предъявляется к мембране, — это её способность обмениваться ионами только одного вида. Чтобы ИСЭ был селективен только к одному виду ионов, мембрана должна содержать вещество, которое обладает способностью обратимо связывать определяемый ион и в то же время имеет минимальную растворимость в водных растворах. Вещества, обладающие такими свойствами, называют электродноактивными веществами (ЭАВ). По механизму взаимодействия ЭАВ с определяемым ионом их разделяют на заряженные переносчики, или ионообменники (перенос иона осуществляется активным ионообменным центром за счет электростатических взаимодействий); нейтральные переносчики, или ионофоры (перенос иона осуществляется по механизму избирательного комплексообразования), и хелатообразующие переносчики (перенос иона осуществляется как за счет электростатического взаимодействия, так и за счет комплексообразования) [6].

Ионоселективные электроды классифицируют по типу используемой мембраны. Различают твердофазные, жидкофазные, пленочные ИСЭ, которые можно подразделять далее на различные группы в зависимости от природы используемого ЭАС и конструктивных особенностей самих ИСЭ. Так, часто в отдельные группы выделяют газовые электроды, ферментные электроды, твердоконтактные и микроэлектроды [7].

Помимо ЭАВ в состав мембран часто вводят дополнительные компоненты, улучшающие функциональные свойства ИСЭ. Это могут быть добавки, влияющие на электрофизические характеристики мембран, или вещества, обладающие способностью к дополнительному специфическому или неспецифическому взаимодействию с компонентами мембраны и раствора.

Ионоселективные электроды используют, как правило, для определения органических и неорганических ионов, а также некоторых

нейтральных молекул. Большинство исследований, которые посвящены разработке ИСЭ, для определения лекарственных веществ ставят своей целью – разработку методики количественного определения лекарственных веществ в модельных растворах, либо лекарственных формах. Значительно меньше работ посвящено установлению взаимосвязи физико-химических, электрохимических, транспортных свойств селективных мембран с потенциометрическими характеристиками ИСЭ на их основе [8]-[14].

Помимо ионообменных характеристик и минимальной растворимости в воде ЭАВ должно так же быть совместимо и с оставшимися компонентами приготовленной ионочувствительной мембраны. Механизм функционирования ИСЭ такого типа описывается моделью заряженных переносчиков, описанной в работе [15].

В работах [16]-[17] рассматриваются процессы, которые протекают на поверхности и в фазе мембраны, также оценены вклады отдельных составляющих в величину мембранного потенциала. Обсуждаются аномалии, возникающие при интерпретации механизма функционирования ИСЭ с учетом эффекта Доннана (дополнительное увеличение осмотического давления в физиологическом растворе за счет диффузии ионов неорганических солей через проницаемые для них мембраны), времени отклика и морфологии поверхности.

В работах [18]-[21] предложен метод для количественного описания отклика ИСЭ, основанный на рассмотрении равновесия ионного обмена на границе раздела мембрана - раствор для полимерных мембран, содержащих в качестве ионофоров заряженные ионообменники и нейтральные переносчики.

Исследования по оптимизации электроаналитических свойств мембранных ИСЭ развиваются в основном по двум направлениям: оптимизация внутреннего примембранного раствора и введение в мембрану различных ионно-молекулярных добавок [22]-[24].

Ионоселективные электроды пригодны для определения как органических, так и неорганических ионов, а также некоторых нейтральных молекул. Общая схема строения ионселективного электрода представлены на (рис. 2).

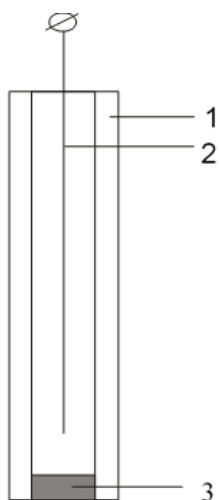


Рис. 2. Схема ИСЭ с откликом на ион доксициклина

1— корпус из ПВХ

2— токоотвод

3— ионоселективная мембрана

### ***Ионселективные электроды для определения витаминов***

Нейтральные переносчики (ионофоры) применяются в качестве ЭАВ в ИСЭ, чувствительных к различным витаминам: протонированным аминам, четвертичным аммониевым соединениям, аминокислотам, пептидам, нуклеотидам. Использование нейтральных переносчиков в качестве рецепторов на органические ионы основано на их специфических взаимодействиях и образовании комплексных соединений типа «гость-хозяин». При формировании подобных комплексных соединений большую роль играют гидрофобные эффекты, вандерваальсовы силы, водородные связи и  $\pi$ -катионные взаимодействия [25]. Устойчивость образующихся комплексов определяется следующими факторами: — соответствием геометрических размеров молекулы-гостя и размеров полости молекулы-хозяина,

—конформационной гибкостью лиганда,

—наличием функциональных групп в молекулах ионофоров,

—природой растворителя.

Мембранный потенциал в ячейке с ИСЭ на основе нейтрального переносчика формируется в результате процессов селективного молекулярного распознавания между ионофором и потенциалопределяющим ионом, протекающих на границе раздела фаз.

Для установления принципов потенциометрической избирательности ионофоров по отношению к органическим ионам и

молекулам удобно рассмотреть влияние полярности структурных фрагментов в органических соединениях [26].

Порфирин и его производные — типичные представители циклических полиаминов с донорными атомами азота, являющимися более мягкими основаниями, чем атомы кислорода. Их применяют в ИСЭ, чувствительных к салицилат- и вальпроат-анионам [27].

ион-селективный электрод на основе тетрафенилбората натрия и пиридоксина может быть использован для определения витамина В<sub>6</sub>. Полученный в исследовании сенсор включает пленочную селективную мембрану с поливинилхлоридной матрицей и электродноактивное соединение: ионный ассоциат тетрафенилбората натрия - пиридоксин. Растворителем-пластификатором служил дибутилфталат с добавлением циклогексанона [28].

Циклодекстрины (ЦД) — циклические олигосахариды, состоящие из остатков глюкопиранозы, связанных между собой α-1,4-гликозидными связями, — и их липофильные производные вводят в состав селективных мембран для определения диклофенака натрия, протонированных физиологически активных аминов — дофамина, (S)-энала-прила, трициклических антидепрессантов (дезипрамина, имипрамина, тримипрамина), местноанестезирующих средств (бупивакаина, лидокаина, новокаина, прилокаина), анаприлина, ацетилхолина, метахолина, метформина, норэфедрина, фенформина, холина, эфедрина [29].

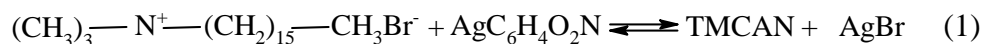
#### ***Методы для определения никотиновой кислоты в фармацевтических препаратах***

Ионоселективные электроды показывают большие перспективы для быстрого и селективного определения различных ионов. Далее будут представлены и обсуждены методы определения никотиновой кислоты в фармацевтических препаратах с помощью ионселективных электродов.

Многие мембраны на основе солей никотиновой кислоты были получены благодаря тому, что она проявляет свойство амфотерности. Это происходит из-за наличия атома N в пиридиновом цикле (основные свойства) и подвижного атома H в группе COOH (кислотные свойства), поэтому она растворяется в растворах кислот и щелочей.

Для определения никотиновой кислоты в работе [30] использовались гетерогенные твердо-мембранные электроды, где в качестве ЭАВ выступали никотинат меди, никотинат серебра и никотинат натрия. Никотинат натрия получали реакцией нейтрализации никотиновой кислоты гидроксидом натрия. Никотинат меди и серебра получали в результате обменных реакций. Также в работе использовали жидкие мембраны, где в качестве ЭАВ выступал сложный эфир никотиновой кислоты, либо раствор четвертичной амониевой соли.

Триметилцетиламмоний никотинат (TMCAN) получали, в растворе вода- ацетон, путем реакции (1).



Комплексные соединения, меди с никотиновой кислотой получали с помощью обменной реакции с соответствующими солями, погружали в различные среды (полиэтилен, силикон и парафин), которые выступали в качестве связующих материалов и которые содержали графит в качестве проводящего материала. [31]. В таблице 1 представлены основные характеристики ИСЭ.

Сложные эфиры, используемые в жидкостно-мембранных электродах, получали реакцией между кристаллами никотинхлорида гидрохлорида и спиртом. После нейтрализации раствором карбоната натрия нерастворимый в воде слой, содержащий сложный эфир, растворяли в эфире и сушили кристаллами сульфата натрия. Затем чистый эфир получали при испарении эфира. Структуры никотиновых эфиров в работе были установлены с помощью ультрафиолетовой и инфракрасной спектроскопии. Эфирами, используемыми в качестве растворителей сложных эфиров, был диоктиловый эфир.

Таблица 1.

Характеристики электродов

ЭАВ	Линейный диапазон концентраций, м	Время отклика, с
Никотинат меди	$5,0 \times 10^{-4} - 5,0 \times 10^{-2}$	<50
Цетил никотинат	$1,0 \times 10^{-4} - 5,0 \times 10^{-1}$	≈60
Триметилцетиламмоний никотинат	$5,0 \times 10^{-4} - 1,0$	<30

В работе [32] в качестве ЭАВ для определения никотиновой кислоты использовали ионный ассоциат никотиновой кислоты и фосфорновольфрамовой кислоты, который был получен сливанием водных растворов, содержащих эквимольные количества никотиновой кислоты и фосфорновольфрамовой кислоты.

Ассоциатами называют объединенные между собой простые молекулы или ионы в более сложные. Различают ассоциацию ионов и ассоциацию молекул. Образование ионных ассоциатов основано на проявлении электростатических сил. Простейшие ионные ассоциаты состоят из двух или трех ионов и представляют из себя нейтральные или заряженные частицы:

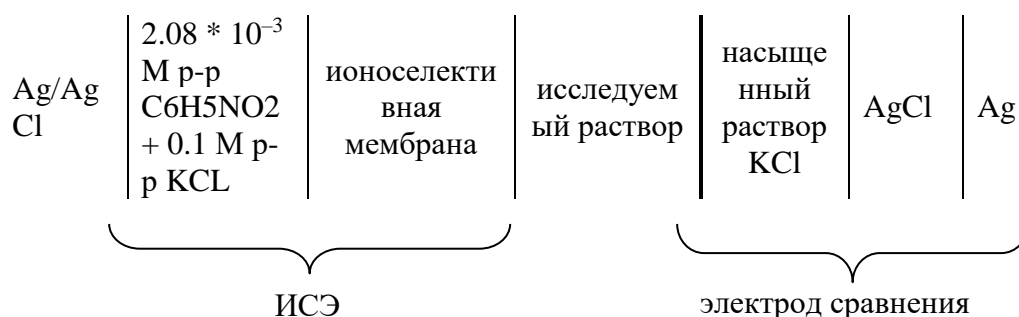
При этом ЭАВ выпадало в виде осадка, который отделяли фильтрованием, многократно промывали дистиллированной водой и высушивали при комнатной температуре. Полученный таким образом

ЭАВ использовали для изготовления ионоселективной мембраны по методике [33]: навеску ЭАВ перетирали в фарфоровой ступке с дибутилфтолатом до образования эмульсии. Навеску ПВХ растворили в небольшом количестве циклогексанона и далее сюда перенесли эмульсию из ступки. Тщательно перемешали. Полученную массу нанесли на чашку Петри и сушили под тягой в течение недели до полного испарения циклогексанона.

После того, как мембрана была готова, был создан ионоселективный электрод, который перед применением вымачивали 0,05 М растворе никотиновой кислоты. Схема строения полученного в работе электрода представлена на (рис. 2).

Для определения электродных характеристик изготовленного ИСЭ использовался иономер и электрохимическая ячейка, изображённая на схеме, представленной ниже.

Схема электрохимической ячейки



Основные метрологические характеристики ИСЭ представлены в табл. 2.

Таблица 2.  
Основные метрологические характеристики ИСЭ для определения  
никотиновой кислоты

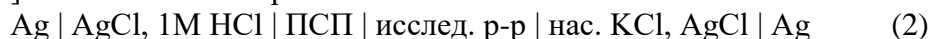
Крутизна электродной функции, мВ/рС	Диапазон линейности рС	Нижний предел Обнаружения, М	Рабочий диапазон рН	Время отклика, с
46	1-4	$8,1 \cdot 10^{-4}$	4-7	20-30

В работе [34] для определения никотиновой кислоты использовался потенциометрический сенсор, а именно, перфторированные сульфокатионитовые полимерные (ПСП) трубки и мембраны. в водородной форме. ПСП содержат три фазы: аморфную, кристаллическую и фазу ассоциатов сульфогрупп, противоионов и молекул воды. Набухание ПСП значительно меньше, чем углеводородных и гетерогенных мембран. Это связано с

гидрофобностью полимера, обусловленной его составом, меньшей обменной емкостью и отсутствием межзерных пустот, куда входит раствор. [35].

Измерение потенциала сенсора осуществлялось относительно электрода сравнения

Электрохимическая цепь для определения отклика сенсора аналогична цепи для оценки доннановского потенциала, исследованной в [36] и описывается выражением:



Общая ЭДС цепи (2), складывается из скачков потенциала на отдельных границах:

$$E = \Delta\varphi_{\text{Ag/AgCl}} + \Delta\varphi_{\text{ПСП}}^{1\text{M HCl}} + \Delta\varphi_{\text{diff}} + \Delta\varphi_{\text{исслед. р.}}^{\text{ПСП}} + \Delta\varphi_{\text{нас. KCl}}^{\text{исслед. р.}} - \Delta\varphi_{\text{Ag/AgCl}}^{0(\text{IV})} \quad (3)$$

Где:  $\Delta\varphi_{\text{Ag/AgCl}}^{0(\text{IV})}$  – стандартные потенциалы внутреннего электрода сравнения,  $\Delta\varphi_{\text{ПСП}}^{1\text{M HCl}}$  – разность потенциалов на границе HCl/полимер,  $\Delta\varphi_{\text{diff}}$  – диффузионный потенциал в фазе полимера,  $\Delta\varphi_{\text{исслед. р.}}^{\text{ПСП}}$  – доннановская разность потенциалов на границе полимер/исследуемый раствор,  $\Delta\varphi_{\text{нас. KCl}}^{\text{исслед. р.}}$  – разность потенциалов на границе исследуемый раствор/насыщенный раствор KCl.

Основные характеристики потенциометрического сенсора использованного в работе [29] представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Основные характеристики потенциометрического сенсора для определения никотиновой кислоты

Крутизна электродной функции, мВ/рС	32
Рабочий интервал pH	3,5-4,7
Рабочий интервал концентраций, М	$10^{-4}$ - $8 \times 10^{-2}$
Время отклика, мин	5-7
Относительная погрешность, %	<10

Исходя из представленных результатов можно сделать вывод, что ИСЭ с мембраной на основе ассоциата никотиновой и фосфорновольфрамовой кислот, представленный в работе [29], является наиболее предпочтительным. Такой вывод можно сделать, сравнив характеристики представленных ИСЭ. Электрод, представленный в работе [31], наиболее прост в изготовлении, отличается экспрессностью и точностью анализа.



Дальнейший интерес могут представлять твердоконтактные ИСЭ, обладающие более высокой селективностью, чувствительностью и длительным сроком службы по сравнению с вышеописанными электродами.

#### Список литературы

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, (2008).
2. Государственная фармакопея СССР: 11-е изд. М.: Медицина, (1987).
3. Патент 2471184 (2012).
4. Захаренко А.Г., Данюшенкова Н.М., Окулич В.К.//*Иммунопатология, аллергология, инфектология*. (2007). № 1. С. 42-47.
5. Bakker E., Oin Y.//*analytical chemistry*. 3965 (2006) С. 78.
6. Кулапина Е.Г., Баринова В.//*Им. – фарм. Журнал* (2001). С. 518
7. Pungor E.//*Talanta* 1510 (2001). С. 48.
8. Харитонов С.В.//*Электрохимия*. 1490 (2001). С. 37.
9. Харитонов С.В.//*Журн. аналит. Химии*. 199 (2003). С. 58.
10. Kharitonov S.V.//*Anal. Bioanal. Chem.* 1642 (2005). С. 382.
11. Кулапина Е.Г., Барагузина В.В., Кулапина О.И., Чернов Д.В.//*Электрохимия*. 981 (2005). С. 41.
12. Kharitonov S.V.//*Anal. Lett.* 259 (2006). С. 39.
13. Alizadeh N., Mehdipour R.//*J. Pharm. Biomed. Anal.* 725 (2002). С. 30.
14. Ibrahim H., Issa Y.M., Abu-Shawish H.M.//*J. Pharm. Biomed. Anal.* 1053 (2005). С. 36.
15. Морф. В.//*Принципы работы ионоселективных электродов и мембранный транспорт*. Мир, Москва, 1985.
16. Pungor E.// *Anal. Sci.* 249 (1998). С. 14.
17. Pungor E.//*Talanta*. 1505 (1997). С. 44.
18. Bakker E., Buhlmann P., Pretsch E.//*Electroanalysis*. 915 (1999). С. 11.
19. Bakker E., Diamond D., Lewenstam A., Pretsch E.//*Anal. Chim. Acta.* 11 (1999). С. 393.
20. Bakker E., Pretsch E., Buhlmann P.//*Anal. Chem.* 1127 (2000). С. 72.
21. Bakker E.//*Electroanalysis*. 7 (1997). С. 9.
22. Sokalski T., Ceresa A., Zwickl T., Pretsch E.//*J. Am. Chem. Soc.* 11347 (1997). С. 119.
23. Sokalski T., Zwickl T., Bakker E., Pretsch E.//*Anal. Chem.* 1204 (1999). С. 71.
24. Sokalski T., Ceresa A., Fibbioli M., Zwickl T., Bakker E., Pretsch E.//*Anal. Chem.* 1210 (1999). С. 71.
25. Mutihac L., Buschmann J. R., Mutihac C., Schollmeyer E.// *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.* (2005) С. 51.
26. Buschmann H.-J., Mutihac L., Jansen K.//*J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.* (2001) С. 39.
27. Варыгина О.В., Чернова Р.К., Кузина Е.Ф.//*Национальный исследовательский Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского* (2012) С. 2.
28. Schaller U., Bakker E., Spichiger U.E., Pretsch E.// *Anal. Chem.*, 66, (1994) С. 391.

29. Campanella L., De Angelis G., Ferri T., Gozzi D.//*Analyst October*. 1977. Vol. 102. С. 723 – 730.
30. Cox E. G., Wardlaw W., Webster V.C.//*Chem. Soc.* 1936. С. 775.
31. Мантров Г.И., Феофанова М.А., Рясенский С.С.//*Вестник ТвГУ. Серия «Химия»* 2019. № 2. С. 113-118.
32. Холощенко Н.М., Рясенский С.С., Горелов И.П.//*Хим.-фарм. журн.* 2005. № 40(5). С. 54-56.
33. Паршина А.В., Бобрешова О.В., Хохлов В.Ю.//*Сорбционные и хроматографические процессы*. 2009. Т. 9. Вып. № 3 С. 410-411.
34. Стачинский А.Н. Арчинова Т.Ю.//*Титриметрические методы определения водорастворимых витаминов в таблетках и инъекционных растворах*. 1988. Т.37. №3. С. 29-31.
35. Государственная фармакопея СССР, 11-е изд., М.: Медицина, 1990.

*Об авторах:*

ФЕОФАНОВА Марианна Александровна - кандидат химических наук, доцент, кафедра неорганической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет» (170100, Тверь, ул. Желябова, 33); e-mail: m000371@mail.ru

ЕЛЬЧЕНИНОВ Павел Сергеевич – аспирант, кафедра неорганической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет» (170100, Тверь, ул. Желябова, 33); e-mail: whiteakril@gmail.com

МАНТРОВ Геннадий Иванович – кандидат химических наук, доцент, кафедра неорганической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет» (170100, Тверь, ул. Желябова, 33); e-mail: geman28@mail.ru

БАРАНОВА Надежда Владимировна - кандидат химических наук, доцент, кафедра неорганической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет» (170100, Тверь, ул. Желябова, 33); e-mail: nbaranova78@mail.ru

## DEFINITION NICOTINIC ACID IN MEDICINES

**P.S. Elcheninov, M.A. Feofanova, N.V. Baranova, G.I. Mantrov**

*Tver State University, Tver*

Literature data on the use of ion-selective electrodes in direct potentiometry and potentiometric titration for the determination of nicotinic acid in pharmaceutical preparations is analyzed.

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

Дата поступления в редакцию: 31.08.2023.

Дата принятия в печать: 19.09.2023.