

УДК 543.253:541.128.13

**ХИМИЧЕСКИЙ СЕНСОР НА ОСНОВЕ  
ГЕКСАЦИАНОРУТЕНАТА (II) РУТЕНИЯ (III)  
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАРАЦЕТАМОЛА В ФАРМПРЕПАРАТАХ**

*Л.Г. Шайдарова, А.В. Гедмина, И.А. Челнокова, Г.К. Будников*

**Аннотация**

Установлено, что неорганическая пленка из гексацианорутената (II) рутения (III), нанесенная на поверхность стеклоглерида, проявляет электрокаталитическую активность при окислении парацетамола. По сравнению с немодифицированным электродом фиксируется уменьшение потенциала окисления на ~ 100 мВ и многократное увеличение тока окисления органического соединения. Определены условия получения полимерной неорганической пленки на поверхности стеклоглерида и регистрации максимального каталитического тока на этом электроде. Линейная зависимость величины тока от концентрации парацетамола наблюдается в интервале от  $1 \cdot 10^{-6}$  до  $1 \cdot 10^{-2}$  моль·л<sup>-1</sup>.

**Введение**

Парацетамол (ПЦ) (ацетоминофен) является широко распространенным фармацевтическим препаратом. Применяют его в качестве болеутоляющего средства при головной боли, невралгиях, а также в качестве жаропонижающего средства при простудных заболеваниях, при этом он проявляет свойства анальгетиков и антипиретиков. ПЦ часто применяется в комплексе с препаратами аналогичного действия (ацетилсалициловой кислотой) и с препаратами другого, отличного от парацетамола, свойства (кодеином, кофеином и другими). При длительном использовании в больших дозах ПЦ может приводить к нефротоксии, гепатотоксии и аллергическим реакциям. Учитывая возросшее количество препаратов, содержащих ПЦ, и необходимость контроля их состава, создание и внедрение более совершенных и экспрессных методик его определения являются важными задачами. Кроме того, необходимость селективного определения этого компонента в большом числе фармпрепаратов обусловлена возрастающим объемом фальсифицированных лекарств.

Самым простым и рутинным методом, применяемым для определения парацетамола, является спектрофотометрия [1–3]. Этот метод основан на проведении предварительного гидролиза парацетамола до пара-аминофенола, который образует окрашенные формы. Стадия гидролиза трудоемка и занимает более 30 мин. Использование этих методов во многих случаях предполагает довольно сложный процесс предварительной пробоподготовки исследуемого образца. Использовать прямую ультрафиолетовую поглощающую спектрофотометрию для определения парацетамола можно в случае отсутствия спектральных помех от других компонентов фармацевтических препаратов [4]. Однако,

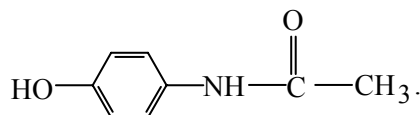
когда парацетамол находится в сочетании с другими УФ-поглощающими веществами (наполнители или активные вещества), то используются разделительные методы, например, газо- или жидкостная хроматография [5, 6].

В статье рассмотрена возможность вольтамперометрического определения парацетамола в модельном растворе и лекарственных препаратах, содержащих в своем составе ПЦ, на электроде, модифицированном пленкой из гексацианорутената (II) рутения (III).

### 1. Экспериментальная часть

Регистрацию постояннотоковых вольтамперограмм с линейной и треугольной формами развертки потенциала проводили на полярографе ПУ-1 и потенциостате ПИ-50-1.1 с трехэлектродной ячейкой. В качестве индикаторных электродов использовали стеклоуглерод (СУ) с рабочей поверхностью  $0.1 \text{ см}^2$  и химически модифицированный электрод (ХМЭ). Электродом сравнения служил хлорсеребряный электрод, анодом – платиновая проволока. При изготовлении пленочного ХМЭ в качестве подложки использовали СУ. Способ изготовления ХМЭ по аналогии с описанной в [7] методикой заключается в следующем: сначала поверхность графитового электрода полировали на фильтровальной бумаге, затем электрод ополаскивали в дистиллированной воде и погружали в электрохимическую ячейку, содержащую свежеприготовленный раствор из  $1 \cdot 10^{-3} \text{ M RuCl}_3$ ,  $1 \cdot 10^{-3} \text{ M K}_4[\text{Ru}(\text{CN})_6]$  и  $0.01 \text{ M H}_2\text{SO}_4$  ( $\text{pH} = 2$ ), и циклически изменяли потенциал сканированием в области от  $-0.2 \text{ В}$  до  $1.1 \text{ В}$  со скоростью, равной  $100 \text{ мВ/с}$ , в течение  $40 \text{ мин}$ . Затем электрод вынимали из ячейки, ополаскивали дистиллированной водой и высушивали.

Объектом исследования является парацетамол, применяемый как фармпрепарат и имеющий следующую структурную формулу:



Стандартный раствор парацетамола с концентрацией  $1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  готовили растворением его точной навески. Растворы с меньшими концентрациями получали последовательным разбавлением исходного стандарта.

Для обеспечения электрической проводимости использовали  $0.1 \text{ M}$  водный раствор  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Контроль величины  $\text{pH}$  проводили на  $\text{pH}$ -метре типа  $\text{pH-150}$ .

Растворы фармпрепаратов готовили растворением их точных навесок в  $0.1 \text{ M}$  водном растворе  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . В случае неполного растворения лекарственного препарата, связанного с присутствием в нем нерастворимых в воде наполнителей, осадок отфильтровывали, а фильтрат использовали для анализа.

### 2. Результаты и их обсуждение

**Электрохимические свойства гексацианорутената (II) рутения(III).** Были изучены электрохимические свойства полимерной неорганической пленки гексацианорутената (II) рутения(III) ( $\text{Ru}_4[\text{Ru}(\text{CN})_6]_3$ , ГЦРР), электроосажденного на поверхности СУ.

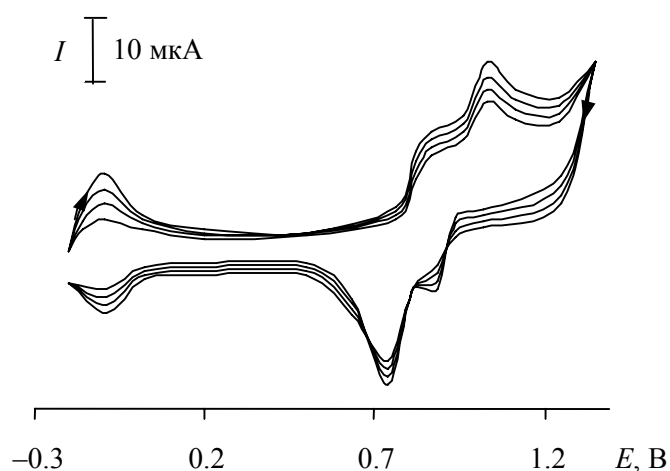
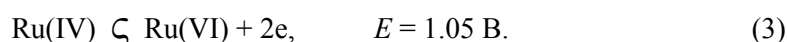
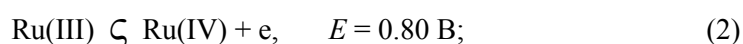
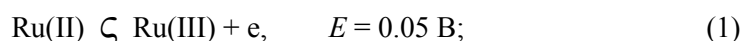


Рис. 1. Вольтамперограммы, полученные на СУ с пленкой ГЦРР на фоне 0.1 М  $\text{H}_2\text{SO}_4$

Вольтамперограмма, полученная на СУ, модифицированном пленкой ГЦРР, представлена рис. 1.

На вольтамперной кривой, регистрируемой в области потенциалов от  $-0.2$  до  $1.5$  В, наблюдаются три хорошо выраженных анодных и обратных катодных пиков. И хотя до сих пор нет очевидных доказательств, позволяющих отнести каждый пик к конкретной редокс-паре, электрохимические реакции, протекающие при потенциале  $0.05$  В обычно относят к образованию редокс-пары  $\text{Ru(III/II)}$ , а пики при потенциалах  $0.80$  и  $1.10$  В – к окислению смешанновалентных частиц рутения, связанных с оксо- и цианогруппами, до более высоких степеней окисления. При  $E = 0.80$  В происходит электронный перенос  $\text{Ru(III)} \rightarrow \text{Ru(IV)}$ , а при  $E = 1.05$  В  $\text{Ru(IV)}$  окисляется до  $\text{Ru(VI)}$  [8–11]. Поэтому наблюдаемые максимумы тока можно отнести к следующим электрохимическим переходам:



Осаждение неорганической пленки ГЦРР на поверхности СУ проводили электрохимически. Для этих целей использовали два способа: сканирование потенциала в фиксированной области и потенциостатическое электроосаждение (табл. 1).

Сопоставление вольтамперных характеристик проводили по току пика ( $I_p$ ), наблюдаемому при потенциале пика –  $E_p = 1.05$  В. При использовании первого способа потенциал сканирования изменяли в разных интервалах от  $-0.2$  до  $+1.1$  В. Оказалось, что эта область потенциалов является оптимальной, так как в этом случае фиксируется больший ток. При смещении начального потенциала сканирования в анодную область наблюдали уменьшение тока пика (табл. 1). Использование потенциостатического электроосаждения по сравнению с вари-

Табл. 1

Способы электроосаждения металла на поверхности СУ

Сканирование потенциала		Потенциостатическое электроосаждение	
Область потенциалов, В	$I_p$ , мкА	Потенциал электроосаждения, В	$I_p$ , мкА
+0.35; +1.1	7	+0.50	6
+0.20; +1.1	8	+0.70	9
+0.10; +1.1	9	+0.80	10
0.00; +1.1	11	+0.90	11
-0.20; +1.1	12	+1.05	12

антом сканирования потенциала не приводило к увеличению наблюдаемых пиков по сравнению со способом электрохимического сканирования потенциала (табл. 1).

Полученные пленки отличаются высокой химической и электрохимической устойчивостью, о чем свидетельствует хорошая воспроизводимость вольт-амперограмм, полученных при циклическом изменении потенциала на фоне 0.01 М раствора  $H_2SO_4$  в течение месяца.

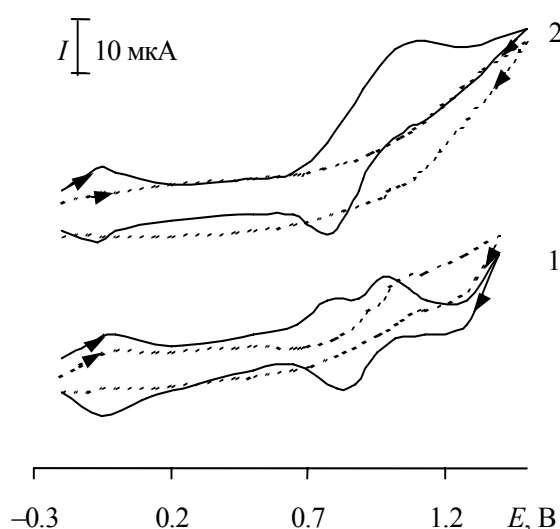


Рис. 2. Вольтамперограммы, полученные на СУ с пленкой ГЦРР на фоне 0.1 М  $K_2SO_4$  (1) и на фоне боратного буферного раствора (рН 9.0) (2); пунктирные линии – вольтамперограммы, полученные при повторном сканировании

Устойчивость пленок проявляется только в кислой среде (рис. 1). Увеличение рН приводило к ухудшению формы пиков, уменьшению анодных и даже исчезновению катодных пиков (рис. 2). В щелочных растворах пленка разрушается и при воспроизведении регистрируется только фоновая кривая, характерная для СУ без пленки (рис. 2, пунктирная кривая 2).

Следует отметить не только высокую химическую и электрохимическую устойчивость полученной пленки из ГЦРР, но и разную устойчивость растворов, из которых осаждается пленка: растворы, используемые для пригото-

ния пленки берлинской лазури, хранятся только в течение 2-х часов, в то время как растворы, содержащие  $\text{RuCl}_3$  и  $\text{K}_4[\text{Ru}(\text{CN})_6]$ , можно хранить в течение нескольких месяцев.

**Электрокаталитическое окисления парацетамола.** Парацетамол окисляется на СУ в кислой среде необратимо в области около +0.9 В (рис. 3, кривая 1).

При этом не удается получить хорошо воспроизводимую волну вследствие адсорбции продуктов окисления субстрата на графитовой поверхности, что делает неудобным использование графитового электрода для определения парацетамола методом прямой вольтамперометрии.

При электроокислении этого органического соединения на графитовом электроде, покрытом пленкой ГЦРР, электрохимический сигнал приобретает форму хорошо выраженного пика (рис. 3, кривая 3).

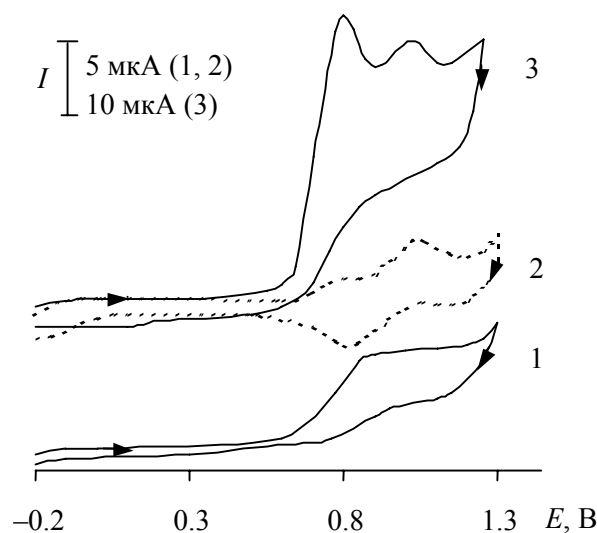


Рис. 3. Вольтамперограммы, полученные на СУ (1) и на ХМЭ с пленкой ГЦРР в отсутствие (2) и в присутствии (1, 3) парацетамола ( $c = 1 \cdot 10^{-3} \text{M}$ ) на фоне 0.1 М  $\text{H}_2\text{SO}_4$

При изучении зависимости этого тока пика от скорости наложения потенциала была установлена линейная зависимость с отрицательным наклоном (рис. 4, а). В соответствии с уравнением Рейнолдса – Шевчика, полученная зависимость указывает на осложнение процесса окисления субстрата химической реакцией [12, 13]. При изменении начального потенциала ( $E_n$ ) регистрации вольтамперограммы и времени его задержки ( $t_3$ ), было установлено, что по мере уменьшения  $E_n$  и увеличения  $t_3$  высота пика не изменяется (рис. 4, б), что указывает на отсутствие адсорбционной составляющей при окислении парацетамола [12, 13].

Как видно из рис. 2, при окислении парацетамола происходит увеличение тока пика при  $E = 0.8 \text{ В}$ , на фоновой кривой при этом же потенциале наблюдается максимум тока, соответствующий переходу  $-\text{Ru}(\text{III})\text{O} \rightarrow -\text{Ru}(\text{IV})\text{O}$ .

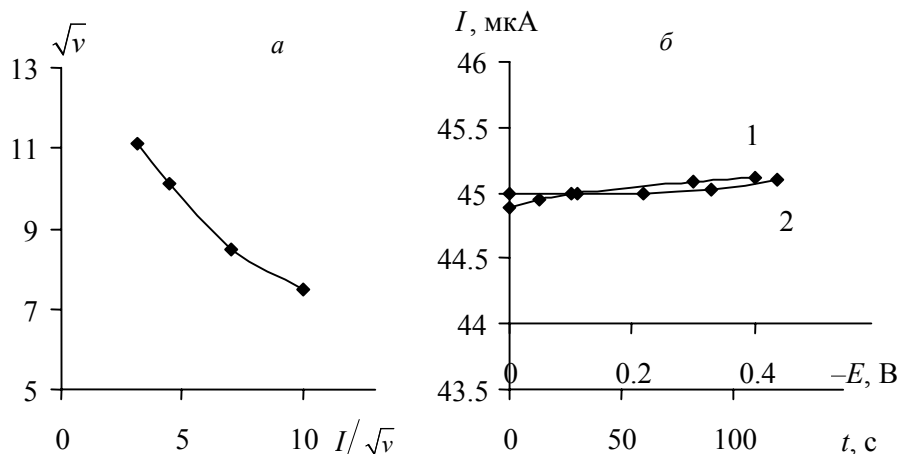
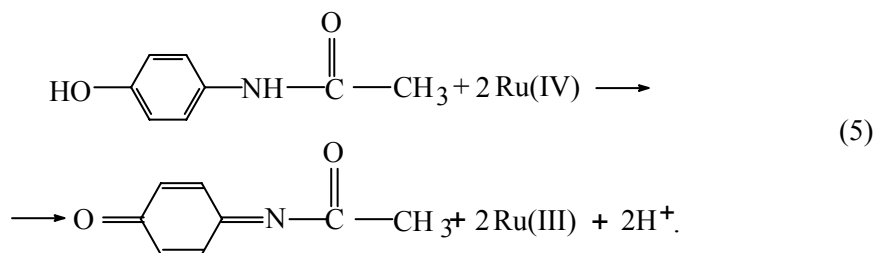


Рис. 4. Зависимость тока пика окисления  $1 \cdot 10^{-3}$  М раствора парацетамола на ХМЭ с пленкой ГЦРР от скорости накладываемого потенциала (а); от времени задержки (1) и начального потенциала (2) на СУ, модифицированном пленкой из ГЦРР (б)

Многokратное увеличение высоты этого пика, линейная зависимость тока пика от концентрации ПЦ (рис. 5), позволяет отнести процесс к каталитическому. Каталитический эффект электроокисления ПЦ выражается в многократном увеличении тока в пике и смещении потенциала окисления субстрата на 100 мВ в катодную область. По аналогии с литературными данными об электроокислении аминаофенолов [14] можно предположить, что в качестве продукта химической реакции образуется соединение с хиноидным фрагментом. Схему электрокаталитического электроокисления парацетамола на предложенном ХМЭ можно представить следующим образом:



Как видно из рис. 5, линейная зависимость аналитического сигнала от концентрации ПЦ наблюдается в интервале от  $1 \cdot 10^{-6}$  до  $1 \cdot 10^{-2}$  моль·л<sup>-1</sup> на ХМЭ с пленкой ГЦРР и от  $1 \cdot 10^{-4}$  до  $5 \cdot 10^{-2}$  моль·л<sup>-1</sup> на СУ, т. е. использование ХМЭ с электрокаталитическими свойствами по сравнению с немодифицированным СУ позволяет увеличить диапазон определяемых концентраций и понизить предел обнаружения на два порядка.

Табл. 2

Влияние присутствующих в фармпрепаратах матричных компонентов на результаты вольтамперометрического определения парацетамола на ХМЭ, с пленкой ГЦРР;  $n = 6$ ,  $P = 0.95$ ,  $t_{\text{табл}} = 2.57$

Фармпрепарат	Матричный компонент	Соотношение	Введено, г	Найдено, $\varepsilon$	$S_f$
1. Седаьгин-нео	Анальгин	1 : 2	0.3	$0.29 \pm 0.01$	0.04
	Кофеин	1 : 6	0.25	$0.242 \pm 0.008$	0.03
	Фенобарбетал	1 : 20	0.4	$0.398 \pm 0.008$	0.05
	Кодеин	1 : 30	0.35	$0.36 \pm 0.01$	0.04
2. Цитрамон П	Аспирин	1 : 1	0.180	$0.176 \pm 0.009$	0.05
	Кофеин	1 : 6	0.20	$0.19 \pm 0.01$	0.03
	Какао	1 : 8	0.15	$0.140 \pm 0.008$	0.05
	Лимонная кислота	1 : 36	0.250	$0.255 \pm 0.005$	0.03
3. Солпадеин	Кодеин	1 : 60	0.500	$0.470 \pm 0.005$	0.01
	Кофеин	1 : 2	0.4	$0.42 \pm 0.01$	0.03
4. Аскофен	Аспирин	1 : 1	0.20	$0.19 \pm 0.01$	0.05
	Кофеин	1 : 5	0.15	$0.146 \pm 0.005$	0.03

Табл. 3

Результаты определения ПЦ в фармпрепаратах методом вольтамперометрии на ХМЭ, с пленкой из ГЦРР;  $n = 6$ ,  $P = 0.95$ ,  $t_{\text{табл}} = 2.57$

Фармпрепарат	Опорное значение $m$ (в таблетке), г	Найдено, $m$ , г	$S$	$t_{\text{расч}}$
1. Парацетамол в таблетках	0.500	$0.495 \pm 0.005$	0.01	2.47
2. Цитрамон	0.180	$0.176 \pm 0.007$	0.04	1.40
3. Седаьгин-нео	0.300	$0.304 \pm 0.008$	0.03	1.23
4. Аскофен	0.200	$0.194 \pm 0.009$	0.04	1.73

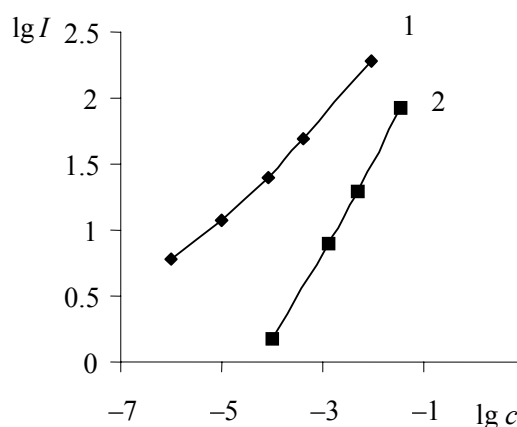


Рис. 5 Логарифмическая зависимость тока пика окисления ПЦ от его концентрации на ХМЭ с пленкой из ГЦРР (1) и на СУ (2)

Химически модифицированный электрод на основе ГЦРР-пленки был использован для вольтамперометрического определения парацетамол в некоторых фармпрепаратах. Было изучено влияние на результаты определения парацетамол различных компонентов, присутствующих в лекарственных материалах. В табл. 2 представлены результаты определения парацетамол в присутствии ряда соединений, таких, как анальгин, кофеин, фенобарбитал, какао, аспирин, кодеин, лимонная кислота, которые входят в состав соответствующих фармпрепаратов, но не мешают определению парацетамол. Установлено (табл. 2), что в присутствии этого круга соединений наблюдается хорошая сходимость результатов определения парацетамол ( $S_r < 5\%$ ).

Результаты определения ПЦ в фармпрепаратах представлены в табл. 3. Статистическая оценка результатов с использованием величины  $t$ -критерия свидетельствует об отсутствии значимой систематической погрешности:  $t_{\text{расч}} < t_{\text{табл}}$ .

Таким образом, неорганическая пленка из ГЦРР, электроосажденная на поверхности СУ, проявляет каталитический эффект при окислении парацетамол, что позволяет регистрировать хорошо воспроизводимый и высокочувствительный аналитический сигнал. Предложенный ХМЭ может быть использован в качестве химического сенсора при вольтамперометрическом определении парацетамол в фармпрепаратах.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 03-03-33116).

### Summary

*L.G. Shaidarova, A.V. Gedmina, I.A. Chelnokova, H.C. Budnikov.* Chemical sensor based on hexacyanoruthenuate (II) ruthenium (III) for determination of paracetamol in pharmaceutical preparations.

It is established that the inorganic film of hexacyanoruthenuate (II) ruthenium (III) electrodeposited on the glassy carbon electrode shows electrocatalytic activity during oxidation of paracetamol. Decrease of its oxidation potential on ~100 mV and multiple increase of oxidation current is obtained in the comparison with the unmodified electrode. The conditions of



polymeric inorganic film preparation on the surface of glassy carbon electrode and recording of maximal catalytic current on this electrode are determined. The linear relation of current value from paracetamol concentration is observed in the interval  $1 \cdot 10^{-6} \div 1 \cdot 10^{-2}$  mol/l.

### Литература

1. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия. – М.: Медицина, 1968. – 774 с.
2. Фармацевтический анализ лекарственных средств / Под ред. В.А. Шаповаловой. – Харьков: ИМП Рубикон, 1995. – 400 с.
3. Xu C., Li B. Spectrophotometric determination of paracetamol with microwave assisted hydrolysis // *Spectrochimica Acta Part A*. – 2004. – V. 60. – P. 1861–1864.
4. Bloomfield M.S. A sensitive and rapid assay for 4-aminophenol in paracetamol drug and tablet formulation, by flow injection analysis with spectrophotometric detection // *Talanta*. – 2003. – V. 58, No 6. – P. 1301–1310.
5. Githiga I.M., Muchohi S.N., Ogutu B.R., Newton C.R.J.C., Otieno G.O., Gitau E.N., Kokwaro G.O. Determination of paraldehyde by gas chromatography in whole blood from children // *J. of Chromatography B*. – 2004. – V. 805, No 2. – P. 365–369.
6. Nagaralli B.S., Seetharamappa J., Gowda B.G., Melwanki M.B. Liquid chromatographic determination of ceterizine hydrochloride and paracetamol in human plasma and pharmaceutical formulations // *J. of Chromatography B*. – 2003. – V. 798, No 1. – P. 49–57.
7. Шайдарова Л.Г., Зиганишина С.А., Тихонова Л.Н., Будников Г.К. Электрокаталитическое окисление и проточно-инжекционное определение серосодержащих аминокислот на графитовых электродах, модифицированных пленкой из гексацианоферрата рутения // *Журн. аналит. химии*. – 2003. – Т. 58, № 12. – С. 1277–1284.
8. Cataldi T.R.I., De Benedetto G., Bianchini A. Enhanced stability and electrocatalytic activity of a ruthenium-modified cobalt-hexacyanoferrate film electrode // *J. Electroanal. Chem.* – 1999. – V. 471, No 1. – P. 42–47.
9. Gorsky W., Cox J.A. Oxidation of N-nitrosamines at a ruthenium-based modified electrode in aqueous solutions // *J. Electroanal. Chem.* – 1995. – V. 389, No 1–2. – P. 123–128.
10. Шайдарова Л.Г., Гедмина А.В., Челнокова И.А., Будников Г.К. Электрокаталитическое окисление этанола на графитовых электродах, покрытых нафтионовой пленкой с включенными частицами рутения или его комплексов // *Журн. аналит. химии*. – 2005. – Т. 60, № 6. – С. 603–609.
11. Cataldi T.R.I., Salvi A.M., Centoze D., Sabbatini L. Voltammetric and XPS investigations of polynuclear ruthenium-containing cyanometallate film electrodes // *J. of Electroanal. Chem.* – 1996. – V. 406, No 1. – P. 91–99.
12. Будников Г.К., Майстренко В.Н., Вяселев М.Р. Основы современного электрохимического анализа. – М.: Мир, Биномс ЛЗ, 2003. – 592 с.
13. Будников Г.К. Принципы и применение вольтамперной осциллографической полярографии. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1975. – 197 с.
14. Органическая электрохимия / Под ред. М. Бейзера, Х. Лунда. – М.: Химия, 1988. – Т. 2. – 480 с.
15. Чарыков А.К. Математическая обработка результатов химического анализа: Методы обнаружения и оценки ошибок. – Л.: Химия, 1984. – 168 с.

Поступила в редакцию  
27.06.05

**Шайдарова Лариса Геннадиевна** – кандидат химических наук, доцент кафедры аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: *Larisa.Shaidarova@ksu.ru*

**Гедмина Анна Владимировна** – кандидат химических наук, инженер кафедры аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: *Anna.Gedmina@ksu.ru*

**Челнокова Ирина Александровна** – аспирант кафедры аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: *Irina.Chelnokova@ksu.ru*

**Будников Герман Константинович** – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: *Herman.Budnikov@ksu.ru*