

УДК 543.554.6

¹Кормош А.Ж., асп.; ¹Кормош Ж.О., к.х.н., проф.; ²Павленко Ю.Л., зав. відд.;
³Бохан Ю.В., к.х.н., доц.; ¹Савчук Т.І., к.х.н., доц.; ¹Корольчук С.І., к.х.н., доц.

ПОТЕНЦІОМЕТРИЧНИЙ СЕНСОР ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ МЕЛОКСИКАМУ

¹Східноєвропейський національний університет імені Лесі Українки,
43021, м. Луцьк, пр. Волі, 13, e-mail: kormosh@eenu.edu.ua

²Науково-дослідний експертно-криміналістичний центр при УМВС України
в Кіровоградській області, 25002, м. Кропивницький, вул. Жовтневої Революції, 58

³Центральноукраїнський державний педагогічний університет імені Володимира
Винниченка, 25006, м. Кропивницький, вул. Шевченка, 1

Стрімкий ріст розробки та виробництва сенсорів протягом останніх трьох десятиліть означає фундаментальну зміну засобів аналізу хімічних. Найбільш численна група таких хімічних сенсорів відноситься до потенціометричних, з використанням іон-селективних електродів (ІСЕ) [1-3]. Інтенсивний розвиток іонометрії почалося з досліджень нових хімічних сенсорів і їх перспективного використання в фармацевтичному аналізі [4]. В даний час широкий асортимент комерційно доступних ІСЕ збагачується новими розробками і поліпшенням конструкцій та характеристик відомих типів сенсорів.

Тому розробка нових потенціометричних сенсорів з використанням іонних асоціатів основних барвників становить інтерес. Важливим є вивчення впливу різних факторів (вміст та природа електродо-активної речовини, пластифікатора у складі мембрани та ін.) на хіміко-аналітичні характеристики пластифікованих мембран. Поєднання цих факторів, що визначають електроаналітичні властивості ІСЕ, і встановлення взаємозв'язку між певними параметрами дозволили б, на нашу думку, поліпшити електроаналітичні характеристики сенсорів; дозволить передбачати властивості інших ІСЕ для визначення інших речовин.

Інтерес до розробки ІСЕ для визначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) впливає з очевидних переваг потенціометричної техніки та вагомій ролі різних нестероїдних протизапальних препаратів в сучасній лікувальній практиці. Вони одно-

часно проявляють аналгетичний ефект і зупиняють запальні процеси в організмі людини. Таким чином, вони широко використовуються в лікуванні ревматоїдного артриту, остеоартрозу та ін.

Мелоксикам (рис. 1) (4-гідрокси-2-метил-N-(5-метил-1,3-тіазол-2-ил)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксид) належить до нестероїдних протизапальних лікарських засобів класу оксикамів. Виявляє протизапальну, анальгезуючу та жарознижувальну дію. Механізм дії пов'язаний із пригніченням ферментативної активності ЦОГ-2, що бере участь у синтезі простагландинів у вогнищі запалення. Застосовується для лікування ревматоїдного артриту, запальних та дегенеративних захворювань суглобів (артритах, артрозах). У фармакології зустрічається у формі таблеток та ампул. Його константа кислотної дисоціації рівна $pK_a = 4,08$ [5, 6].

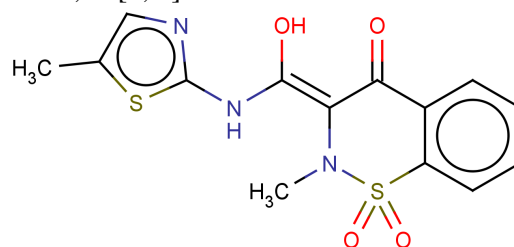


Рис. 1. Графічна формула мелоксикаму.

Для визначення мелоксикаму запропоновано різні методи: хроматографічні [6-14], спектрофотометричні [15-23], люмінесцентні [24, 25], вольтамперометрично [26-28], тощо. Однак, більшість з них має ряд

обмежень, щодо можливості практичного застосування.

Потенціометричні сенсори для визначення мелоксикаму в літературі не описані. Тому мета нашої роботи – створення потенціометричного сенсора на основі іонного асоціату (ІА) мелоксикаму з родаміном бЖ.

Експериментальна частина

Вихідні розчини. Для виконання експерименту готували вихідний стандартний розчин мелоксикаму з концентрацією 5×10^{-2} моль/л на фоні 0,1 моль/л Na_2SO_4 та буферного розчину. Робочі розчини 1×10^{-2} – 1×10^{-6} моль/л готували послідовним розведенням вихідного розчину в день експерименту. Іонну силу підтримували 0,1 моль/л розчином KCl та буферним розчином. Кислотність середовища регулювали за допомогою універсального буферного розчину [29] із відповідним значенням рН, яке контролювали потенціометрично скляним електродом.

Методика експерименту

Для моделювання складу мембрани як матрицю використовували ПВХ; досліджені мембрани, пластифіковані дибутилфталатом (ДФБ), диоктилфталатом (ДФО), динонілфталатом (ДФН), дибутилсебацінатом (ДСБ), трикрезилфосфатом (ТКФ), диетилфталатом (ДФЕ).

ІА синтезовано за наступною методикою: спочатку приготували 1×10^{-2} моль/л розчини родаміну бЖ та 5×10^{-2} моль/л мелоксикаму. Тоді по краплях, при постійному перемішуванні, до розчину барвника додавали розчин мелоксикаму. До отриманого розчину добавляли натрій сульфат і суміш залишали при кімнатній температурі до наступного дня для відстоювання. Осад, що випав, фільтрували та декілька разів промивали холодною дистильованою водою, після чого сушили при кімнатній температурі на повітрі протягом 48 год.

Пластифіковані полівінілхлоридні мембрани готували згідно з рекомендаціями [30] так: зважували ~ 0,1-0,2 г ПВХ, відповідну

кількість виділеного ІА (електродоактивної речовини – ЕАР) (щоб концентрація складала 1 – 10% від загальної маси мембрани), а потім суміш ретельно перемішували для гомогенізації. Після цього вводили певну кількість пластифікатора, 0,5-1,0 мл розчинника (тетрагідрофурану). Отриманий розчин переносили в форму (кварцове кільце діаметром ~ 1,7 см), попередньо приклеєну до скляної пластини, і сушили на повітрі протягом 2 – 4 діб. Із отриманих мембран вирізали диски, які приклеювали до поліетиленових трубок.

Результати та їх обговорення

Виділені у твердому вигляді ІА досліджували методом ІЧ спектроскопії.

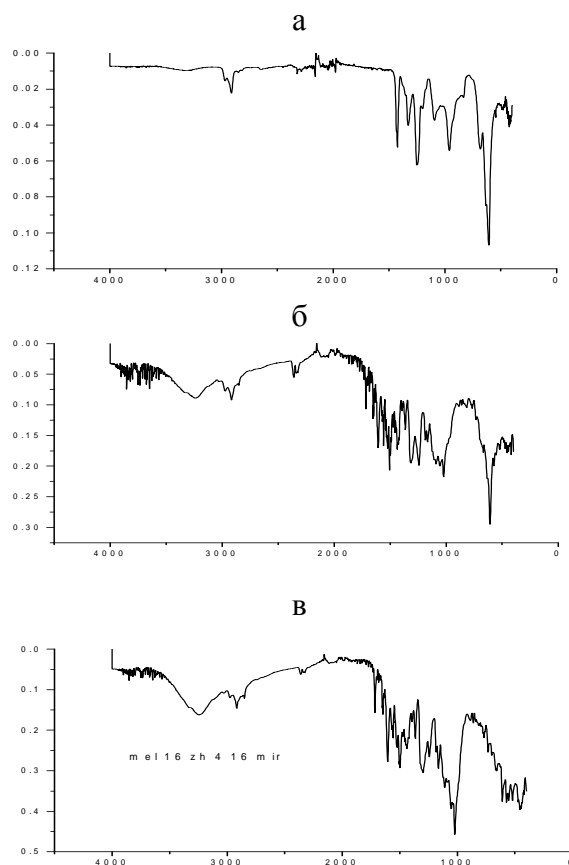


Рис. 2. ІЧ-спектри: ПВХ (а), суміші ПВХ та ІА (б), ІА (в).

Отримані також спектри ПВХ та суміші ІА з ПВХ у співвідношенні, що імітує склад мембран. Одержані спектри наведені на рис. 2.

Як видно із рис. 2, в ІЧ-спектрах відсутні валентні коливання фенольної –ОН групи мелоксикаму. Отже, до складу ІА мелоксикам входить в однозарядній аніонній формі. У суміші ІА з ПВХ спостерігається значне зменшення інтенсивності смуги валентних коливань С=О групи при 1716 см^{-1} , зменшення інтенсивності смуги валентних коливань N-H групи та зміщення максимуму від 3256 см^{-1} (для індивідуального ІА) до 3237 см^{-1} (ІА з ПВХ).

Встановлено вплив природи пластифікатора на крутизну електродної функції, її лінійність та межу виявлення. Кращими пластифікаторами виявилися ТКФ (табл. 1). Для мембран пластифікованих та ТКФ крутизна електродної функції сягає 52 мВ/рС . Задовільні результати дають мембрани пластифіковані ДЕФ, ДОФ та ДБФ. Нижня межа виявлення цих сенсорів складає $n \times 10^{-6}$ моль/л (табл. 1).

Таблиця 1. Вплив природи пластифікатора в ПВХ мембрані на електроаналітичні характеристики мелоксикамчутливих сенсорів

| Пластиф. | S, мВ/рС | a, моль/л | C _{min} , моль/л |
|-----------|----------|---|---------------------------|
| ДЕФ, 62 % | 26 ± 1 | $1,5 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$ | 6×10^{-5} |
| ТКФ, 62 % | 52 ± 1 | $1,0 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-2}$ | 5×10^{-6} |
| ДОФ, 62 % | 33 ± 1 | $7,0 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-2}$ | 2×10^{-5} |
| ДБФ, 65 % | 22 ± 1 | $8,0 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-2}$ | 3×10^{-5} |
| ТКФ, 56 % | 49 ± 1 | $3,8 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-2}$ | 7×10^{-6} |
| ТКФ, 64 % | 56 ± 1 | $1,6 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-2}$ | 3×10^{-6} |
| ТКФ, 70 % | 60 ± 1 | $1,7 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-2}$ | 4×10^{-6} |

Встановлено, що природа пластифікатора дещо впливає на крутизну і в деякій мірі на нижню межу виявлення мелоксикамчутливих сенсорів. Для кращого пластифікатора ТКФ дослідили вплив вмісту пластифікатора та ІА в мембрані. Кількість пластифікатора для виготовлення мембрани змінювали від 35 % - 70 %, а вміст ЕАР складав 2-6 %. Із табл. 1 слідує, що вміст пластифікатора в межах 64-70 % суттєво не впливає на електроаналітичні характеристики для мелоксикамчутливих сенсорів. При всіх вмістах пластифікатора сенсори показали задовільні результати. Із вмістом пластифікатора пов'язується і час життя сенсорів. Він визначається частотою їх використання. Сенсори з більшим вмістом пластифікатора працюють довший час, ніж із меншим

вмістом. Втрата еластичності та обмеження часу життя сенсорів напряму пов'язано із тим, що вміст розчинника у мембрані зменшується і порушується структура. Час життя розроблених сенсорів становить – 6 місяців.

Установлено, що нахил градувальних кривих зберігає постійне значення в широкому інтервалі рН 5–8. Такий інтервал співпадає з інтервалом домінування однозарядної аніонної форми [23].

Селективність розроблених сенсорів практично не залежить від природи пластифікатора, що входить до складу мембрани мелоксикамчутливих сенсорів. Для усіх досліджуваних мембран селективність приблизно однакова. Розроблені сенсори селективні до Cl^- , NO_3^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , Na^+ , K^+ , тартат-, цитрат-, бензоат-, саліцилат-, оксалат-, фталат-іонів, глюкози, гліцину, гістидину, аспірину. Заважають визначенню мелоксикаму іони ClO_4^- , I^- , SCN^- .

Розроблені сенсори були апробовані при потенціометричному визначенні мелоксикаму у лікарських формах (табл. 2).

Таблиця 2. Результати визначення мелоксикаму у лікарських формах ($n=5$; $P=0,95$)

| № | Назва препарату, виробник | Вміст згідно специфікації, мг | Знайдено, мг |
|---|---|-------------------------------|----------------|
| 1 | Мелоксикам Ратіофарм, Хелп С.А. Фармас'ютикал Продактс, Греція | 15 | $14,8 \pm 1,1$ |
| 2 | Ревмоксикам, Фармак Україна | 15 | $14,7 \pm 0,9$ |
| 3 | Ревмоксикам, Фармак Україна | 7,5 | $7,5 \pm 1,3$ |

Висновки

1. Синтезовано іонні асоціати мелоксикаму з родаміном бЖ. Досліджено їх ІЧ-спектри.
2. Розроблено мелоксикамчутливі сенсори. Оптимізовано їх склад.
3. Встановлено, що природа пластифікатора, в незначній мірі впливає на крутизну та межу виявлення розроблених сенсорів. Кращими виявилися мембрани, пластифіковані трикрезилфосфатом із вмістом 70%.

4. Показано, що селективність практично не залежить від природи пластифікатора, що входить до складу мембрани.
5. Час життя розроблених сенсорів, становить 5–6 місяців.
6. Розроблені мембранні сенсори придатні для потенціометричного визначення мелоксикаму і апробовані при його визначенні у лікарських формах.

Список використаної джерел

1. Bakker E., Pretsch E. Modern potentiometry. *Angewandte Chemie – Intern. Edition*. 2007, 46(30), 5660–5668.
2. Buck R.P., Linder E. Tracing the history of selective ion sensors. *Anal. Chem.* 2001, 1, A97.
3. Pretsch E. The new ware of ion-selective electrodes. *Trends of Anal. Chem.* 2007, 26(1), 46–51.
4. Cosofret V.V., Buck R.B. Pharmaceutical Application of Membrane Sensors, *CRC Press, Boca Raton, FL*, 1992.
5. Eroğlu H., Burul-Bozkurt N., Uma S., Öner L. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*. 2009, 29(2), 115–130.
6. Saeed Arayne M., Sultana N., Siddiqui F.A. A New RP-HPLC Method for Analysis of Meloxicam in Tablets. *Pakistan J. Pharm. Sci.* 2005, 18(1), 58–62.
7. Hopkala H., Pomykalski A. TLC Analysis of Inhibitors of Cyclooxygenase and Videodensitometric Determination of Meloxicam and Tiaprofenic Acid. *J. of Planar Chromatography*. 2003, 16, 107.
8. Desai N., Amin P. Stability Indicating HPTLC Determination of Meloxicam. *Indian J. Pharm. Sci.* 2008, 70, 644–647.
9. Bandarkar F., Vavia P. A Stability Indicating HPLC Method for the Determination of Meloxicam in Bulk and Commercial Formulations. *Tropical J. of Pharm. Res.* 2009, 8, 257–264.
10. Mahmood K.T., Ashraf M. A Simple, Specific, and Precise HPLC Method for the Measurement of Meloxicam in Biological Fluids. *Pakistan J. of Sci.* 2008, 60, 85–89.
11. Emirhan Nemutlu, Filiz Sayın, Nursabah E. Başçı, Sedef Kır. A Validated HPLC Method for the Determination of Meloxicam in Pharmaceutical Preparations. *Hacettepe Univ. J. of the Fac. of Pharm.* 2007, 27, 107–118.
12. Purushotam K. Sinha, Rajesh M. Jeswani, Kirti S. Topagi, Mrunalini C. Damle. A validated RP-HPLC method for determination of Meloxicam in the Presence of its Impurities. *International J. of Pharm Tech Research*. 2009, 1, 1051–1060.
13. Mahmood K.T., Khan B., Ashraf M., Haq I.U. Specific and Simple HPLC Assay of Ecofriendly Meloxicam in Pharmaceutical Formulations. *J. Pharm. Sci. & Res.* 2010, 12, 878–883.
14. Zhang H., Choi H.-K. Analysis of meloxicam by high-performance liquid chromatography with cloud-point extraction. *Anal Bioanal Chem.* 2008, 392, 947–953.
15. Emirhan Nemutlu, Sedef Kır Validated Determination of Meloxicam in Tablets by Using UV Spectrophotometry. *Hacettepe University J. of Faculty of Pharmacy*. 2004, 24(1), 13–24.
16. Dhandapani B., Eswara Murali S., Susrutha N., Rama Swetha, Rani S.K. Sonia, Babu T. Sarath, Seetharamanjaneyulu G.V., Celestin Baboo R.V. Spectrophotometric estimation of Meloxicam in bulk and its pharmaceutical formulations. *Intern. J. of Pharm Sci. and Res. (IJPSR)*. 2010, 4, 217–221.
17. Mandrescu M., Florin Pac A., Dorneanu V. Spectrophotometric Determination of Meloxicam. *Rev. Chim.* 2009, 60(2).
18. Taha E.A., Salama N.N., Fattan A. Spectrofluorimetric and Spectrophotometric Stability-Indicating Methods for Determination of Some Oxicams Using 7-Chloro-4-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazole (NBD-Cl). *Chem. Pharm. Bull.* 2006, 54, 653–658.
19. Al-Momani I.F. Indirect Flow-Injection Spectrophotometric Determination of Meloxicam, Tenoxicam and Piroxicam in Pharmaceutical Formulations. *Anal. Sci.* 2006, 22, 1611–1614.
20. Murarasu A.E., Mandrescu M., Şpac A.F., Dorneanu V. A Turbidimetric method for the assay of Meloxicam using molybdophosphoric acid. *Farmacia*. 2010, 58, 3.
21. Tahaa Elham A., Salamaa Nahla N., Abdel Fattah Laila S. Stability-indicating methods for determination of meloxicam and tenoxicam in the presence of their degradation products. *Spectroscopy Letters: An Intern. J. for Rapid Com.* 2002, 35(4), 501–516.
22. Reddy M.N., Murthy T.K., Rajita K., Shankar D.G. New spectrophotometric methods for the determination of meloxicam. *Indian Journal of Pharm. Sci.* 2001, 63(3), 245–247.
23. Савчук Т.І., Кормош А.Ж., Корольчук С.І., Кормош Ж.О., Затулівітер О.І. Сенсор для визначення харчової добавки Е954 на основі родамін В сахаринату. *Науковий вісник Ужгородського ун-ту. Серія «Хімія»*. 2015, 34(2), 59–61.
24. Bao-Xiu Jia, Ming-Liang Cao, Cai-Hong Liu, Yu-Qin Li, Ke Li and Yong-Xiu Qi. Flow injection chemiluminescence determination of meloxicam using potassium permanganate and formaldehyde system. *J. of Chinese Pharm. Sci.* 2008, 17, 35–40.
25. Huazhen Ye, Bin Qiu, Jing Chen, Jinming Lin, Guonan Chen. Flow-injection analysis for meloxicam

based on tris(2,2'-bipyridine) ruthenium(II)-Ce(IV) chemiluminescent system. *Luminescence*. 2009, 24(4), 260–265.

26. Radi A.-E., Ghoneim M., Beltagi A. Cathodic Adsorptive Stripping Square-Wave Voltammetry of the Anti-inflammatory Drug Meloxicam. *Chem. Pharm. Bull.* 2001, 49, 1257–1260.

27. Cheng Yin Wang, Zhi Xian Wang, Jun Guan, Xiao Ya Hu. Voltammetric Determination of Meloxicam in Pharmaceutical Formulation and Human Serum at Glassy Carbon Electrode Modified by Cysteic Acid Formed by Electrochemical

Oxidation of L-cysteine. *Sensors*. 2006, 6, 1139–1152.

28. Farhardi K., Karimpour A. Electrochemical Determination of Meloxicam in Pharmaceutical Preparation and Biological Fluids Using Oxidized Glassy Carbon Electrodes. *Chem. Pharm. Bull.* 2007, 55, 638–642.

29. Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии. М.: Химия, 1989. С. 447.

30. Камман К. Работа с ионоселективными электродами. М.: Мир, 1980. С. 283.

Стаття надійшла до редакції: 10.06.2017

POTENTIOMETRIC SENSOR FOR MELOXICAM DETERMINATION

**Kormosh A., Kormosh Zh., Pavlenko Yu., Bokhan Yu.,
Savchuk T., Korolchuk S.**

A rapid increase in the development and production of sensors during the last three decades signifies a fundamental change in chemical analysis tools. The most numerous group of these chemical sensors is composed of potentiometric sensors that include ion-selective electrodes (ISEs) Active development of ionometry began with the studies of new chemical sensors and their promising use in pharmaceutical analysis. Currently a wide assortment of commercially available ISEs is being enriched with new developments and improvements in the known types of sensors.

Interest in the development of ISEs for the determination of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), particularly meloxicam, derives from the manifest advantages of the potentiometric technique and by the role of various non-steroid anti-inflammatory drugs in modern pharmacy. They simultaneously anaesthetize the pain and stop the inflammatory process in the human organism; thus they are widely used in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

The meloxicam are favorable for the formation of the compounds of the ion associate (IA) type with the basic dyes (BD), particularly with Rhodamine 6G. Such compounds, according to fragmentary data from the literature, can be efficient analytical forms for the potentiometric determination of some NSAIDs. These were the grounds for the assumption that ion associates of meloxicam with a cation dye Rhodamine 6G may be suitable electrode-active substances (EAS) for the development of new sensors for meloxicam. One can see that the possibilities of the potentiometric analysis technique using ion associates of basic dyes as electrode-active substances lack practical implications.

The operating pH range of the meloxicam sensor is 5 – 8. The linearity ranges of meloxicam sensor function are $(1.0-8.0) \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-2}$ mol/l, the sensor slope are 26 – 60 mV/decade. The efficiency of the use of sensor for meloxicam determination in pharmaceutical preparations was shown by potentiometric methods.