

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный университет»



На правах рукописи

ОСМАНОВА МАЙЯ МАГОМЕДКАРИМОВНА

**СОРБЦИОННО-СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ
ДИМЕДРОЛА И ПАПАВЕРИНА В НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТАХ**

Специальность – 1.4.2-Аналитическая химия (химические науки)

Диссертация на соискание ученой степени

Кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н., в.н.с. Тихомирова Т.И.

Махачкала

2026

СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения и обозначения	5
Введение	7
1 Обзор литературы	12
1.1 Методы определения органических оснований	12
1.1.1 Общая характеристика изученных органических оснований	12
1.1.2 Методы определения димедрола	15
1.1.3 Методы определения папаверина	22
1.2 Общие сведения об азокрасителях	30
1.3 Сорбционно-спектроскопические методы анализа	33
1.4 Характеристика пенополиуретана как сорбента	36
2 Экспериментальная часть	40
2.1 Методология исследования и техника эксперимента	40
2.1.1 Реактивы, растворы и аппаратура	40
2.1.2 Методика получения окрашенных сорбатов	43
2.1.3 Определение состава ионных ассоциатов	44
2.2 Исследование кинетики сорбции	45
2.3 Методика получения цветометрических данных	46
2.4 Методика определения органических оснований методом спектроскопии диффузного отражения	47
2.5 Методика проведения эксперимента для оценки мешающего влияния при определении ДМ и ППВ	49
2.6 Определение органических оснований в лекарственных препаратах	50

2.7	Определение органических оснований в природной и сточной воде	50
3	Результаты и их обсуждение	52
3.1	Особенности сорбции ионных ассоциатов органических оснований с азокрасителями на пенополиуретане	52
3.1.1	Спектральные характеристики красителей, их ионных ассоциатов с ДМ, ППВ в водном растворе	52
3.1.2	Сорбция ионных ассоциатов красителей с ДМ и ППВ из растворов на ППУ	61
3.1.3	Определение состава ионных ассоциатов	65
3.2	Исследование кинетики сорбции	70
3.2.1	Влияние времени перемешивания и температуры	70
3.2.2	Влияние скорости перемешивания	71
3.3	Влияние ионной силы	74
3.4	Изотермы сорбции	76
3.5	Микроскопические исследования	78
4	Сорбционно-спектроскопическое, цветометрическое и тест-определение ДМ и ППВ	81
4.1	Сорбционно-спектрофотометрическое определение димедрола	81
4.2	Зависимость функции Гуревича-Кубелки-Мунка от концентрации органических оснований	83
4.3	Тест определение ДМ и ППВ	86
4.4	Цетометрическое определение ДМ и ППВ	89
5	Определение димедрола и папаверина в реальных объектах	98
5.1	Определение ДМ и ППВ в некоторых лекарственных препаратах	98
5.1.1	Изучение мешающего влияния	99

5.1.2	Определение димедрола методом спектроскопии диффузного отражения ..	100
5.1.3	Определение димедрола методом твердофазной спектрофотометрии	101
5.1.4	Сорбционно-спектроскопическое определение папаверина с использованием ионных ассоциатов	102
5.2	Определение органических оснований в природных и сточных водах	105
5.3	Концентрирование органических оснований из больших объемов	106
	Выводы	108
	Список использованных источников	110
	Приложение А	134

СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

ДМ - димедрол;
ППВ - папаверин;
ДБ - дибазол;
СФН - сульфоназо;
Кк- конго красный;
П4R - понсо 4R;
ЛС - лакированный синий;
ЭЧТ - эриохромом черным Т;
МО - метиловым оранжевым (МО);
БКФ - бромкрезолом фиолетовым;
БПК - бромпирогаллоловый красный;
БФС - бромфеноловый синий;
ЗП – зеленый прочный;
НФД -тетрафторборат 4-нитрофенилдиазония;
ЦТМА - бромид цетилтриметиламмония;
ИА - ионный ассоциат;
ГФ - Государственная Фармакопея;
СДО – спектроскопия диффузного отражения;
ТФС - твердофазная спектрофотометрия;
ППУ-пенополиуретан;
ПВХ - поливинилхлорид;
ТСХ – тонкослойная хроматография;
ГХ - газовая хроматография;
ГЖХ - газо-жидкостная хроматографи;
ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;
ГХ-МС – газовая хроматография с масс-спектрометрическим определением;
УФ-ультрафиолетовый;
ИСЭ - ионоселективные электроды;
НТД -научно-техническая документация;
F – функция Гуревича-Кубелки – Мунка;
R, % – степень извлечения;

D – коэффициент распределения;

***c*min** – предел обнаружения.

ПДК – предельно допустимая концентрация;

ПАВ – поверхностно-активные вещества;

ГОСТ – государственный стандарт;

В/в -внутривенное;

В/м - внутримышечное;

Чда - чистый для анализа;

ДИК - дифференциально-интерференционный контраст.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Рост производства и потребления лекарственных препаратов требует достоверного контроля качества, включая содержание действующих веществ в препаратах, различных биологических жидкостях, сточных водах фармацевтических предприятий и других объектах. Особого контроля требует содержание действующего вещества в наркотических и одурманивающих препаратах, к числу которых относятся димедрол (ДМ) и папаверин (ППВ). В терапевтических дозах и при правильном применении данные препараты не вызывают патологической зависимости, однако опасность представляет их комбинация с алкогольной продукцией (в случае димедрола) и большие дозировки приема. В этих случаях препараты могут вызывать сильнейшие галлюцинации и эйфорию, а злоупотребление ими развивает толерантность, которая впоследствии вызывает физическую и психическую патологическую зависимость (наркоманию) у потребителей.

Отвечающие за качество и подлинность лекарственных средств контрольно-аналитические лаборатории для количественного определения ДМ и ППВ применяют методики, предусмотренные изданиями Государственной Фармакопеи (ГФ). Определение ДМ в растворах проводят методом экстракционного кислотно-основного титрования. Существенным недостатком методики является использование токсичных соединений и невысокая чувствительность. Также отметим, что предложенная в ГФ методика определения ППВ применима только для чистой лекарственной субстанции - порошка, не допущенная для анализа других лекарственных форм (мазей, растворов для инъекций и т.д.).

Анализ литературных источников показывает, что определение ДМ и ППВ в лекарственных препаратах проводят титриметрическими, хроматографическими, электрохимическими, фотометрическими и экстракционно-фотометрическими методами. Наибольшую чувствительность из них при определении изучаемых аналитов имеют хроматографические методы (ГХ-МС, ВЭЖХ). В этой связи актуальной представляется разработка экспрессных и доступных методик определения ДМ и ППВ гибридными методами анализа, например, сорбционно-спектроскопическими, в которых аналит определяется в фазе сорбента.

Степень разработанности темы исследования. По ГФ определение ДМ в 0,02, 0,25, 0,50 и 2,00 % растворах проводят методом экстракционного кислотно-основного титрования с хлороформом в качестве экстрагента и гидроксида натрия в качестве титранта. Можно также определять ДМ при больших концентрациях методом, основанном на титровании хлоридов связанного гидрохлорида с использованием индикатора красителя трифенилметанового ряда и нитрата серебра в качестве титранта. Количественно ППВ по ГФ определяют растворением твердой субстанции в муравьиной кислоте и уксусном ангидриде с дальнейшим потенциометрическим титрованием раствором хлорной кислоты.

Известен достаточно несложный и экспрессный экстракционно-спектрофотометрический способ определения ДМ в форме ионного ассоциата с азокрасителями на уровне 0,5 мг/мл. В качестве метода концентрирования, в котором не используются токсичные органические растворители, можно рассматривать сорбцию аналита, например, используя для концентрирования различных органических и неорганических соединений пенополиуретан (ППУ). За счет равномерного распределения аналитов по всему объему сорбента возможно дальнейшее их визуальное (тест-методы) или инструментальное (спектроскопия диффузного отражения, цветометрия) определение.

Цель диссертационной работы состояла в изучении условий концентрирования из водных растворов димедрола и папаверина в форме ионных ассоциатов с анионными азокрасителями сульфоназо (СФН), конго красным (Кк), понсо 4R (П4R) на пенополиуретане и разработке вариантов их сорбционно-спектроскопических методик определения в лекарственных препаратах.

Для достижения поставленной цели решали следующие **задачи**:

1. Исследование спектральных характеристик красителей в форме их ионных ассоциатов с ДМ и ППВ в водном растворе и на поверхности ППУ.
2. Изучение условий сорбции и состава образующихся ионных ассоциатов с ДМ и ППВ на поверхности ППУ;
3. Оценка возможности разработки сорбционно-спектроскопических методик определения аналитов в лекарственных препаратах;
4. Разработка различных вариантов сорбционно-спектроскопических методик определения ДМ и ППВ в лекарственных формах.

Научная новизна.

Изучены и предложены возможные механизмы сорбции органических оснований ДМ и ППВ на ППУ в форме ионных ассоциатов с анионными азокрасителями (СФН, Кк и П4R), из водных растворов в зависимости от pH, ионной силы раствора, времени сорбционного равновесия и соотношения компонентов.

Установлен характер влияния природы красителей на устойчивость и спектральные характеристики ионных ассоциатов с ДМ и ППВ в фазе сорбента: Кк образует более прочные соединения по сравнению с СФН, значения $\Delta F/a$, г/мкмоль в фазе сорбента ассоциатов ДМ и ППВ с Кк больше в $n \cdot 10$ раз по сравнению с СФН.

Реализовано сорбционное извлечение ДМ и ППВ в виде окрашенных ионных ассоциатов из водных растворов и последующее их определение на поверхности ППУ методами спектроскопии диффузного отражения (СДО), цветометрии, а также визуальной оценки (тест-методы).

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанные методики определения ДМ и ППВ в лекарственных препаратах являются экспрессными, экологичными, представляют пример баланса между эффективностью аналитического метода и нормой ресурсоэффективности, а также не требуют применения сложного оборудования.

Установленные зависимости условий извлечения ДМ и ППВ из водных растворов в виде ионных ассоциатов с анионными азокрасителями СФН и Кк на ППУ могут быть применены для определения близких к ним по свойствам аналитов.

Разработаны методики сорбционно-спектроскопического, цветометрического и тест-методов определения ДМ и ППВ в ряде лекарственных препаратов. Получены тест-шкалы для визуального определения ДМ и ППВ. Разработанные методики экспрессны и приближены к требованиям «зеленой» химии, а также могут использоваться в практике деятельности аптек.

Методология и методы исследования

При разработке методологии исследования исходили из факта существования органических оснований в водных растворах в форме катионов в кислых и нейтральных средах. Поэтому для образования окрашенных ионных ассоциатов использовали анионные азокрасители СФН и Кк, а для извлечения ионных ассоциатов - ППУ. С учетом различных форм существования красителей в виде многозарядных

анионных частиц и ионных ассоциатов в форме незаряженных гидрофобных частиц рассмотрена возможность селективного сорбционного извлечения аналитов. Образующиеся окрашенные формы ионных ассоциатов с анионными азокрасителями СФН и Кк сорбировали на ППУ, что позволило определять сорбаты в фазе сорбента спектроскопическими методами анализа.

Контроль за сорбционным извлечением ионных асоциатов проводили спектрофотометрически, измеряя оптической плотности водной фазы в равновесных условиях. Составы ионных ассоциатов устанавливали методами насыщения и изомолярных серий. Определение функции F проводили методом спектроскопии диффузного отражения.

В случае определения окрашенных аналитов применили цифровую цветометрию с использованием стандартного оборудования для регистрации цвета - сканеры, цифровые камеры и смартфоны. Высокое разрешение цифровых фото- и видеоустройств позволили проводить прямой цветометрический анализ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты систематического изучения сорбции анионных азокрасителей СФН, Кк, П4R и их ионных ассоциатов с ДМ и ППВ на ППУ в зависимости от рН раствора, времени достижения сорбционного равновесия, концентрации реагирующих компонентов, ионной силы.

2. Данные о спектральных характеристиках ионных ассоциатов в водных растворах и на поверхности сорбента, полученные методами спектрофотометрии, СДО и цветометрии.

3. Обоснование возможности использования СФН и Кк для сорбционного концентрирования и определения ДМ и ППВ в виде ионных ассоциатов на поверхности ППУ.

4. Методики сорбционно-спектроскопического определения ДМ и ППВ в лекарственных препаратах (таблетки «Димедрол», «Папаверин», «Папазол», растворы для в/в и в/м введения «Димедрол» и «Папаверин»).

Личный вклад автора

Автором лично проведен сбор и анализ литературных данных по теме исследования. Проведено исследование спектральных характеристик красителей и их ионных ассоциатов в водных растворах и на поверхности ППУ. Получены,

обработаны и проанализированы экспериментальные данные по условиям сорбции ионных ассоциатов на ППУ, составу и особенностям образования ионных ассоциатов. Разработаны сорбционно-спектроскопические, цветометрические и тест-методики определения ДМ и ППВ в лекарственных формах. Совместно с научным руководителем сформулированы основные положения и выводы по диссертации.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена использованием физико-химических методов анализа с применением современного научного оборудования, а также их соответствие с известными литературными данными по близким тематикам. Правильность полученных результатов по определению димедрола и папаверина в лекарственных препаратах подтверждали сравнением с данными производителя.

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 4 статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК РФ, 8 тезисов докладов и получен патент РФ на изобретение. Основные результаты работы доложены на Международной научно-практической конференции «Тенденции развития биологии, химии, физики» (Новосибирск, 2012), VI Международной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов: исследования, инновации и технологии» (Астрахань, 2012), VI Всероссийской конференции по химии молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев - 2012» (Санкт-петербург, 2012), XX Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2013), II Съезде Аналитиков России (Москва, 2013), VIII Всероссийской конференции «Менделеев-2014» (Санкт-петербург, 2014), III Съезде Аналитиков России (Москва, 2017), IV Всероссийской конференции по аналитической спектроскопии с международным участием (Краснодар, 2023), VII Всероссийском симпозиуме «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» (Краснодар, 2025).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, выводов, списка цитируемой литературы (225 библиографических ссылок) и приложения. Работа изложена на 141 странице машинописного текста и включает 39 рисунок, 25 таблиц.

1 Обзор литературы

1.1 Методы определения органических оснований

1.1.1 Общая характеристика изученных органических оснований

Димедрол и папаверин относятся к наркотическим и одурманивающим препаратам [1, 2]. Димедрол, как один из основных представителей группы противогистаминных препаратов, нашел широкое применение в медицинской практике и он до сих пор не потерял свое значение, несмотря на появление ряда новых противогистаминных препаратов. Оказывая седативное действие, тормозит проведение нервного возбуждения в вегетативных ганглиях, обладает центральным холинолитическим действием и применим в основном при лечении крапивницы, сенной лихорадки, сывороточной болезни, зудящих дерматозов, аллергических конъюнктивитов и т.д. Выпускается в форме таблеток, 1% раствора для инъекций в ампулах, входит в состав некоторых лекарственных препаратов таких как: валемидин, окуметил, анальдим, тройчатка, антигриппин АНВИ и т.д. [3, 4-6].

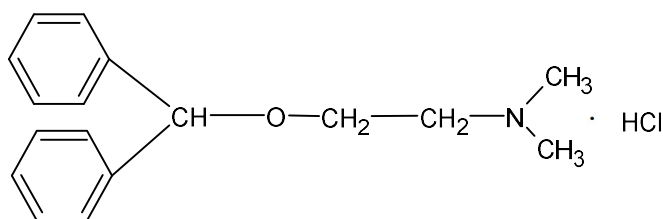
Папаверин - спазмолитический препарат, относящийся к миотропным спазмолитикам является опиумным алкалоидом и действует на процессы в сократившейся мышце: не дает мышечным волокнам сжиматься и сокращаться. Хотя папаверин содержится в опиумном маке, он отличается по своей структуре и фармакологическому действию от анальгетиков - алкалоидов опия. Из производных бензилизохинолина папаверина гидрохлорид является единственной официально принятой солью, его применяют в основном при стенокардии, повышенном тоне матки у беременных, обострении холецистита, легочно-артериальной эмболии. Выпускается в форме таблеток, раствора для инъекций в ампулах, суппозиториях, а так же он входит в состав некоторых лекарственных препаратов таких как: папазол, андипал и т.д. [3, 7-9].

Стоит отметить, что препараты в терапевтических дозировках и чистом виде не оказывают анальгетического или снотворного действия и не являются наркотическими средствами. В случае димедрола опасность представляют комбинации с алкогольной продукцией или же слишком большие дозировки. В таких случаях он способен вызывать сильнейшие галлюцинации. Папаверин же является

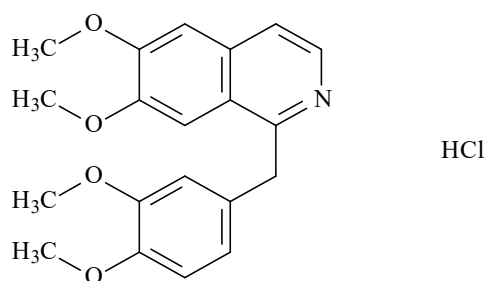
алкалоидом опия и влияет на центральную нервную систему вызывая эйфорию и развивая толерантность. Злоупотребление такими способами вызывает патологическую физическую и психическую зависимости (наркоманию) у их потребителей. Такая особенность этих лекарственных средств объясняет ограниченность их медицинского применения и мотивы немедицинского использования.

Димедрол и папаверин в чистом виде плохо растворимы в воде, поэтому в практике их используются в виде гидрохлоридов, что повышает растворимость в воде и физиологическом растворе. Помимо этого солевая форма более стабильна при хранении и менее подвержена окислению или разложению.

Строение используемых в работе лекарственных веществ:

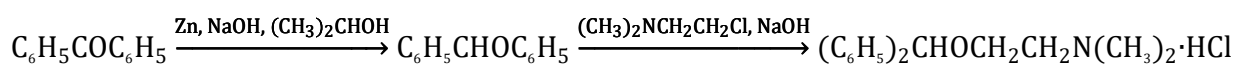


Димедрол гидрохлорид



Папаверина гидрохлорид

Впервые димедрол был синтезирован в 1944 году Ривешлом. Его получают взаимодействием бензгидрола и гидрохлорида β-диметиламиноэтилхлорида, гидрированием полученного бензофенона в присутствии спиртового раствора щелочи и цинковой пыли и последующей эфиризацией бензгидрола [10]:



Папаверин же впервые был получен из млечного сока незрелых плодов опийного мака. Так как его содержание в растении довольно низкое 1%, для его производства применяют более экономичный способ. Синтетическим путем его получают из диметоксибензола, который сначала хлорметилируют, а затем превращают в арилцетонитрил, который гидролизуют и нагревают с арилуксусной кислотой. Далее циклизацией амида под действием хлороксида фосфора получают дигидропапаверин, который затем дегидрируют [11].

Присутствие в структуре исследуемых лекарственных веществ нуклеофила (атома азота) позволяет классифицировать данные вещества в ряд органических оснований.

Так димедрол и папаверин можно отнести к третичным и гетероциклическим основаниям соответственно из чего можно сделать вывод, что димедрол проявляет более сильные основные свойства и это согласуется с их значениями pK_a . (рисунок 1.1). На сайте PubChem, на котором представлена крупнейшая коллекция общедоступной химической информации, указаны значения гидрофобности $\log P$ димедрола 3.27 [12] и pK_a 8.98 [13], 9.1 [14]; папаверина $\log P$ 4.19 (рассчитано в приложении ALOGPS) и 3.08 (рассчитано в приложении Chemaxon) и pK_a 6.13 [15], 6.4 [16].

На рисунке 1.1. приведены диаграммы распределения форм ДМ и ППВ в зависимости от pH раствора и значения pK_a , рассчитанные с помощью программы ACD Labs.

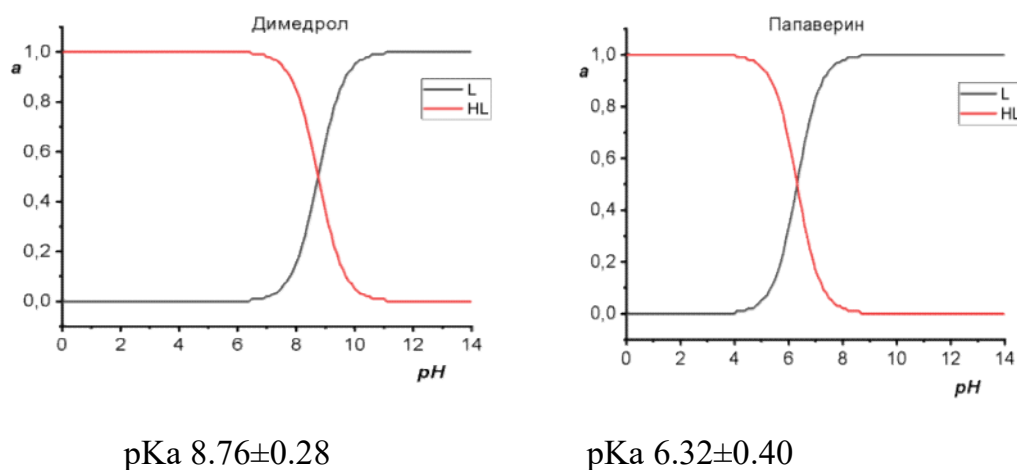


Рисунок 1.1 – Диаграммы распределения форм ДМ и ППВ (рассчитаны с помощью программы ACD Labs)

При анализе лекарственных средств, содержащих ДМ и ППВ используют аналитические методы, выбор которых определяется с одной стороны видом анализируемого образца, а с другой возможностями лаборатории.

Контрольно-аналитические лаборатории для количественного определения ДМ и ППВ руководствуются методиками описанными в Государственной Фармакопее XV-го издания (ГФ XV).

Учитывая, что методики, предложенные в ГФ XV имеют существенные недостатки: ограничены избирательностью (определение связанного гидрохлорида, а не самого вещества); применение токсичных экстрагентов; определение только для

твёрдой субстанции; и использование прекурсоров - необходимы новые доступные методики определения ДМ и ППВ. В научно-периодической литературе описан ряд химических и физико-химических методов определения ДМ и ППВ, которые мы попытались систематизировать и обобщить.

1.1.2 Методы определения димедрола

1.1.2.1 Титриметрические методы

По ГФ XV определение ДМ гидрохлорида в 0,02, 0,25, 0,50 и 2,00 % растворах проводят методом экстракционного кислотно-основного титрования с использованием хлороформа в качестве экстрагента и гидроксида натрия в качестве титранта. При больших концентрациях в растворе (2%) и в виде порошка для определения ДМ предложен еще и второй метод, основанный на титровании хлоридов связанного гидрохлорида с использованием в качестве индикатора красителя трифенилметанового ряда и нитрата серебра в качестве титранта [3]. Титриметрический анализ является объемным и одним из наиболее точных химических методов анализа. Для определения ДМ используют методы алкалометрического кислотно-основного и аргентометрического [5] титрования. Также предложено комплексометрическое титрование, основанное на реакции осаждения ДМ раствором тетраиодовисмутата калия и отфильтровывании остатка тетраиодовисмутата калия комплексоном III в присутствии индикатора ксиленолового оранжевого [17]. Известен метод осаждения и комплексообразования, в котором избыток иодмоноклорида добавляют к ДМ, далее смесь фильтруют, смешивают с раствором иодида калия и титруют выделившийся йод раствором тиосульфата натрия [5]. Помимо визуального детектирования конечной точки титрования предложены методы, в которых конечная точка определяется амперометрически, основанный на образовании малорастворимого ассоциата между катионной формой димедрола и гетерополианионом 12-молибденфосфорной гетерокислоты $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40} \cdot 26\text{H}_2\text{O}$ [18] и вольтамперометрически, при титровании аналита раствором йода при pH 6 [19].

Димедрол – препарат основного характера, в водных растворах образует положительно заряженные ионы, которые активно взаимодействуют с отрицательно заряженными ионами различных кислотных реагентов при оптимальных значениях рН среды с образованием ионных ассоциатов. На основании этого предложены методики использования лаурилсульфата натрия [20] и красителей [1] для определения димедрола.

Основными недостатками приведенных методик, ограничивающими их практическое применение: необходимость отделения димедрола от сопутствующих компонентов [5]; достаточно сложная методика [17]; использование токсичных органических реагентов и прекурсоров [1], а также субъективные погрешности, связанные с визуальной индикацией точки конца титрования.

1.1.2.2 Электрохимические методы

Применение потенциометрии с ионоселективными электродами менее распространено по сравнению со спектроскопией и хроматографией, но в определенных задачах имеет ключевые преимущества применения. Главное преимущество - ИСЭ в том, что напрямую измеряется активность конкретного иона в растворе с часто минимальной пробоподготовкой. Предложены методики определения димедрола с помощью твердотельного ионоселективного электрода. Серийное изготовление и использование ИСЭ сдерживает сложная электрохимическая методика нанесения слоя трансдьюсера, который является альтернативой внутреннего электрода сравнения и необходим для стабилизации потенциала ИСЭ [21]. Трафаретная печать чувствительных экранных и углеродных пастовых электродов [22] использованы для титриметрического определения ДМ в стандартных растворах и биологических жидкостях, точка эквивалентности контролируется потенциометрически. Электроды предлагаются в качестве одноразовых устройств в связи с малым временем жизни. Длительность получения электродов, особые условия хранения и применение непосредственно в потенциометрических измерениях ограничивают их использование.

1.1.2.3 Спектроскопические методы

Спектрофотометрический метод широко применяется для определения ДМ благодаря простоте и доступности аппаратуры и реагентов. Высокая скорость анализа позволяет анализировать большое количество образцов, что критически важно для входного контроля и серийного контроля готовых лекарственных препаратов. Прямое фотометрическое определение ДМ по собственному поглощению в УФ-области характеризуется недостаточной селективностью, обусловленной широкими и перекрывающимися полосами поглощения многих органических соединений. Повысить избирательность позволяет перенос измерений в видимую область спектра, это достигается проведением цветной реакции, в ходе которой реагенты с определёнными функциональными группами образуют интенсивно окрашенные комплексы с ДМ. В качестве таких реагентов часто используют красители.

Показана перспективность использования ОП-7 в качестве солубилизатора малорастворимого ассоциата $[\text{Mo-БПК2}]^{2-} \cdot 2\text{ДМ}^+$ и возможность его применения для спектрофотометрического определения димедрола и Мо (VI) (рисунок 1.2.)

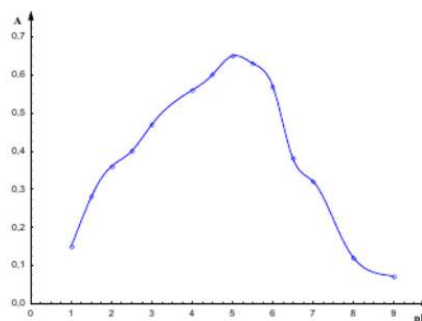


Рисунок 1.2 – Зависимость оптической плотности комплекса Мо-БПК-ОП-7-ДМ от pH $C_{\text{Мо}} = 2,7 \times 10^{-5} \text{M}$, $C_{\text{БПК}} = 4,0 \times 10^{-4} \text{M}$, $\omega_{\text{ОП-7}} = 0,1\%$ (2 мл), $\omega_{\text{ДМ}} = 0,1\%$ (2 мл)

Авторами обсуждены возможные взаимодействия при получении водорастворимой формы комплекса $[\text{Mo-БПК2}]^{2-} \cdot [2\text{ДМ} \cdot \text{ОП-7}]^{2+}$ в мицеллярной среде ОП-7 [23].

Экстракционно-фотометрические методы. В большинстве гибридных методов сочетающих спектрофотометрического определения используют интенсивно окрашенные хромогенные органические реагенты. В молекулах большинства

красителей, представленных в работах [24-29] имеется сульфогруппа, придающая им растворимость, устойчивость в водных растворах и позволяющая использовать их в качестве анионов при экстракционно-фотометрическом определении органических оснований в виде ионных ассоциатов. Предложены методики использования красителей различного строения для экстракционно-фотометрического определения ДМ в лекарственных формах: *азокрасителей* на основе теофиллидина [24], сульфоназо [26], эриохрома черного Т [27], метилового оранжевого [27, 29], тропеолина 001 [5]; *ксантенового красителя* сульфородамина В [25, 28] и *трифенилметановых красителей* лакированного синего, бромкрезолового фиолетового [27].

Разработан простой, чувствительный и точный спектроскопический метод [27] для анализа дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) в сырье и в биологических образцах. Метод основан на экстракции дифенгидрамина в дихлорметане в качестве ионного ассоциата с лакированным синим (ЛС), эриохромом черным Т (ЭЧТ), метиловым оранжевым (МО) и бромкрезолом фиолетовым (БКФ) в кислой среде. Окрашенные виды проявляют максимум при 632, 514, 428 и 414 нм для ЛС, ЭЧТ, МО, БКФ со значениями молярного коэффициента поглощения $1,32 \cdot 10^5$; $2,36 \cdot 10^4$; $3,68 \cdot 10^4$; $3,07 \cdot 10^4$ моль⁻¹ см⁻¹ соответственно рисунок 1.3.

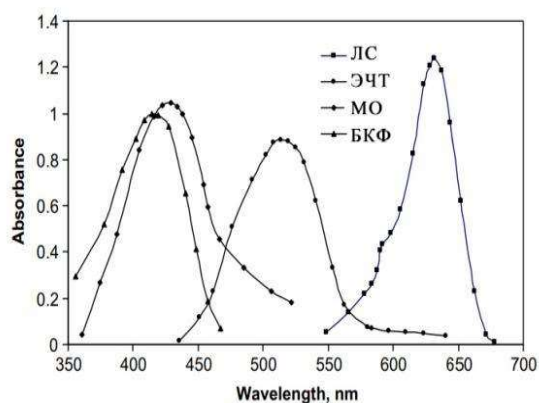


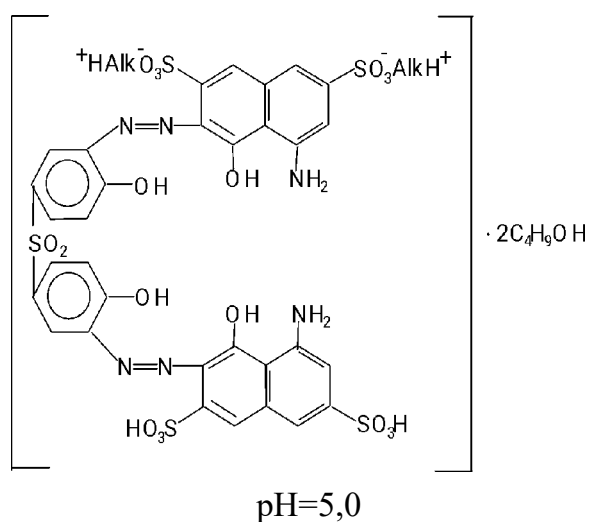
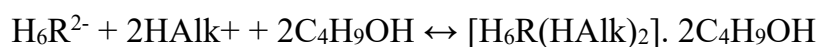
Рисунок 1.3 – Молекулярные спектры поглощения 3 мг/мл ДМ-ЛС, 9 мг/мл ДМ-ЭЧТ, МО, БКФ в качестве образца сравнения взят дихлорметан

Условия реакции были оптимизированы для получения максимальной интенсивности цвета. Подчинение закону Бера с хорошим коэффициентом корреляции (0,9982 – 0,9993) в диапазоне концентраций 0,5-3; 2,0-16; 2,0-10 и 1,0-10

мкг/мл для ЛС, ЭЧТ, МО, БКФ методов соответственно. Было найдено соотношение компонентов ионных ассоциатов, которое установлено методом Джобса и составляет 1:1 во всех случаях. Предложенный метод был успешно применен для определения ДМ в таблетках и человеческой моче с хорошей достоверностью и точностью. Статистическое сравнение результатов с полученными официальным методом показывает хорошую согласованность и не имеет существенных различий в достоверности и точности.

Известны методики определения димедрола с использованием трифенилметанового красителя бромтимолового синего в капсулах Антигриппин-АНВИ [30] и в мазях [31].

Исследовано взаимодействие ДМ с СФН в кислой среде экстракционно-фотометрическим методом. Найдены оптимальные условия образования и экстракции ИА (время перемешивания 2 мин, pH 5). Определено, что в экстракте в области pH 2-5 СФН взаимодействует с ДМ в соотношении 1:2, а каждая молекула ИА координирует в этой области pH две молекулы бутанола. Образование и экстракцию ИА можно представить следующим уравнением:



На основании полученных данных разработана методика экстракционно-фотометрического определения ДМ, диапазон линейности 0,5-6 мг/мл. Методика применена к анализу готовых лекарственных форм и отличается достаточной чувствительностью, экспрессностью и избирательностью [26].

Существенным недостатком всех экстракционно-фотометрических методов является применение токсичных органических растворителей таких как: хлороформ [24, 25, 30], бутанол [26] и дихлорметан [27], что говорит о необходимости создания экспрессных методик определения ДМ, в которых данный недостаток был бы устранен.

1.1.2.4 Хроматографические методы

Интерес к различным видам хроматографии (тонкослойной, газовой, ГХ с масс-спектрометрическим детектированием, высокоэффективной жидкостной хроматографии) значительно увеличился как и число методик с их привлечением. Прямое спектрофотометрическое определение ДМ в УФ-области ограничено в связи с возможным наложением спектров и перспективно применение УФ-детектор в системе жидкостной хроматографии как высокоэффективного, чувствительного и универсального. Эти методы позволяют обнаруживать малые концентрации рассматриваемых веществ в биологических материалах, что невозможно фиксировать методами, предложенными в ГФ. Не все методы хроматографии одинаково эффективны и точны при определении различных веществ. Так, например, использование метода ГЖХ для разделения и определения ограничено, в силу того, что они легко разлагаются при нагревании, что препятствует получению воспроизводимых результатов. Определение в биологических жидкостях методом высокоэффективной жидкостной хроматографии требует предварительного осаждения белков и их отделение центрифугированием, что значительно увеличивает время анализа.

Метод позволяет одновременно проводить качественный и количественный анализ микрокомпонентных смесей, особенно популярным при определении лекарственных препаратов является метод ВЭЖХ, характеризующийся высокой чувствительностью, отсутствием ограничений по термоустойчивости летучести и возможностью работать с жидкими растворами.

Разработана методика определения ДМ в таблетках методом ВЭЖХ с УФ-детектором [32]. Для разделения авторы использовали хроматографическую колонку с сорбентом (125*4,0 мм), подвижная фаза: 0,01 М дигидрофосфат калия и

ацетонитрил в соотношении 63/67 (об/об). Градуировочный график линейен в диапазоне 25-750 мкг/мл, Пики на хроматограммах испытуемого раствора и стандартного образца соответствовали друг другу рисунку 1.4.

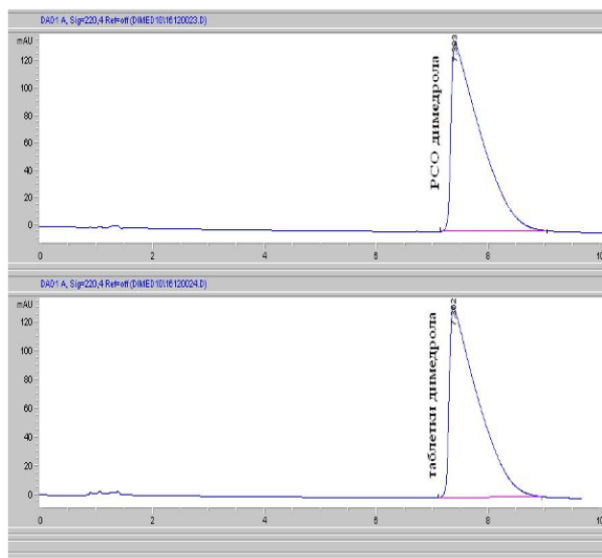


Рисунок 1.4 – Хроматограммы стандартного образца дифенгидрамина (димедрола) гидрохлорида (вверху) и раствора таблеток димедрола (внизу)

В работе [33] представлена методика определения ДМ и мирамистина в глазных каплях методом ВЭЖХ с применением УФ-детектора. Для разделения авторы использовали хроматографическую колонку с сорбентом Spherisorb CN, 5 мкм (250×4,0 мм), подвижная фаза: фосфатный буферный раствор pH 2,5 и метанол в соотношении 10/90 (об/об). Предложенная методика позволяет качественно и количественно определить содержание димедрола от 0,9 до 1,1 мг в 1 мл глазных капель. На рисунке 1.5 приведена хроматограмма анализируемого раствора мирамистина и ДМ.

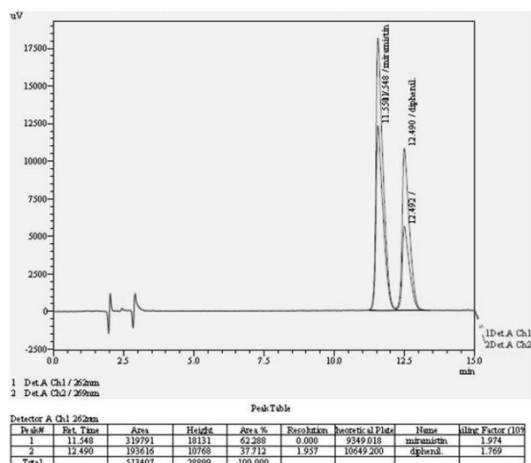


Рисунок 1.5 – Хроматограмма испытуемого раствора мирамистина и димедрола

Определению метаболитов ДМ в биожидкостях млекопитающих и человека посвящено много работ как методиками ВЭЖХ [34-42], так и ГХ-МС [41, 43-45].

Основными и существенными недостатками хроматографических методов можно считать наличие достаточно подготовленного персонала, сложного оборудования и расходных материалов, использование токсичных органических растворителей, относительная длительность анализа и иногда субъективная интерпретация результатов.

1.1.3 Методы определения папаверина

1.1.3.1 Титриметрические методы

Титриметрические методы широко применяются благодаря сочетанию высокой точности, простоты и воспроизводимости поэтому чаще всего являются стандартными для количественного определения множества лекарственных веществ. Количественно папаверин по ГФ XV определяют методом неводного титрования. Твердую субстанцию растворяют в муравьиной кислоте и уксусном ангидриде и титруют раствором хлорной кислоты. Конечная точка титрования определяется потенциометрически [3]. Для определения ППВ предложен метод кулонометрического титрования с биамперометрической индикацией конечной точки

[46], титрант генерируется непосредственно в электрохимической ячейке в ходе электрохимической реакции и затем вступает в реакцию с исследуемым веществом.

Применение кулонометрического титриметрических методов анализа является трудоемким, требует специального оборудования, имеет различные пути протекания реакций и отсутствие строгой схемы взаимодействия, для чего требуются дополнительные исследования.

1.1.3.2 Электрохимические методы

Высокая избирательность ионселективных электродов - главное преимущество и поэтому их часто используют при анализе лекарственных препаратов. Созданы ППВ-селективные электроды [47-49]. Мембраны сенсоров содержат ионные ассоциаты производные изохинолина с вольфраматом кремния [48], тетрафенилборатом или тетратиоцианатом [49] дисперированными в поливинилхлоридной матрице. Авторами [50] предложены мембранные электроды на основе ионных ассоциатов папаверина с фосфорно-вольфрамовой/фосфорно-молибденовой кислотой для потенциометрического определения ППВ в фармацевтической форме. Потенциал ионселективного электрода измеряли с использованием насыщенного каломельного электрода в качестве внешнего эталонного электрода при разомкнутой цепи.

Авторами [51] изготовлен твердотельный электрод с ионо-электронным трансдьюсером на ППВ на основе поли(а-нафтиламин). Ионселективная мембрана представляла собой ионный ассоциат папаверина и фосфорновольфрамового противоиона, выступающего в качестве электродноактивного вещества, диспергированного в ПВХ-матрицу.

Авторы [52] для анализа лекарственных средств предлагают потенциометрический анализ ДМ и ППВ по связанному хлорид-иону, индикаторным электродом служил серебряный электрод.

Разработан ионселективный электрод с жидкой мембраной, селективной к папаверину. Активным компонентом мембраны является папаверин-тетрафенилборат, соединение, растворимое в хлорбензоле. Определение папаверина гидрохлорида в фармацевтических ампулах проводили потенциометрическим титрованием тетрафенилборатом натрия [53].

Предложен чувствительный электрохимический метод определения папаверина с использованием Mg-Al слоистого двойного гидроксида графена оксида и многослойных углеродных нанотрубок, иммобилизованных на электроде из углеродной пасты [54].

Описан метод вольтамперометрического определения ППВ в лекарственных смесях, основанный на обратимом восстановлении папаверальдина, образующегося в результате окисления ППВ в растворе диметилформамида в присутствии тетраэтиламмония [55]. Установлено, что по этой методике ППВ можно определять без отделения от вспомогательных веществ лекарственных препаратов.

Предложен метод вольтамперометрического определения ППВ, который окисляется на графитовом электроде на фоне серной кислоты [56].

Представлен возобновляемый ртутно-пленочный электрод, применяемый для определения следов папаверина методом дифференциальной импульсной адсорбционной инверсионной вольтамперометрии. Предложенный способ применен и апробирован при изучении извлечения папаверина из препаратов, мочи и синтетических растворов [57].

1.1.3.3 Спектроскопические методы

Предложена методика спектрофотометрического определения содержания папаверина гидрохлорида в некоторых лекарственных формах. Предлагаемая методика основана на использовании доступного реагента эозина и его дихлоформы-флюксина. Реагенты образуют с папаверином интенсивно окрашенное в красно-фиолетовый цвет комплексное соединение, которое используют для спектрофотометрического количественного определения папаверина в лекарственных препаратах [58].

Описаны спектрофотометрические методы определения ППВ в таблетках Паглюверин (бромизовал, фенobarбитал, кофеин, папаверина гидрохлорид, кальция глюконат) [59] и Папазол [60], основанный на различии в поглощении ингредиентов таблеток в УФ-области спектра. Объектом исследования в работе [60] являлись таблетки Папазол, в состав которых входит папаверина гидрохлорид и

дибазола гидрохлорид. Максимум светопоглощения папаверина находится при 249,5 нм, а дибазола - при 268,5 нм (рисунок 1.6).

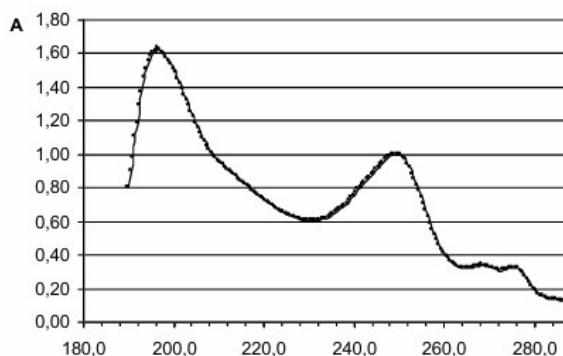


Рисунок 1.6 – Спектр поглощения раствора папазола

Разработана методика определения ППВ в суппозиториях методом УФ-спектроскопии после его извлечения 0,1 М раствором соляной кислоты [61]. Для контроля полноты извлечения использовали методом хроматографии в тонком слое силикагеля КСК.

Разработан метод количественного анализа лекарственного препарата в смеси ППВ с ДБ на модели раствора ППВ с использованием УФ-спектров поглощения. Для устранения перекрывание полос поглощения в УФ- спектрах ППВ в присутствии ДБ использовали метод производной спектроскопии, предполагающий вычисление производных спектров поглощения. Для этих целей была составлена компьютерная программа различных степеней, позволяющая найти производные высокого порядка на основе полиномов Чебышева. Определение концентрации вещества осуществлялось по графикам зависимости производной спектра от концентрации [62].

Для определения папаверина предложен спектрофотометрический метод [63], основанный на образовании окрашенного ассоциата с ураном (VI) и оксигидрохинонфталейном в присутствии метилцеллюлозы при pH 4,9 - 5,7.

Экстракционно-фотометрические методы. Органические основания и их соли можно определить экстракционно-фотометрическим методом, используя их способность образовывать ионные ассоциаты с кислотными красителями. Для этих целей широко используют трифенилметановые и азо-красители, в том числе и для определения ППВ. Разработаны методики экстракционно-фотометрического определения папаверина с применением различных *азокрасителей*: оранжевого Ж [5], хромотропа 2В и хромотропа 2R [64], сульфоназо [26], метилового оранжевого [65-

67], тропеолина 000-II [68] и тропеолина ОО, тропеолина ООО-I, хромогена черного ЕТ-ОО [64] и красителей *трифенилметанового ряда*: бромфенолового синего [67, 69], м-крезолового пурпурного, бромтимолового синего [70].

В работе [69] исследованы ионные ассоциаты папаверина с рядом кислотных красителей трифенилметанового ряда. Установлено, что такие реагенты, как бромкрезоловый красный, бромкрезоловый зеленый, фиолетовый красный, бромфиолетовый синий, образуют с папаверином ионные ассоциаты, экстрагируемые хлороформом в пределах рН 1-7. Количественное определение папаверина с данными реагентами возможно в пределах концентраций $5 \cdot 10^{-3}$ М.

Описана методика экстракционно-фотометрического определения ППВ в тканях и лекарственных препаратах, в основе которой образование комплекса с переносом заряда с молекулярным йодом и его экстракция хлороформом [71].

Исследовано взаимодействие ППВ с СФН в кислой среде экстракционно-фотометрическим методом. Найдены оптимальные условия образования и экстракции ИА (время перемешивания 2 мин, рН 4). Определено, что в экстракте в области рН 2-5 СФН взаимодействует с ППВ в соотношении 1:2, а каждая молекула ИА координирует в этой области рН две молекулы бутанола. На основании полученных данных разработана методика экстракционно-фотометрического определения ППВ, диапазон определяемых концентраций 0,5-10 мг/мл. Методика применена к анализу готовых лекарственных форм и отличается достаточной чувствительностью, экспрессностью и избирательностью [26].

Недостаток всех экстракционно-фотометрических методов - применение токсичных органических растворителей: бутанола [26], хлороформа [65-71] и метиленхлорида [64], что говорит о необходимости создания методик исключающих применение этих экстрагентов.

Разработан экстракционно-фотометрический метод определения папаверина гидрохлорида и дибазола, новокаина и димедрола при совместном присутствии с применением азореагента тропеолина 000-II [68]. Результаты исследований показали, что перечисленные вещества взаимодействуют с тропеолином с образованием ионных ассоциатов, хорошо растворимых в хлороформе. Определены оптимальные значения рН водной фазы, максимумы спектров поглощения и другие химико-аналитические характеристики изучаемых ассоциатов. На одно определение

затрачивается не более 30 минут, сопутствующие ингредиенты не мешают определению.

Помимо этого используют атомно-абсорбционные и хемоллюминесцентные методы определения ППВ. Предложен пламенно-атомизационный атомно-абсорбционный метод непрерывного осаждения для определения гидрохлоридов папаверина, метод основан на осаждении реинекатов путем введения соли Райнеке в носитель, содержащий алкалоиды, и последующем их удерживании на фильтре из нержавеющей стали. Таким образом можно определить гидрохлорид папаверина [72].

Предложен механизм реакции между сульфитом и кислым перманганатом на основе спектров флуоресценции и хемиллюминесценции [73].

1.1.3.4 Хроматографические методы

Хроматография - ключевой и незаменимый метод, позволяющий разделять, идентифицировать и количественно определять компоненты сложных смесей. Предложена методика совместного определения родственных примесей и количественного определения ППВ методом ВЭЖХ с УФ-детектированием в растворе для инъекций, таблетках и суппозиториях папаверина гидрохлорида [74], в лекарственных смесях состава: теобромин, фенobarбитал, дибазол, ППВ [75]; дипрофилин, фенobarбитал и ППВ [76]; .

Авторами [77] предложена процедура определения папаверина в плазме крови или моче, основанная на экстракции паров ионов диэтилгексилфосфатом и ГЖХ, позволяющая проводить специфическое определение папаверина при таких низких уровнях, как 0,01 мкг/мл. Показана применимость данного метода для изучения биодоступности папаверина после однократного приема пероральных лекарственных форм.

Описан быстрый и чувствительный ВЭЖХ метод для количественного определения папаверина в плазме крови [78].

Предложены методы ВЭЖХ с применением УФ-детектирования для определения ППВ [79, 80, 81] в лекарственных формах. В работе [82] описано совместное определение носкапина, ППВ, ацетикодина и его метаболитов кодеина и кодеин-6-

глюкуронида, а также др. препаратов типа диацетилморфина, моноацетилморфина и его глюкуронидов в моче.

Авторами статьи [75] приведены результаты по определению папаверина гидрохлорида в лекарственной смеси состава: теобромин, фенobarбитал, дибазол, папаверина гидрохлорид методом ВЭЖХ с УФ детектором при длине волны 230 нм. Внутренним стандартом был спиртовой раствор гексиллола. В качестве подвижной фазы использовали смесь (96% этанол и 1% раствор уксусной кислоты 70:30). Растворителем служил этанол.

Несмотря на большие ограничения метода ГХ описано измерение папаверина в образцах крови с использованием стеклянной капиллярной колонки с пламенно-ионизационным детектором(возможно применение насадочной колонки с масс-детектированием). Эти два метода позволяют определить концентрации папаверина в крови в диапазоне 2–500 нг/мл. Благодаря своей высокой специфичности масс-фрагментография значительно превосходит капиллярную хроматографию, которая иногда подвержена влиянию примесей растворителя [83].

Широко используемый метод бумажной хроматографии нашел применение и в анализе алкалоидов. ППВ определяются с применением в качестве растворителя смеси бутанол – уксусная кислота и проявляющего реагента - реактив Драгендорфа [84].

Анализ литературных источников по методам определения ППВ и ДМ дает возможность заключить, что для их определения находят применение различные методы определения как химические (титриметрические), так и физико-химические (хроматографические, электрохимические, фотометрические и экстракционно-фотометрические) методы.

Контрольно-аналитические лаборатории для их количественного определения руководствуются методиками, описанными в ГФ XV, как уже было сказано. Очевидными недостатками для практического применения этих методик является работа с токсичными экстрагентами, низкая чувствительность и недостаточная точность определения, связанная с субъективностью восприятия изменения цвета индикатора. Методика определения папаверина разработана только для чистой лекарственной субстанции – порошка, исключаящими определение в растворе для инъекций и остальных лекарственных формах.

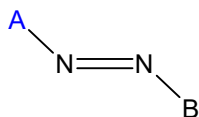
Согласно действующей научно-технической документации (НТД), количественное определение ДМ и ППВ в суппозиториях проводится аргентометрически. Эти методики более доступны, но имеют несколько недостатков: длительность, т.к. требуется предварительная пробоподготовка, а именно - извлечение лекарственных веществ и относительно высокая стоимость титранта - нитрата серебра. Количественное определение ДМ и ППВ спектрофотометрически затруднено, так как электромагнитное поглощение наблюдается на границе с вакуумной ультрафиолетовой областью. Не все методы позволяют определить функциональные группы, отвечающие за фармакологическую активность исследуемого вещества, а определение в УФ-области по собственному поглощению характеризуется недостаточной селективностью, обусловленной широкими и перекрывающимися полосами поглощения многих органических соединений.

Последние годы значительный интерес привлекают различных виды хроматографии (тонкослойной, газовой, ГХ-МС, ВЭЖХ) и ионометрии, это может подтвердить число публикаций с привлечением этих методов. Преимущества и перспективы использования в том, что они позволяют обнаруживать малые концентрации веществ в различных, в том числе и биологических материалах, что дает новые возможности для определения ДМ и ППВ. На ряду с преимуществам есть и существенные недостатки, заключающиеся в том, что не все методы хроматографии одинаково эффективны и достаточно точны при определении различных веществ, они требуют специального оборудования и персонала для работы на нем. В этой связи поиск новых высокочувствительных и избирательных реагентов для определения ДМ и ППВ остается актуальной задачей. К одним из наиболее интересных методов анализа можно отнести классический спектроскопический метод анализа в сочетании с сорбционным концентрированием и дальнейшим детектирование аналитического сигнала твердой фазы визуально (тест-метод) и инструментально (спектроскопическопия, цветометрия). И ДМ, и ППВ имеют максимумы светопоглощения в УФ области и для их спектроскопического определения необходимо проведение фотометрических реакции. Азотсодержащие лекарственных вещества можно определять фотометрически в видимой области спектра используя реакции образования окрашенных ионных ассоциатов или проводя реакции на функциональные группы. Для этого реагенты должны иметь в структуре

хромогенные группы, чтобы продукты их взаимодействия поглощали в видимой области. Решению этой задачи может способствовать применение кислотных красителей. Растворы кислотных красителей отличаются высокими значениями молярных коэффициентов поглощения и позволяют определять микроколичества лекарственных веществ основного характера. Наибольшее применение нашли кислотные красители трифенилметанового ряда и азокрасители. Азокрасители, образующие ионные ассоциаты с органическими основаниями исследованы в меньшей степени. Более подробные характеристики примеров использования хроматографических, спектроскопических, электрохимических и титриметрических методов для определения органических оснований найденные в периодических изданиях приведены в Приложении А.

1.2 Общие сведения об азокрасителях

Подавляющее большинство природных красителей, применявшихся до XIX века, было заменено впоследствии синтетическими и это было успехом в органической химии и химии красителей. Красители стали объектом пристального внимания теоретиков, поскольку, обладая планарной системой π -электронов, они представляют собой удобную модель для изучения с помощью теории молекулярных орбиталей. Классификация красителей по их химическому строению в отличие от классификации по их применению, не является строго логичной и тем не менее охватывает важнейшие классы красителей, как в теоретическом, так и в практическом плане. Важнейший и наиболее изученный класс красителей – азокрасители. Их исследованию посвящена обширная литература за последние сто лет. В общем виде структура азокрасителя представлена на рисунке 1:



где А и В – ароматические фрагменты. Первоначально это были замещенные ароматические карбоциклы, а в последнее время, однако, все шире применяются ароматические гетероциклы.

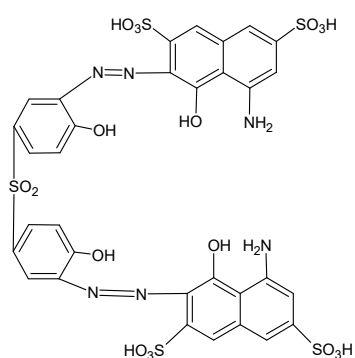
В большинстве случаев молекула азокрасителя состоит из электроноакцепторной части А, которая представляет собой ароматический цикл, содержащий хромофорные

группы и электронодонорной части – ароматического цикла В с ауксохромными группами. Существуют чаще всего в транс-форме, более устойчивой по сравнению с цис-конфигурацией [85].

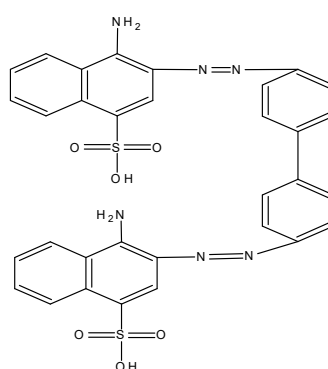
Характерной чертой азокрасителей является наличие в их молекуле одного или нескольких ионизирующихся заместителей, способных придавать им растворимость в воде. При этом почти всегда имеется ввиду сульфогруппа. Ароматические сульфокислоты, будучи сильными электролитами, в водных растворах практически полностью диссоциированы. Наибольшее значение имеют производных нафталина соединения, получающиеся путем сочетания диазобензола с производными нафтола или нафтиламина. С помощью этих комбинаций могут быть получены красители от оранжевых до сине-фиолетовых тонов. Важно, чтобы гидроксильная группа или аминогруппа азосоставляющей находилась в о-положении к азогруппе. Сильное влияние этих заместителей на спектр поглощения азосоединений, сказывается в том, что в случае невыполнения этого условия оттенки красителей становятся чувствительными к pH. Это объясняется ионизацией OH- и NH₂- группы в умеренно щелочной или кислой среде. Стоящая в о-положении азогруппа, образуя хелатовую связь (водородный мостик), способствует сдвигу кислотно-основного равновесия вне области практического применения этих красителей (pH<2 и >11) [86].

Использование этих реагентов в сорбционно-спектроскопических методах обусловлено способностью анионов кислотных красителей образовывать с катионами органических оснований интенсивно окрашенные ионные ассоциаты [87-90].

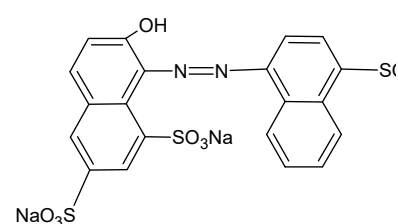
Строение используемых в работе азокрасителей:



Сульфоназо



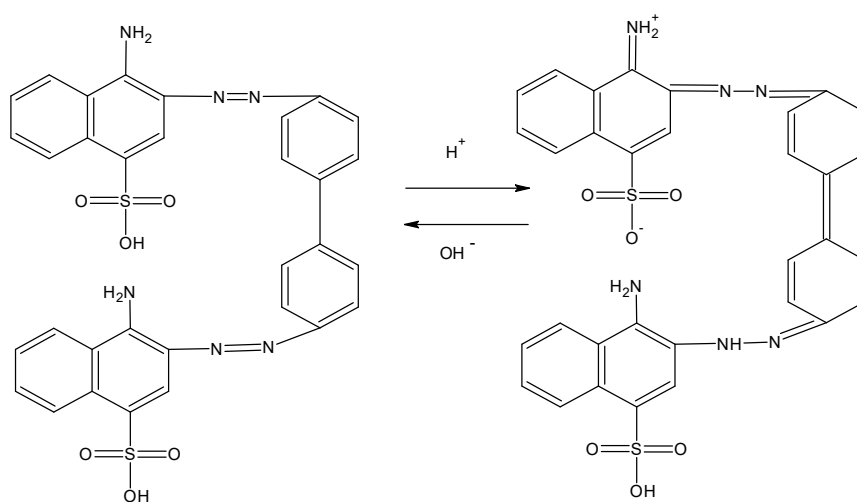
Конго красный



Понсо 4R

По своему строению СФН и Кк относятся к дисазокрасителями, а П4R- к моноазокрасителем. В отличие от СФН и Кк в структуре П4R отсутствует аминогруппа, а гидроксогруппа депротонирована из-за сильного электроноакцепторного влияния трех сульфогрупп. Гидрокси- и аминогруппы, всех перечисленных азокрасителей, находятся в ортоположении к азогруппе, поэтому атомы водорода участвуют в образовании водородных связей и менее подвижны.

СФН и Кк способны к азо-гидразонной таутометрии, сопровождающейся необычно резким изменением окраски, которое вызвано одновременным протонированием аминогруппы и азогидразонным превращением и перестройкой хромофорной системы красителя (на примере Кк):



Данные красители кислотного характера существуют в растворе в различных анионных формах, поэтому изучив их свойства в растворе можно использовать их для избирательного извлечения и определения азотсодержащих органических оснований в виде ионных ассоциатов гибридными методами, которые представляют большой интерес и характеризуются достаточной чувствительностью, надежностью, быстротой выполнения анализа и доступностью аппаратуры. Определение аналита непосредственно в фазе сорбента особенно перспективно. Сорбционно-спектроскопические, цветометрические и тест-методы относятся к числу гибридных методов анализа и в последние годы получили широкое распространение и интерес, о котором говорят большое число оригинальных работ, статей и обзоров [87, 91-99].

1.3 Сорбционно-спектроскопические методы анализа

В настоящее время возможность сочетания концентрирования с методами определения способствует развитию гибридных методов, которые позволяют решать самые разнообразные задачи, связанные с определением следов неорганических и органических микрокомпонентов. Благодаря выбору метода концентрирования можно оптимизировать такие количественные характеристики как: коэффициент распределения, степень извлечения, число определяемых элементов, селективность, метрологические характеристики и т.п. [100, 101]. Рассматривая рациональное сочетание концентрирования с физико-химическим методом определения мы касаемся важной проблемы: неизбирательный метод определения нуждается в избирательном методе концентрирования.

В большинстве сорбционных процессов концентрирование происходит на твердом сорбенте, который приводится в контакт с жидкой или газовой фазой с целью дальнейшего использования окрашенных сорбатов [102].

Схема анализа включает сорбционное концентрирование и детектирование либо визуальное (тест-методы), либо инструментальное (твердофазная спектрофотометрия, спектроскопия диффузного отражения, цветометрия).

Возможны несколько вариантов получения окрашенных сорбатов:

- образование окрашенного соединения непосредственно в анализируемом растворе в результате взаимодействия реагента с определяемым компонентом.
- образование окрашенного соединения непосредственно в фазе сорбента за счет протекания реакции (комплексобразования/окисления-восстановления) между реагентом, иммобилизованным на сорбенте и аналитом, находящимся в водном растворе.
- образование окрашенной аналитической формы в фазе сорбента за счет хемосорбционных процессов [103].

Сорбционное концентрирование можно осуществлять в статическом и динамическом режимах. Традиционный способ сорбции в статическом режиме основан на встряхивании (перемешивании) анализируемого раствора с известным количеством сорбента. Динамический вариант предусматривает пропускание анализируемого раствора через хроматографическую колонку, заполненную

сорбентом [104]. Когда коэффициент распределения достаточно высок целесообразнее использовать статический вариант сорбции. Особенно важным в статическом варианте является равномерное распределение микрокомпонента по всему объему сорбента.

Тест-методы представляют собой упрощенный вариант гибридных методов с визуальным детектированием, основанные главным образом на получении окрашенных сорбатов.

Некоторые тест-методы известны с незапамятных времен (экстракт дубильных орешков, экстракт фиалки, лакмусовая бумага), возможность применения пенополиуретана в тест-методах анализа впервые упоминается в работе [105]. Перспективы применения тест-методов для качественного, полуколичественного и количественного анализа изложены в работах [104, 106-127].

Воспроизводимость визуальных изменений в случае цветных реакций приблизительно характеризуется погрешностью в 10-15%, поэтому такие методы иногда рассматривают как полуколичественные. Результаты тест-методов должны быть достаточно надежными даже при определении малых количеств веществ. Правильность тест-методов обычно проверяют двумя методами: либо сопоставлением их результатов с результатами, полученными инструментальными методами, либо с помощью образцов для контроля, приготовленных из стандартных образцов [110].

Для регистрации аналитического сигнала сорбатов, в большинстве случаев используют методы спектроскопии диффузного отражения, светопоглощения или люминесценции. Сочетание сорбционного концентрирования аналита на сорбенте, в результате его химического взаимодействия/ассоциации и пр. с реагентом и измерения диффузного отражения/оптической плотности сорбатов, получили название сорбционно-спектроскопических.

В твердофазно-спектрофотометрическом методе аналитическим сигналом служит светополощения сорбата, такой метод систематизировано изучен японскими химиками в 1976, обнаружившими линейную зависимость между концентрацией аналита и оптической плотностью сорбата [128]. Интерес, возникший к данному методу, изложен в обзорах [129-132] и статьях [133-139], в которых в качестве сорбента применяли пенополиуретан. Вырезанный в виде тонкого параллелепипеда (размеры соответствуют размерам кюветы) ППУ после сорбции переносился в

заполненную органическим растворителем кювету, который служит иммерсионной жидкостью, уменьшающей рассеяние света и проводили измерение оптической плотности окрашенных сорбатов.

В спектроскопии диффузного отражения величиной, «эквивалентной» оптической плотности для растворов, является функция Гуревича-Кубелки-Мунка (F), позволяющая связать величину измеряемого сигнала – диффузного отражения R с содержанием аналита в твердой фазе. Первые упоминания этого метода находят в работах [140-141]. Методические и метрологические вопросы количественного определения методом спектроскопии диффузного отражения подробно рассмотрены в статьях [142-158]. Из которой можно сделать вывод, что основными факторами, влияющие на правильность и воспроизводимость результатов определения являются: размеры частиц образца, его влажность и величина зеркального отражения, накладываемого на диффузное отражение и приводящее к искажению спектра.

Известно много способов сорбционного концентрирования, в качестве примеров можно привести определение синтетических анионных красителей на поверхности модифицированных сорбентов [146, 159] и пенополиуретане [146] с последующим их спектроскопическим определением.

Еще одним гибридным методом, заслуживающим внимания является цветометрический. Термин «химическая цветометрия» введен В.М. Ивановым который посвятил множество статей [88, 160-171], обзоров и книг [110, 172, 173] исследованию этой темы. Цветометрия дополнительно к сорбционно-спектроскопическим методам расширяет информативность сорбатов и позволяет варьировать, в зависимости от поставленной задачи, оптимальные цветометрические функции с помощью измерения цвета и его количественного выражения [174]. В цветометрии аналитическим сигналом, связанным с концентрацией аналита, являются координаты цвета, светлота, насыщенность цвета, желтизна, цветовой тон и др. [108, 120, 141, 174-186]. Цветометрические характеристики чаще рассчитывают на основе спектров поглощения или диффузного отражения с применением программ компьютерной обработки спектральных данных [174, 187]. В последнее время динамично развивается цветометрический метод определения окрашенных соединений с применением доступной цифровой аппаратуры: сканера и графического редактора Adobe Photoshop [188, 189], а также камеры смартфона в сочетании с

программой Photometrix PRO [190–193] . Портативные цветорегистрирующие устройства экономически доступнее, просты в эксплуатации и позволяют одновременно измерять несколько образцов за короткое время. Методы обработки и оценки цветометрических характеристик предложены в работах [194-195].

Большим преимуществом гибридных методов анализа является отказ от токсичных органических растворителей-экстрагентов, а в случае использования в качестве сорбента ППУ – еще и бюджетность носителя, с помощью которого формируют аналитический сигнал, что приближает такие методы к принципам «зеленой химии».

1.4 Характеристика пенополиуретана как сорбента

Пенополиуретаны имеют большое промышленное значение. Сфера использования пенополиуретанов довольно широка от автомобильной промышленности, мебельной и легкой промышленности, обувной, строительной до медицинской, но есть и другое важное и не менее эффективное применение ППУ. Оно известно узкому кругу читателей и основано на хороших сорбционных свойствах, позволяющих использовать их для концентрирования и выделения в различных методах анализа, среди которых наиболее привлекательны сорбционно-спектроскопические, цветометрические и тест-методы [90, 103, 104, 196-198].

Большой интерес представляют работы С.Г. Дмитриенко и соавторов [87, 90, 103, 104, 108, 110, 120, 128, 129, 141, 142, 176, 181, 184, 151, 154-159] по изучению сорбционного концентрирования на ППУ различных соединений. В работах приводятся данные по систематическому изучению влияния различных параметров на сорбцию на ППУ (рН, температуры, времени, концентрации, мешающее влияние и др.).

Макромолекулы ППУ содержат многообразные функциональные группы: уретановые ($-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$), простые эфирные ($-\text{O}-$), сложные эфирные ($-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$), амидные ($-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$), мочевиные ($-\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2-$), концевые толуидиновые ($-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{NH}_2$), ароматические ($-\text{C}_6\text{H}_4-$) и алифатические ($-\text{CH}_2-$) радикалы, влияющие на физико-химические свойства и участвующие в образовании межмолекулярных связей (от ван-дер-ваальсовых до водородных).

Часть твердой фазы в них «заменена» газом, который находится в полимере в виде квазисферических ячеек, а стенки представляют собой мембраны. Благодаря этому независимо от механизма (адсорбция, абсорбция, хелатирование, растворение, ионный обмен и др.) квазисферической мембраны взаимодействие с растворенными веществами в жидкой или газообразной фазе, скорость реакции при границе раздела жидкость-твердое (мембрана) или газ-твердое (мембрана) всегда будет более высокой, чем в случае контакта жидкость-твердое (объемное) или газ-твердое (объемное).

В работе Боуэна в 1970 г. ППУ используется в новом качестве - сорбента для извлечения ионов металлов и органических соединений из воды и воздуха. За более чем 50 лет накоплен обширный экспериментальный материал в области сорбции с помощью пенополиуретанов в немодифицированном и модифицированном видах, получены сведения о механизмах сорбции различных веществ [90, 102, 94, 98-104, 141, 142, 175, 176, 181, 184, 148-150, 154-159, 196-198].

Применение ППУ в гибридных и тест-методах, как одних из простых и недорогих приемах обнаружения и определения веществ, привлекательно по ряду причин: высокая эффективность сорбционного концентрирования, относительные доступность и низкая стоимость, а также достигаемая в ряде случаев интенсивная окраска сорбента.

Таким образом сочетание сорбционного концентрирования, основанное на образовании ионных ассоциатов органических оснований с азокрасителями в растворе и извлечении их на ППУ, с инструментальными методами детектирования представляет большой интерес. Твердофазная экстракция органических оснований изучена недостаточно и поэтому не представляется возможным предсказать выбор красителя и оптимальных условий извлечения образуемых ИА из раствора на ППУ, обеспечивающих достаточную величину их степени извлечения.

В таблице 1.1. приведены сорбционно-спектроскопические, цветометрические и тест-методы определения органических соединений с использованием в качестве сорбента пенополиуретанов.

Таблица 1.1 – Методики определения органических соединений с использованием в качестве сорбента пенополиуретанов

Аналит	Реагент	Диапазон определяемых содержаний	Предел обнаружения C_{min}	Лит-ра
Галловая кислота	Тетрафторборат-4-нитрофенилдиазония	0,1-10 мг/л	0,04 мг/л	[176]
Анилин	Тетрафторборат-4-нитрофенилдиазония	0,02-1,6 мкг/мл	0.005 мкг/мл	[146]
П-4R	-	4-15 мг/л	0,53 мг/л	[147]
ЗП	-	0,3-1,7 мг/л	0,03 мг/л	[147]
Фенол	Тетрафторборат-4-нитрофенилдиазония	0,01-0,8 мг/л	0,003 мг/л	[148]
1-нафтиламин	Диазотированный ППУ	0,3-10 мг/л	0,1 мг/л	[152]
1-нафтол	Тетрафторборат-4-нитрофенилдиазония	0,01-1 мг/л	0,003 мг/л	[153]
Додецилсульфат натрия	$[Fe(Phen)_3]Cl_2$	1,2-50	0.3	[155]
Аскорбиновая к-та	$H_4SiMo_{12}O_{40}$	0,3-2,4	0,1	[156]
Цетилтриметил-аммоний бромид	Бромфеноловый синий	0,2-3	0,04	[158]
Ванилины	Поли-N-винилпирролидон	-	-	[179]
Цианокобаламин	Co(II)	0,3-1,5 мг/мл	0,09 мг/мл	[182]
Тетрациклин	Fe(III)	0,02-0,2 мг/мл	0,018 мг/мл	[182]
Салициловая кислота	НФД	3-10 мкг/мл	1 мкг/мл	[176]
Катионные ПАВ (ЦТМА)	БФС	0,4-12	0,1	[158, 176]
4-диметиламино-коричный альдегид		4-40 мкг/мл	1 мкг/мл	[185]

Повышенный интерес к сорбционно-спектроскопическим методам анализа объясняется возможностью с одной стороны повысить чувствительность и избирательность определения органического основания, а с другой - улучшить

метрологические характеристики. К наиболее перспективным сорбционно-спектроскопическим методам можно отнести спектроскопию диффузного отражения и цветометрию. В этой связи поиск новых высокочувствительных и избирательных реагентов, разработка новых и совершенствование существующих методов определения различных лекарственных веществ в сложных по составу объектах и лекарственных препаратах – актуальная задача аналитической химии.

В представленной работе рассматривается возможность сорбционно-спектроскопического извлечения и концентрирования азотсодержащих органических оснований в виде ионных ассоциатов в системах кислотный азокраситель - органическое основание. Изучены условия образования в растворе, извлечения из раствора на ППУ и свойства ионных ассоциатов азокрасителей в отсутствие и присутствии азотсодержащих органических оснований (димедрол и папаверин). Показана перспективность исследуемых ИА в качестве аналитических форм для определения как органических оснований в лекарственных формах, так и в объектах окружающей среды.

2 Экспериментальная часть

2.1 Методология исследования и техника эксперимента

2.1.1 Реактивы, растворы и аппаратура

В работе использованы азокрасители - сульфоназо (СФН) (чда, Ленректив), конго красный (Кк) (чда, Ленректив), понсо 4R (П4R) 4R (*Sigma-ALDRICH*, $\geq 75\%$ и органические основания - димедрола гидрохлорид (ДМ), папаверина гидрохлорид (ППВ) и дибазола гидрохлорид (ДБ) фармакопейной чистоты. Структурные формулы красителей представлены в таблице 2.1. Математическую обработку данных осуществляли в редакторе OriginPro 2018.

Димедрол или дифенгидрамин (**ДМ**) представляет собой белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде, в этаноле и хлороформе, очень мало растворим в эфире[3].

Папаверин (ППВ) (алкалоид опия) является слабым третичным основанием с четырьмя метоксильными группами [5]. По физическим свойствам представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, мало растворимый в 95% спирте, растворимость в воде 1:40, растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Строение используемых в работе азокрасителей и органических оснований представлены в таблице 2.1.

Таблица. 2.1 – Структура используемых азокрасителей и органических оснований

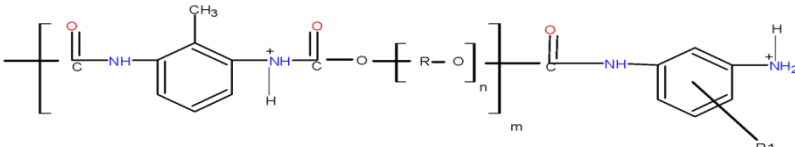
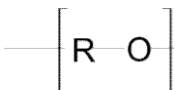
Название	Структурная формула	Физические свойства	М, г/моль	Лит-ра
Сульфоназо		Темно-красный порошок, легко растворимый в воде	976,93	[199, 200, 201]
Конго красный		Красно-коричневые порошок растворимый в горячей воде и этаноле	696,66	[202]
Понсо 4R		Красный порошок, растворимый в воде	604,48	[203]
Димедрола гидрохлорид (дифенгидрамин)		Белый порошок, растворимый в воде, этаноле и хлороформе	291,83	[3]
Папаверина гидрохлорид		Белый кристаллический порошок, растворим в воде и в хлороформе	375,85	[3]
Дибазола гидрохлорид (бендазол)		Белый кристаллический порошок трудно растворимый в воде	244,7	[3]

В качестве сорбента использовали пенополиуретан, на основе простых эфиров. При проведении исследований и интерпретации полученных данных за основу были

приняты физико-химические характеристики заявленные производителями. ППУ использовали в виде таблеток толщиной 1 см, диаметром 2 см и массой 0,04-0,05 г, которые выбивали металлическим пробойником из промышленного листа полимера. Интенсивное перемешивание раствора с сорбентом осуществляли с помощью орбитального шейкера LS-220, что обеспечивало равномерное распределение сорбента в объеме пробы.

Структура сорбента и некоторые физико-химические параметры представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Строение пенополиуретана

Структурная формула	Лит-ра
  эфирная цепь; R₁=2-CH₃, 6-CH₃ Пенополиуретан (ППУ), Суд=0,3 м²/г	[90]

Приготовление растворов. Исходные 10 мг/мл водные растворы димедрола гидрохлорида, папаверина гидрохлорида и дибазола гидрохлорида готовили растворением точных навесок препаратов фармакопейной чистоты в дистиллированной воде по ГОСТ Р 58144-2018. Рабочие растворы готовили разбавлением исходных. Исходные $1 \cdot 10^{-3}$ М растворы азокрасителей готовили растворением точных навесок чистых веществ, взвешенных на аналитических весах, в дистиллированной воде. Рабочие $1 \cdot 10^{-4}$ М растворы готовили разбавлением исходных растворов. Для создания рН, при изучении свойств реагентов и их ассоциатов, использовали 0,1 М; 1М и 2М растворы НСІ полученные из фиксанала в колбах на 1000 мл; 100 мл и 50 мл соответственно, а 0,1 М раствор NaOH готовили растворением точной навески в дистиллированной воде. Для изучения влияния ионной силы 1М раствор NaCl готовили растворением точной навески химически чистого вещества в дистиллированной воде.

Аппаратура. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре Specord 210 Plus, AnalytikJena (входит в Государственный реестр средств измерений № [45156-10](#)), кислотность растворов контролировали на рН-метре иономер «Эксперт-001» входит в Государственный реестр средств измерений № [21068-01](#)). Оптическую плотность и цветометрические функции тест-форм измеряли на спектрофотометре СФ-56 (ЛОМО, Россия). Спектры диффузного отражения измеряли с помощью UV-3600 (SHIMADZU) с приставкой диффузного отражения (входит в Государственный реестр средств измерений № [61373-15](#)). Для взвешивания навесок использовали аналитические весы («Voyager», OHAUS, Швейцария) с точностью взвешивания $\pm 0,0001$ г. Цветометрические функции тест-образцов получали сканированием на Canon I-SENSYS MF4550d и обработке изображения в графическом редакторе Adobe Photoshop, при использовании мобильного приложения Photometrix PRO применяли смартфон Samsung Galaxy S20 (Южная Корея). Изображения микроструктур пенополиуретана до и после сорбции ионных ассоциатов получали с использованием метода оптической микроскопии на металлографическом микроскопе Olympus GX53.

2.1.2 Методика получения окрашенных сорбатов

Сорбцию соединений проводили в статическом режиме. Для чего в ряд мерных колб вместимостью 25 мл вносили необходимые объемы органических оснований и красителей и устанавливали необходимое значение рН, после чего содержимое колб переносили в баночки для встряхивания, куда помещали сорбент.

Таблетки ППУ тщательно прожимали стеклянной палочкой или резиновым поршнем для удаления пузырьков воздуха из пор. Баночки встряхивали на перемешивающем устройстве в течение времени, необходимого для установления сорбционного равновесия. Схема получения окрашенных сорбатов на примере ИА СФН-ППВ приведена на рисунке 2.1.

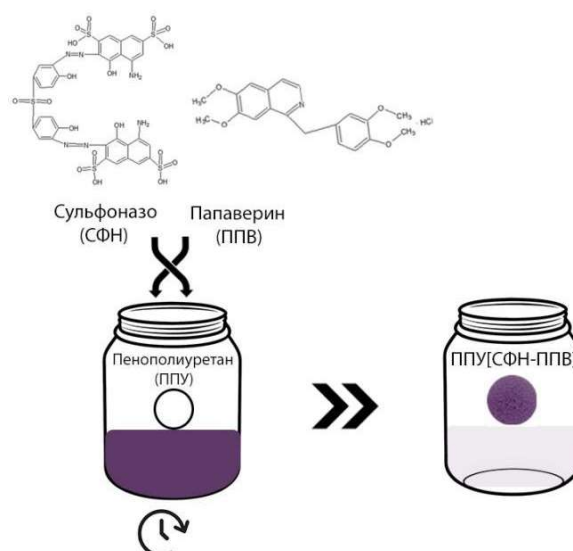


Рисунок 2.1 – Схема получения окрашенных тест-образцов на примере СФН-ППВ

По истечении времени сорбент извлекали из раствора и измеряли оптическую плотность. Сорбент высушивали на воздухе и измеряли спектры диффузного отражения, цветометрические характеристики сорбатов и спектры поглощения растворов.

2.1.3 Определение состава ионных ассоциатов

2.1.3.1 Метод насыщения

Для установления состава ионных ассоциатов методом насыщения при выбранных оптимальных значениях кислотности получали окрашенные образцы при постоянной концентрации азокрасителя и переменнo возрастающей концентрации органического основания. Строили зависимости степени извлечения ИА на ППУ (рисунки 3.10 и 3.12) и функции Гуревича–Кубелки–Мунка (рисунки 3.11 и 3.13) окрашенных тест-форм на ППУ от концентрации органических оснований при рН 6 для ППВ и рН 8 для ДМ.

2.1.3.2 Метод изомолярных серий

В случае ИА Кк-ДМ и Кк-ППВ для уточнения состава также применяли метод изомолярных серий при котором суммарная молярная концентрация азокрасителя и органического основания была постоянной, но их мольное соотношение плавно

изменялось (1:5, 2:4, 3:3, 4:2, 4:1). После сорбции сорбаты извлекали из раствора, высушивали до воздушно-сухого состояния, измеряли спектры диффузного отражения и строили график зависимости $\Delta F(R)$ от мольного соотношения Кк:органическое основание (рисунок 3.14)

2.2 Исследование кинетики сорбции

С целью установления оптимальных условий сорбционного извлечения ионных ассоциатов органических оснований с азокрасителями было исследовано влияние времени (от 20 до 80 мин) рисунок 3.15 и скорости перемешивания (от 200 до 600 об/мин) рисунок 3.16 при их оптимальных условиях образования в растворе.

2.2.1 Методика изучения кинетической зависимости сорбции ИА

Важное значение для сорбционных процессов имеет кинетика установления сорбционного равновесия. Для определения оптимальной скорости перемешивания растворы, полученные при выбранных оптимальных значениях кислотности, концентрации азокрасителя и органического основания, встряхивали на перемешивающем устройстве при 200, 400 и 600 оборотах в минуту (об/мин). Через каждые 5 минут растворы останавливали и измеряли значения оптической плотности для определения концентрации ИА в момент времени. По полученным данным строили кривые в координатах $-dc/dt$ от времени перемешивания. Так как суммарная скорость процесса сорбции зависит от скорости самой медленной стадии, определяли скорость - лимитирующую стадию. Результаты отображены на рисунке 3.16.

2.2.2 Метод Бойда-Адамсона

Для оценки вклада внешней и внутренней диффузии в процесс сорбции экспериментальные кинетические зависимости полученные по п.2.5.2 и отраженные на рисунке 3.16 представили в координатах уравнений Бойда-Адамсона.

Для **внешнедиффузионных процессов** кинетическая кривая должна быть линейной и выходить из начала координат, если представить ее в координатах:

$-\ln(1 - F)$ от t , где t – время,

F – степень достижения равновесия в системе, рассчитываемая как

$$F = at/ae ,$$

где a_t – количество сорбированного вещества в момент времени t , ммоль/г;

a_e – количество сорбированного вещества в состоянии равновесия, ммоль/г.

Для процессов, характеризующих **внутреннюю диффузию**, кривая, построенная в координатах: F от $1/2t$ быть линейна на начальном участке. Результаты отображены на рисунке 3.17

2.3 Методика получения цветометрических данных

После проведения сорбции тест-образцы отделяли от растворов, прожимали между листами фильтровальной бумаги и высушивали на воздухе. Цветометрические характеристики получали путем детектирования тест-шкал на СФ-56 (ЛОМО, Россия); сканированием цветовых шкал с использованием сканера Canon i-Sensys MF4400 (с разрешением сканирования 1200 точек на дюйм), совместимого с компьютером на базе процессора AMD Ryzen 7 и при помощи мобильного устройства Samsung Galaxy S20 с использованием приложения PhotoMetrix Pro. Цветовые тест-шкалы помещали в сканер и сканировали в цветовом режиме RGB 24 бит с разрешением 300 dpi. Цветоделение отсканированных тест-шкал и определение параметров R, G, B выполняли в графическом редакторе Adobe Photoshop CC 2019. При детектировании аналитического сигнала при помощи камеры смартфона для создания постоянных условий образцы помещали в специальный фотобокс с контролируемым расстоянием захвата - 10 см. Интенсивную равномерную подсветку сорбатов осуществляли освещением светодиодными панелями мощностью 40 Вт с постоянной температурой 5500($\pm$ 200) К и индексом цветопередачи CRI>95 совместно с серебристыми отражающими поверхностями тента. Так как направленный свет увеличивает контраст изображения, а мягкий рассеянный снижает его [204] изображения получали при рассеянном освещении (перед источником излучения устанавливали тканевый антибликовый рассеиватель из нейлона). Математическую обработку результатов осуществляли в редакторе Origin 2018.

2.4 Методика определения органических оснований методом спектроскопии диффузного отражения

Спектры диффузного отражения тест-образцов снимали на спектрометре UV-3600 (SHIMADZU) с приставкой диффузного отражения, градуировку устройства осуществляли по белой подложке, входящей в стандартный комплект. Измеряли коэффициент диффузного отражения (R) образцов в диапазоне 400 — 700 нм с шагом 10 нм. Полученные данные в виде массива коэффициентов диффузного отражения для различных длин волн экспортировали в OriginPro и рассчитывали соответствующую функцию Гуревича-Кубелки – Мунка (F) по формуле:

$$F = \frac{(1-R)^2}{2R} = \frac{2.3 \cdot c \cdot \varepsilon}{S}$$

где R — диффузное отражение;

ε — молярный коэффициент поглощения вещества в фазе сорбента, г $M^{-1} \text{ см}^{-1}$;

c — его концентрация, M ;

S — коэффициент рассеивания, см^{-1} .

Некоторые теоретические аспекты и методики измерения спектроскопии диффузного отражения изложены в работе [209].

2.4.1 Определение степени извлечения ($R\%$)

Количественными характеристиками сорбции является коэффициент распределения между двумя фазами D и степень извлечения R , %, которая показывает полноту извлечения сорбентом ионного ассоциата из водной фазы. Контроль за распределением проводили, определяя равновесную концентрацию красителя в водной фазе спектрофотометрическим методом. Численные показатели степеней извлечения исследованных ионных ассоциатов рассчитаны по формуле:

$$R, \% = \frac{c_0 - c}{c_0} \cdot 100\%,$$

где c_0 — концентрация определяемого соединения в водном растворе перед сорбцией, c — концентрация определяемого соединения в растворе после сорбции.

Значения коэффициентов распределения (D) рассчитывали по уравнению:

$$D = \frac{R, \%}{(100 - R, \%)} \cdot \frac{V}{m},$$

где V -объем анализируемого раствора (мл), m - масса сорбента (таблетки ППУ) (г).

Коэффициент концентрирования рассчитывали по формуле:

$$K_{\text{конц}} = \left(\frac{V_{\text{водн}}}{V_{\text{сорбента}}} \cdot R \right) / 100$$

Удельную адсорбцию рассчитывали по формуле:

$$a = \frac{C_0 - C_p}{m} \cdot V,$$

где C_0 – концентрация определяемого соединения в водном растворе (мкмоль/г),

C_p - равновесная концентрация определяемого соединения в растворе после сорбции (мкмоль/г);

V -объем анализируемого раствора (мл),

m - масса сорбента (таблетки ППУ) (г).

2.4.2 Расчет коэффициента молярного поглощения

Величины молярного коэффициента поглощения (ϵ) рассчитывали по формуле:

$$\epsilon = \frac{A}{cl}$$

где A – оптическая плотность; c – концентрация ДМ или ППВ, моль/л;

l – толщина поглощающего слоя, см.

Результаты расчета молярных коэффициентов поглощения занесены в соответствующие таблицы.

Разница в извлечении азокрасителей в отсутствии и присутствии органических оснований заметна на ППУ. Значение F увеличивается при постоянной концентрации красителя и переменнo возрастающей концентрации органического основания в фазе сорбента. Более наглядно, установленный факт, можно видеть при построение зависимости $\Delta F/a$, где ΔF – разница между значением F сорбента с ионным ассоциатом и самого чистого сорбента, a – величина адсорбции ионного ассоциата (мкмоль/г). То есть величина $\Delta F/a$ пропорциональна молярному коэффициенту поглощения и является спектральной характеристикой, характеризующей чувствительность определения. Согласно теории, функция $F = 2.3 \epsilon c/S$ (ϵ – молярный коэффициент поглощения вещества; S – коэффициент рассеяния, см^{-1} – величина постоянная для одного сорбента). Данное уравнение можно применять подобно

закону Бугера-Ламберта-Бера. Если в этом выражении заменить молярную концентрацию (мкмоль/л) на концентрацию в фазе сорбента (мкмоль/г), то уравнение преобразуется в следующий вид $F/a = 2.3\varepsilon/S$.

2.5 Методика проведения эксперимента для оценки мешающего влияния при определении ДМ и ППВ

Для оценки мешающего влияния вспомогательных малорастворимых компонентов на определение ДМ и ППВ навески растертых таблеток растворяли в дистиллированной воде, суспензию фильтровали через бумажный фильтр «синяя лента» для удаления нерастворимых включений. Окрашенные тест-образцы получали по методике получения окрашенных сорбатов п.2.2 отбирая аликвоту фильтрата при оптимальных значениях кислотности, концентрации красителя, времени, контакта фаз, скорости перемешивания. Обработку результатов осуществляли по предварительно построенным градуировочным графикам, оценку правильности полученных результатов осуществляли сопоставлением найденного с истинным содержанием в исследуемых образцах (таблицы 5.4 - 5.6). Для оценки влияния лактозы моногидрата готовили серию растворов с постоянной концентрацией исследуемого вещества (ДМ и ППВ) и переменным кратным массовым избытком сопутствующего соединения и далее обрабатывали полученные растворы по схеме получения окрашенных сорбатов при оптимально-выбранных условиях (таблица 5.2).

Для оценки избирательности определения ППВ в таблетках «Папазол» проверено влияние дибазола, схожего по строению органического основания, входящего в состав лекарственной формы. Готовили растворы ДБ куда вносили азокрасители при оптимально-выбранных условиях извлечения ППВ из раствора в виде ионных ассоциатов с азокрасителями на ППУ. Правильность разработанной сорбционно-спектроскопической методики определения папаверина в таблетках «Папазол» была подтверждена методом «введено-найденно». Данные представлены в таблице 5.6 и отражены на рисунке 5.1.

2.6 Определение органических оснований в лекарственных препаратах

Определение ДМ, ППВ в растворах для инъекций. Содержимое ампул количественно переносили в колбу, разбавляли дистиллированной водой, после чего доводили объем до метки и тщательно перемешивали. В зависимости от предполагаемой концентрации органического основания из полученного раствора отбирали аликвотную часть и обрабатывали по схеме построения градуировочного графика рисунок 2.1.

Определение ДМ, ППВ в таблетках. Предварительно определив среднюю массу таблетки ($m=0,2073$ г), навеску порошка растертых таблеток растворяли в дистиллированной воде и после полного растворения навески раствор фильтровали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили до метки дистиллированной водой, чтобы получить раствор с приблизительной концентрацией органического основания 1,0-4,0 мг/мл. Из полученного фильтрата отбирали аликвотную часть и обрабатывали, как и при построении градуировочного графика. Содержание органического основания в пересчёте на одну таблетку вычисляли по формуле:

$$x = \frac{a \cdot V_0 \cdot m}{V_x \cdot n},$$

где m - масса таблетки, мг; n - навеска порошка растертых таблеток, мг; a - количество аналита, найденное по градуировочному графику, мг; V_x – объем аналита, мл; V_0 - общий объем исследуемого раствора, мл; x - содержание органического основания в одной таблетке, мг.

2.7 Определение органических оснований в природной и сточной воде

Состав сточных вод зависит от вида производства. В качестве источника информации об усредненном составе сточных вод производства синтетических лекарственных препаратов послужили технические и аналитические материалы предприятия по разработке, внедрению и изготовлению очистного и емкостного оборудования. Данные этого предприятия с учетом многолетнего опыта эксплуатации реальных очистных систем и учетом специфики загрязнений представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Усредненный состав сточных вод фармацевтического производства и ПДК в сточных водах, согласно Постановлению Правительства РФ от 29.07.2013 N 644

Показатель	Производство синтетических лекарственных препаратов, мг/дм ³ *	ПДК сточных вод, мг/дм ³
Цвет	Желтый	
Прозрачность	6.1	
Взвешенные вещества	185 - 325	300
ХПК	8300	500
БПК ₅	2500	300
Cl-	1200	1000
SO ₄ ²⁻	1450	1000
Метанол	255	20
Дихлорэтан	5.2	Не нормируется
*По данным ГК «Аргель»		

Димедрол в процессе очистки сточных вод медленно (за 191 день) превращается в устойчивый метаболит N-десметилдифенгидрамин, который не разлагается в анаэробных условиях даже в течение года [211]. В результате в окружающую среду попадают как исходное вещество, так и этот стабильный метаболит, что позволяет применять наши исследования для анализа сточных вод.

К сожалению, прямой информации о конкретных метаболитах папаверина в сточных водах не нашлось, однако, авторами [212] приводятся данные о биотрансформации папаверина за 10-14 дней с помощью мицелиальных грибов. С помощью одномерной и двухмерной ЯМР-спектроскопии и масс-спектропии были выделены 7 метаболитов: 3,4-дигидропапаверин; папаверолин; 7-деметилпапаверин; 6,4'-дидеметилпапаверин; папаверин-3-ол; папаверинол и папаверинол n-оксид.

Модельную сточную воду готовили из растворов ГСО, концентрации загрязнителей вносили в соответствии с таблицей 2.3, полученный раствор обрабатывали по схеме построения получения тест-образцов и определяли содержание ДМ и ППВ методом «введено-найдено».

3 Результаты и их обсуждение

3.1 Особенности сорбции ионных ассоциатов органических оснований с азокрасителями на пенополиуретане

Контрольно-аналитические лаборатории для количественного определения ДМ и ППВ в лекарственных средствах применяют методики, предусмотренные изданиями ГФ, существенным недостатком которых является использование токсичных соединений и невысокая чувствительность. Анализ литературных источников показывает, что определение ДМ и ППВ в лекарственных препаратах проводят титриметрическими, хроматографическими, электрохимическими, фотометрическими и экстракционно-фотометрическими методами. Наибольшую чувствительность из них при определении изучаемых аналитов имеют хроматографические методы (ГХ-МС, ВЭЖХ). В связи с тем, что применение этих методов ограничено сложной аппаратурой актуальной представляется разработка экспрессных и доступных методик определения ДМ и ППВ гибридными методами анализа, например, сорбционно-спектроскопическими, за счет равномерного распределения аналитов по всему объему сорбента возможно дальнейшее их визуальное (тест-методы) или инструментальное (спектроскопия диффузного отражения, цветометрия) определение.

Объектами исследования служили ионные ассоциаты, содержащие крупные анионы азокрасителей (сульфоназо, конго красный, понсо 4R) с катионами органических оснований (димедрол и папаверин). Изучены условия образования, сорбции, физико-химические и аналитические свойства образующихся ионных ассоциатов, установлен их состав образования.

3.1.1 Спектральные характеристики красителей, их ионных ассоциатов с ДМ, ППВ в водном растворе

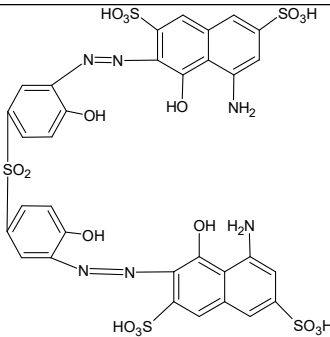
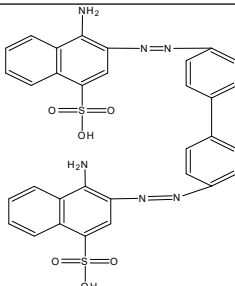
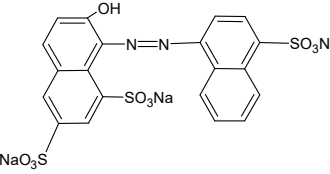
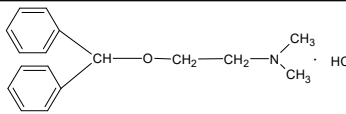
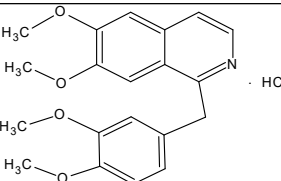
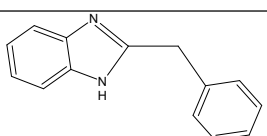
Простым приемом обеспечения избирательности является установление необходимой кислотности раствора. Характерной чертой азокрасителей является наличие в их молекуле одной или нескольких сульфогрупп, придающих им растворимость в воде. Будучи сильными электролитами ароматические

сульфокислоты в водных растворах практически полностью диссоциированы. Наибольшее значение имеют производных нафталина, соединения получающиеся путем сочетания диазобензола с производными нафтола или нафтиламина. Важно, чтобы гидроксильная группа или аминогруппа азосоставляющей находилась в о-положении к азогруппе. Иное расположение этих групп оказывает сильное влияние на спектры поглощения азосоединений, связанное с повышенной чувствительностью к pH. Сильное влияние этих заместителей на спектр поглощения азосоединений, сказывается в том, что в случае невыполнения этого условия оттенки красителей становятся чувствительными к pH. Это объясняется ионизацией OH- и NH₂- группы в умеренно щелочной или кислой среде. Стоящая в о-положении азогруппа, образуя хелатную связь (водородный мостик), способствует сдвигу кислотно-основного равновесия в области значений pH, лежащих вне практического применения этих красителей (pH<2 и >11) [97, 213].

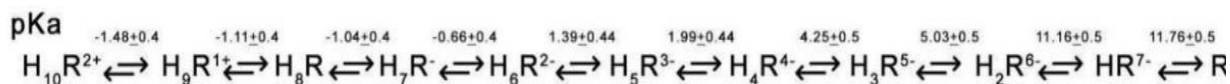
Изученные красители представляют собой водорастворимые сульфосоединения, относящиеся к красителям азоряда (СФН, Кк, П-4R). В широкой области кислотности данные красители находятся в анионной форме.

На сайте PubChem, на котором представлена крупнейшая коллекция общедоступной химической информации, указаны значения гидрофобности logP диметрола 3.27 [12] и pKa 8.98 [13] и 9.1 [14]; папаверина logP 4.19 (рассчитано в ALOGPS) и 3.08 (рассчитано в Chemaxon) и pKa 6.13 [15] и 6.4 [16], что в целом согласуется с приведенными в таблице 3.1. значениями pKa и фактора гидрофобности logP, рассчитанные с помощью программы ACD Labs. Величина logP рассчитана для неионизированных форм красителей.

Таблица 3.1 – Перечень используемых органических оснований и азокрасителей, значение pK_a и фактора гидрофобности $\log P_{ow}$

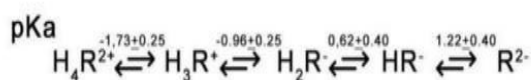
Краситель/ органическое основание	Структурная формула	pKa	Функциона льная группа	logP
Сульфоназо		11.76±0.50	ОН	-5,83±1.75
		11.16±0.50		
		5.03±0.50		
		4.25±0.50		
		1.99±0.44	NH ₂	
		1.39±0.44		
-1.11±0.40	HSO ₃			
1.48±0.40				
Конго красный		-1.73±0.25 -	NH ₂	4,22±0.52
		0.96±0.25	HSO ₃	
		0.62±0.40		
		1.22±0.40		
Понсо 4R		9,54±0.30	ОН	1,70±1.42
		0.03±0.40	HSO ₃	
		-0.46±0.40		
		-0.67±0.40		
Димедрола гидрохлорид		8.76±0.28	≡N	3,66±0.37
Папаверина гидрохлорид		6.32±0.40	≡N	3,74±0.50
Дибазола гидрохлорид		6.08±0.12 12.6±0.69	≡N	3,93±0.26

Сульфоназо (СФН) представляет собой восьмиосновную кислоту и в зависимости от pH может находиться в различных ионизированных формах. Диссоциация СФН происходит в несколько ступеней и выглядит следующим образом:



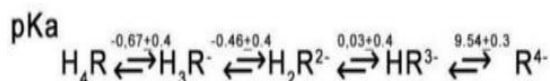
[199, 200].

Конго красный (Кк) представляет собой двухосновную кислоту и в зависимости от pH может находиться в различных ионизированных формах. Диссоциация Кк происходит в четыре ступени и может быть представлена в виде схемы:



[201]

Понсо 4R (П4R) является четырехосновой кислотой схематически его диссоциацию в зависимости от pH можно представить в следующем виде:



[203]

Для образования и извлечения ионных ассоциатов, а также для исключения сорбции чистых азокрасителей необходимо создать в растворе соответствующую кислотность, обеспечивающую образование реакционноспособных форм азокрасителей и реакционноспособным по отношению к ним катионным состояниям оснований.

На рисунке 3.1 отражены диаграммы распределения форм азокрасителей с изменением кислотности среды.

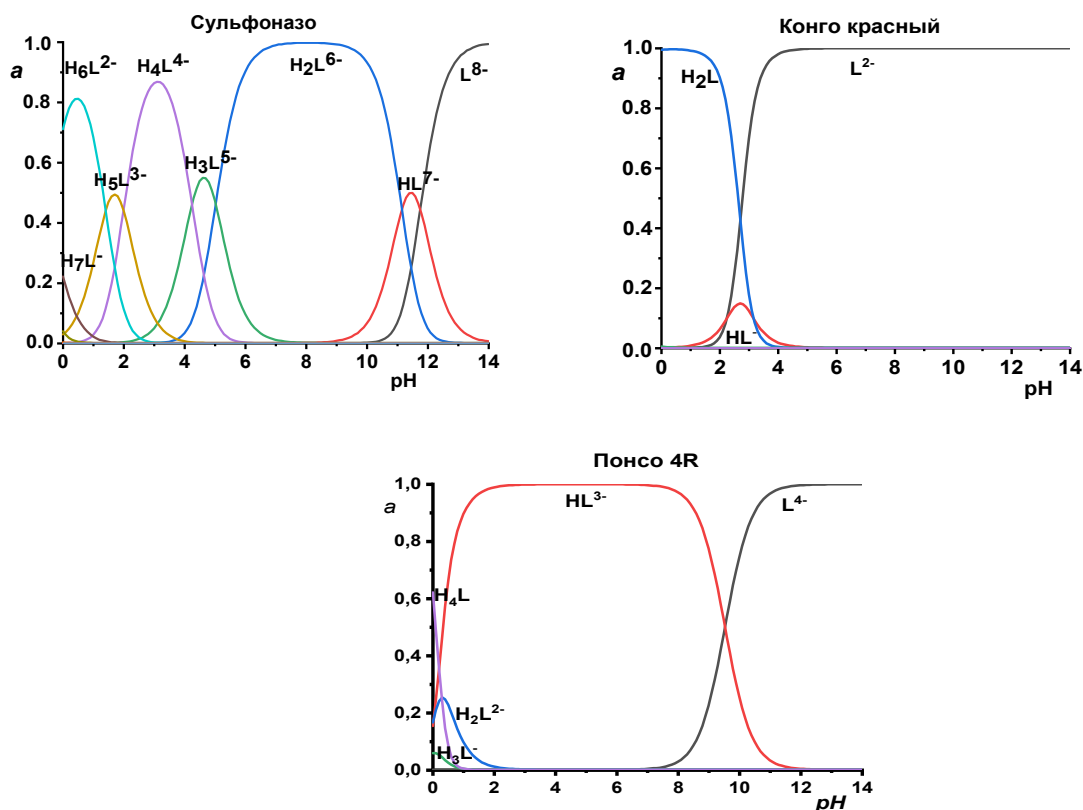


Рисунок 3.1 – Диаграммы распределения форм азокрасителей (рассчитаны с помощью программы ACD Labs)

Из диаграмм распределения можно выделить интервалы кислотности существования различных форм красителей, при этом наибольший аналитический интерес привлекают широкие интервалы, в которых вероятность нахождения в другой ионизированной форме исключена и можно ожидать более стабильный состав ИА. СФН в растворе существует в 10 ионизированных формах (8 анионных форм и две катионные формы по аминогруппе в сильнокислой среде), форма H_2L^{6-} находится в более широком диапазоне рН от 6 до 10. И Кк, и П4R могут существовать в растворе в четырех ионизированных формах. Для Кк наиболее широкий интервал для формы L^{2-} является диапазон рН 4-14, а для П4R - HL^{3-} в диапазоне рН от 1 до 8.

На рисунке 3.2 отражены диаграммы распределения ионизированных форм органических оснований с изменением кислотности среды.

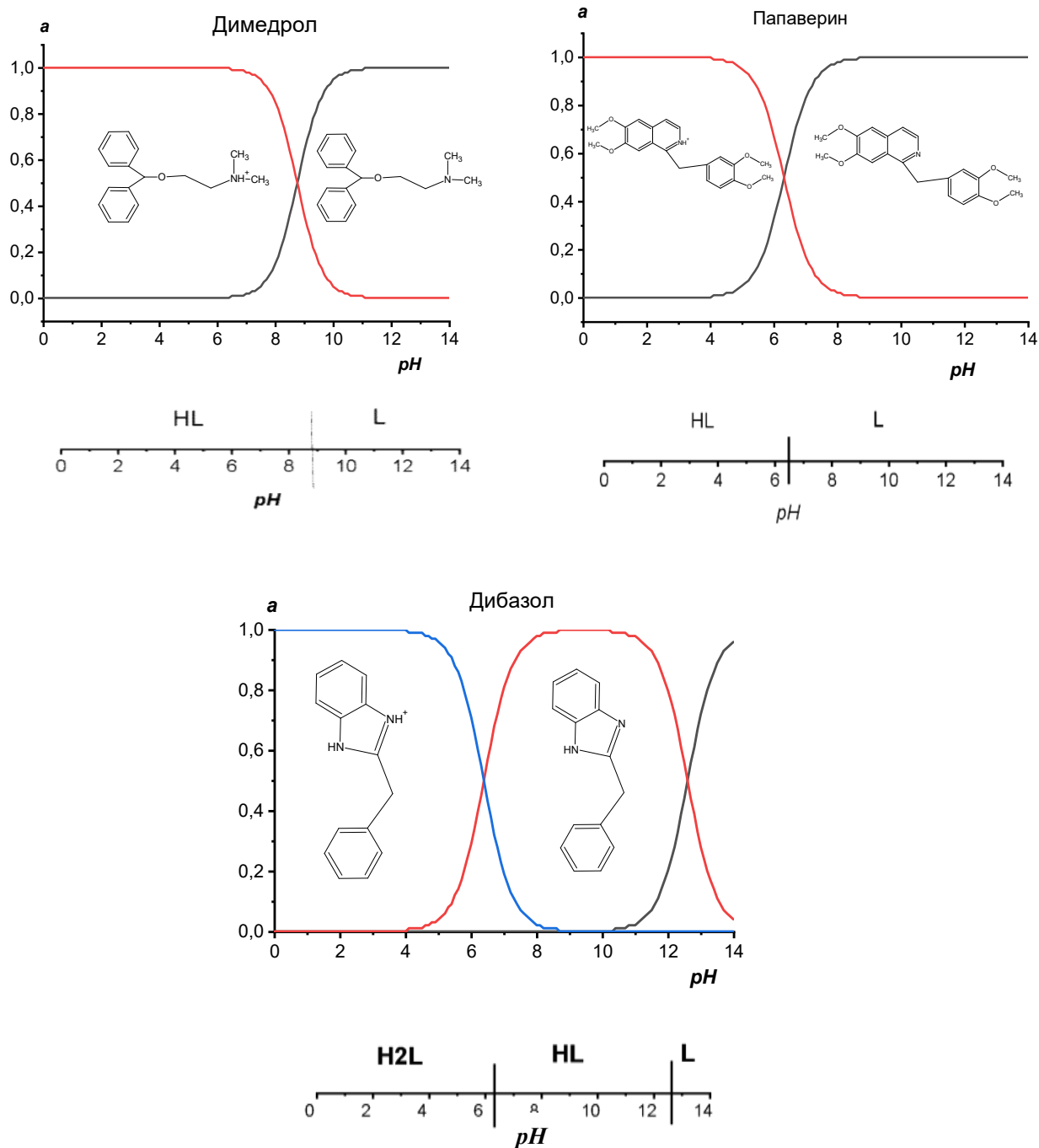


Рисунок 3.2 – Диаграммы распределения форм органических оснований
(рассчитаны с помощью программы ACD Labs)

Образование ионных ассоциатов в водном растворе изучали по спектрам поглощения красителей в видимой области в диапазоне pH 2 - 9, в условиях которых красители и органические основания находятся в реакционноспособных формах - анионные частицы красителей и протонированные органические основания (рисунки

3.3 -3.5). Спектры поглощения красителей и их смесей с органическими основаниями были идентичны по форме и положению максимума светопоглощения.

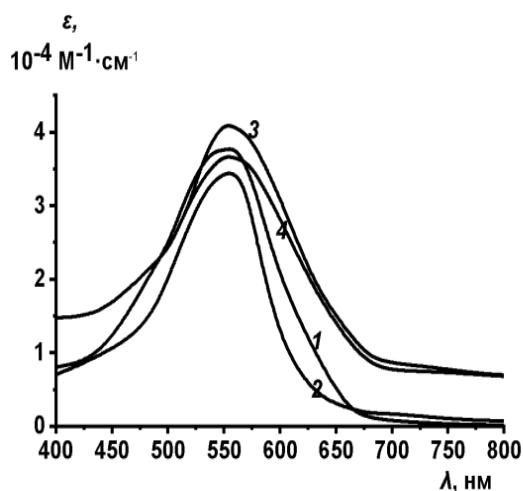


Рисунок 3.3 – Молекулярные спектры поглощения азокрасителей СФН в отсутствии рН 8 (1), рН 6 (3) и в присутствии димедрола рН 8 (2) и папаверина рН 6 (4)

Из рисунка 3.3 установлено, что максимум светопоглощения СФН, СФН-ДМ при рН 8 находятся при 560 нм и 570 нм соответственно, а максимум светопоглощения СФН, СФН-ППВ при рН 6 находятся при 550 нм.

Конго красный – двухосновная кислота и в зависимости от кислотности среды в растворах Кк может находиться в 4 основных формах. Как видно из рисунка 3.1 Кк также практически не существует в молекулярной виде в растворе.

Окраска растворов Кк не отличается от окраски его соединений с органическими основаниями.

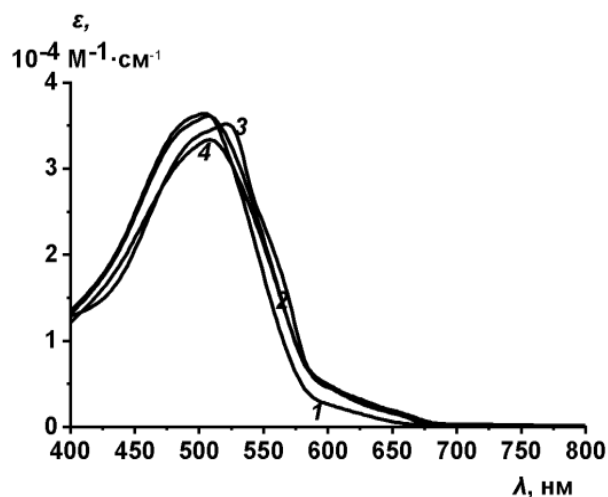


Рисунок 3.4 – Молекулярные спектры поглощения Кк в отсутствии рН 8 (1), рН 6 (3) и в присутствии димедрола рН 8 (2) и папаверина рН 6 (4)

Из рисунка 3.4 установлено, что при введении ДМ максимумы на спектрах поглощения Кк не смещаются, а при введении в раствор ППВ наблюдается батохромный сдвиг на 10 нм в растворе. Образованием связей между Кк и органическими основаниями, как и в случае с СФН, происходит по сульфогруппам.

Максимум светопоглощения Кк в отсутствии и в присутствии ДМ при рН 8 находится при 500 нм, а в присутствии ППВ при 510 нм.

Понсо 4R– четырехосновная кислота и в зависимости от кислотности среды в растворах может находиться в 4 основных формах. Как видно из рисунка 3.1 П4R также практически не существует в молекулярной виде в растворе.

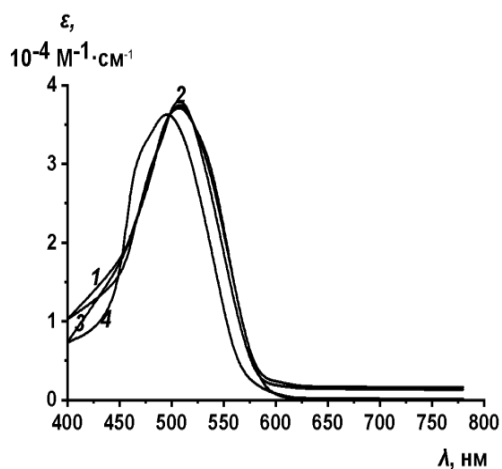


Рисунок 3.5 – Молекулярные спектры поглощения П4R в отсутствии рН 8 (1), рН 6 (3) и в присутствии димедрола рН 8 (2) и папаверина рН 6 (4)

Окраска растворов П4R не отличается от окраски его растворов при введении органических оснований. Максимум светопоглощения П4R в отсутствие и в присутствии ДМ при рН 8 находится при 510 нм, а в присутствии ППВ при рН 6 находится при 520 нм.

Из рисунка 3.5 установлено, что при введении ДМ максимумы на спектрах поглощения П4R не смещаются, а при введении в раствор ППВ наблюдается батохромный сдвиг на 10 нм в растворе.

В таблице 3.2 представлены длины волн максимального светопоглощения и молярные коэффициенты поглощения растворов красителей в отсутствие и присутствии ДМ и ППВ при различных значениях рН.

Таблица 3.2 – Значения λ_{max} (нм) и коэффициентов молярного поглощения (ϵ , л/моль·см) красителей и их ионных ассоциатов при различных условиях

	СФН		СФН-ДМ		СФН-ППВ	
$C_{\text{HCl/pH}}$	λ_{max}	$\epsilon \cdot 10^{-4} \text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$	λ_{max}	$\epsilon \cdot 10^{-4} \text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$	λ_{max}	$\epsilon \cdot 10^{-4} \text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$
2 М	520	2,8±0,1				
1 М	520	2,7±0,1				
2	540	3,9±0,2	540	3,4±0,17	550	2,8±0,1
4	540	3,9±0,2	540	3,5±0,17	550	2,9±0,1
6	550	4,0±0,2	550	3,5±0,2	550	3,1±0,2
8	560	4,0±0,2	570	3,8±0,2	560	3,1±0,2
10	570	4,2±0,2	570	4,3±0,2	570	3,1±0,2
$C_{\text{HCl/pH}}$	Кк		Кк- ДМ		Кк-ППВ	
1 М	570	2,5±0,1				
2	570	2,5±0,1	590	2,7±0,1	600	2,3±0,1
4	550	2,0±0,1	520	1,9±0,1	510	2,3±0,1
6	500	3,7±0,2	500	3,4±0,2	510	2,6±0,1
8	500	3,9±0,2	500	3,4±0,2	500	3,3±0,2
10	500	3,8±0,2	500	3,8±0,2	500	3,5±0,2
$C_{\text{HCl/pH}}$	П4R		П4R-ДМ		П4R-ППВ	
1 М	510	3,6±0,5				
2	510	3,6±0,2	510	3,7±0,2	520	3,5±0,2
4	510	3,7±0,2	510	3,8±0,2	520	3,5±0,2
6	510	3,8±0,2	510	3,7±0,2	520	3,6±0,2
8	510	3,7±0,2	510	3,8±0,2	510	4,1±0,2
10	510	3,8±0,2	510	3,8±0,2	510	4,2±0,2

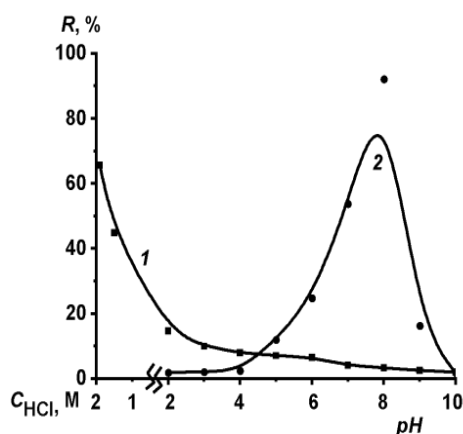
Как видно из таблицы 3.2 и рисунков 3.3, 3.4, 3.5 спектры азокрасителей практически совпадают со спектрами красителей в присутствии ДМ, а спектрофотометрические характеристики не имеют (или имеют очень малую) контрастность, что характерно при образовании ИА по сульфогруппе. Поэтому такие соединения используют в экстракционно-фотометрических и сорбционно-спектроскопических вариантах анализа, для разделения ионного ассоциата от красителя.

Окраска большинства молекул красителей обусловлена переходами $\pi \rightarrow \pi^*$, спектры возникают в молекулах с сопряженными двойными связями, а интенсивность полос поглощения может варьироваться в широких пределах и ϵ может достигать значений 10^5 [214-215].

3.1.2 Сорбция ионных ассоциатов красителей с ДМ и ППВ из растворов на ППУ

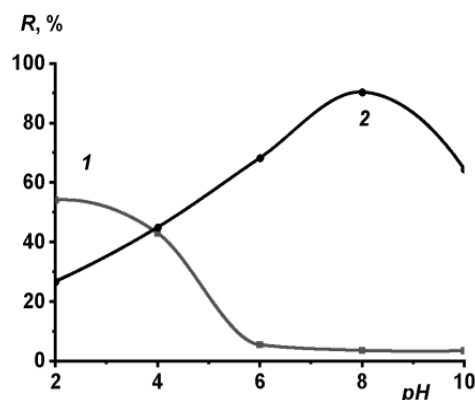
Сорбция СФН и Кк в отсутствии и в присутствии ДМ и ППВ зависит от природы азокрасителя, а также от его структуры и формы существования. С целью выяснения влияния кислотности среды на сорбцию красителей в отсутствии и присутствии органических оснований из растворов на ППУ, изучено влияние этого параметра на степень извлечения окрашенных образцов чистых реагентов и их смеси последовательно с ДМ и ППВ в интервале рН 1÷10.

На рисунках 3.6-3.8 представлена зависимость степени извлечения азокрасителей в отсутствии и присутствии органических оснований из растворов на ППУ от кислотности раствора.



$$c_{\text{СФН}} = 0.6 \times 10^{-4} \text{ M}, c_{\text{ДМ}} = 13.7 \times 10^{-4} \text{ M}$$

а)



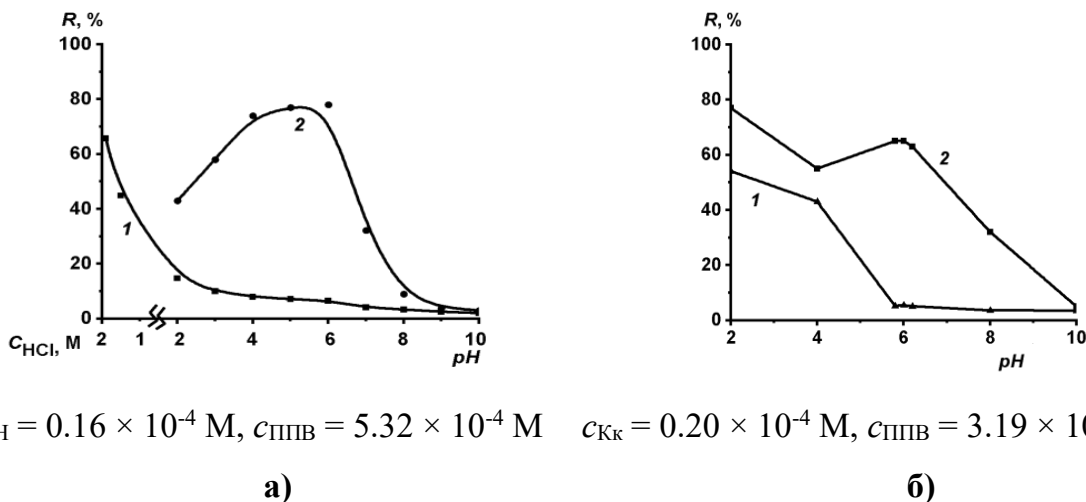
$$c_{\text{Кк}} = 0.16 \times 10^{-4} \text{ M}, c_{\text{ДМ}} = 5.48 \times 10^{-5} \text{ M}$$

б)

Рисунок 3.6 – Влияние кислотности водной фазы на сорбцию: (а) сульфоназо (1) и сульфоназо в присутствии димедрола (2); (б) конго красного (1) и конго красного в присутствии димедрола (2) на ППУ

Как видно из рисунка 3.6 СФН извлекается в кислой среде, при значении pH водного раствора выше 2 степень его извлечения ниже 10%. Степень извлечения СФН на ППУ максимальна в сильно кислой области, поскольку сорбция этого красителя может происходить за счет электростатических взаимодействий анионных частиц с протонированными в кислой среде основными группами ППУ. Уменьшение степени извлечения СФН при увеличении pH раствора связано с уменьшением протонирования азотсодержащих групп ППУ. Максимальные значения степеней извлечения ионных ассоциатов с ДМ и ППВ достигаются при pH водного раствора 8 и 6 соответственно, при этих значениях кислотности сорбция самого красителя менее 5%. При повышении pH водной фазы извлечение ионных ассоциатов СФН с ДМ и ППВ значительно уменьшается, что связано с уменьшением концентрации протонированных форм оснований. Максимальная сорбция наблюдается в области pH, где диссоциированы только сульфогруппы СФН. Характер сорбции СФН в присутствии ДМ резко изменяется, что может быть обусловлено образованием ионных ассоциатов, на извлечение которого большое влияние оказывает гидрофобность соединений, входящего в его состав. Димедрол обладает свойствами основания ($pK_a=8,76$) обусловленные наличием третичного атома азота. В связи с

этим возможно образование устойчивых гидрофобных ассоциатов с анионными формами СФН и Кк. Из строения ДМ и ППВ и по значениям рКа (таблица 3.1) можно сделать вывод, что ДМ является более сильным основанием по сравнению с ППВ.

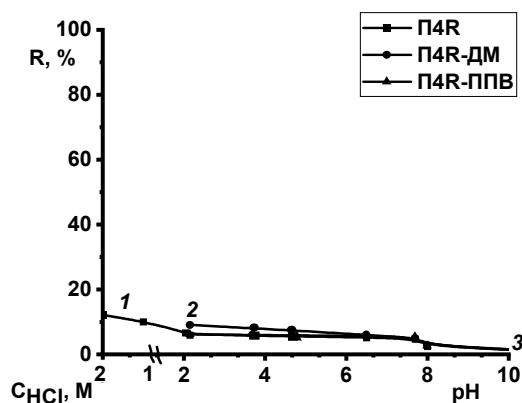


$$c_{\text{СФН}} = 0.16 \times 10^{-4} \text{ М}, c_{\text{ППВ}} = 5.32 \times 10^{-4} \text{ М} \quad c_{\text{Кк}} = 0.20 \times 10^{-4} \text{ М}, c_{\text{ППВ}} = 3.19 \times 10^{-5} \text{ М}$$

Рисунок 3.7 – Влияние кислотности водной фазы на сорбцию: (а) сульфоназо (1) и сульфоназо в присутствии папаверина (2); (б) конго красного (1) и конго красного в присутствии папаверина (2) на ППУ

Из рисунка 3.7 видно, что Кк извлекается в кислой среде, а в слабокислой среде извлечение красителя резко уменьшается, при значении рН водного раствора 6 и выше его степень извлечения ниже 5%. Максимальное извлечение Кк наблюдается в области рН 2-5, вероятно в этом случае сорбция красителя осуществляется как за счёт электростатических, так и гидрофобных взаимодействий с поверхностью сорбента, поскольку фактор гидрофобности Кк (таблица 3.1) намного превышает фактор гидрофобности СФН. В области рН<2 наблюдалось появление третьей фазы, что связано с высокой гидрофобностью молекулярной формы Кк, которая преобладает согласно диаграмме распределения форм красителя в кислых средах.

Максимальные значения степеней извлечения ионных ассоциатов с ДМ и ППВ достигаются при рН водного раствора 8 и 6 соответственно. При повышении рН водной фазы извлечение ионного ассоциата Кк с ДМ и ППВ уменьшается, в щелочной среде (рН 10) степень извлечения менее 5%.



$$c_{\text{П4R}} = 0,40 \times 10^{-4} \text{M}, c_{\text{ДМ}} = 6,85 \times 10^{-4} \text{M}, c_{\text{П4R}} = 0,40 \times 10^{-4} \text{M}, c_{\text{ППВ}} = 5,32 \times 10^{-4} \text{M}$$

Рисунок 3.8 – Влияние кислотности водной фазы на сорбцию П4R (1), П4R в присутствии ДМ (2) и П4R в присутствии ППВ (3) на ППУ

Из рисунка 3.8 видно, что извлечение П4R максимально в кислой среде и меньше 15 % во всем диапазоне pH. Извлечение красителя в присутствии ДМ немного возрастает, а в присутствии ППВ практически неизменно, что не дает необходимой разности для избирательного определения ДМ и ППВ.

На рисунке 3.9 представлена зависимость липофильности азокрасителей СФН, Кк и П4R от кислотности.

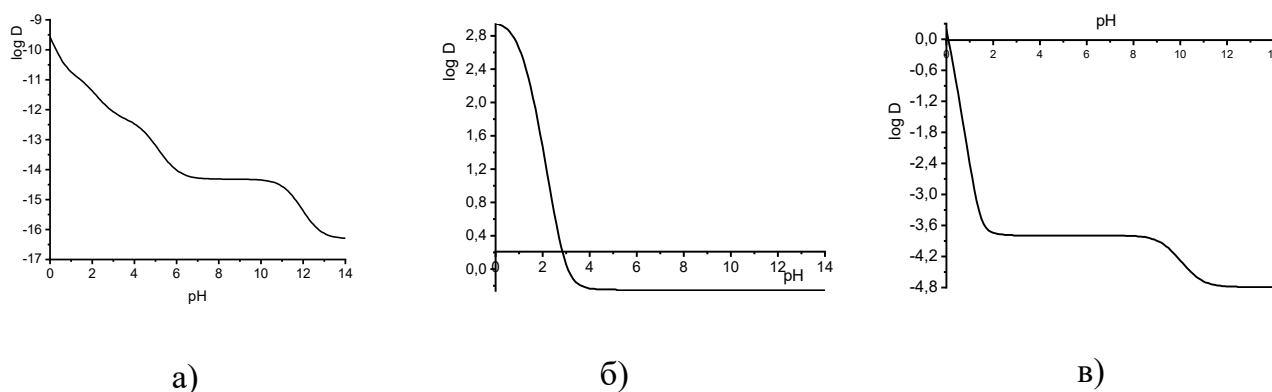


Рисунок 3.9 – Влияние pH на коэффициент распределения logD в системе октанол/вода СФН(а), Кк(б) и П4R(в)

Уменьшение сорбции азокрасителей на ППУ с увеличением pH происходит симбатно уменьшению гидрофобности рис. 3.9 ионизированных форм азокрасителей рисунки 3.6; 3.7 и 3.8.

Установлено, что СФН и Кк в отсутствие ДМ сорбируются на ППУ лишь до pH 6 (рисунки 3.6, 3.7), тогда как диапазон pH извлечения исследуемых ионных ассоциатов СФН-ДМ и Кк-ДМ на ППУ от 5÷9 и 2÷11 соответственно. Максимальные степени извлечения СФН-ДМ и Кк-ДМ наблюдались при pH 8. В качестве оптимального уровня кислотности раствора для извлечения ионных ассоциатов СФН-ППВ и Кк-ППВ выбрано значение pH 6 (рисунки 3.6-3.7; таблица 3.2). Как видно из рисунка 3.1 при выбранном значении pH СФН находится в форме H_2L^{6-} , данная ионизированная форма находится в более широком диапазоне pH 6÷10, а Кк - в форме L^{2-} , ионизированная форма находится в области pH 4÷14. Видно, что значения pH максимальной сорбции ионных ассоциатов коррелируют со значениями pK_a органических оснований ДМ - 8,76 и ППВ - 6,32. В случае П4R (рисунок 3.8) не наблюдается разности в степени извлечения азокрасителя и его ионного ассоциата с ДМ и ППВ на ППУ, что не дает необходимой контрастности для дальнейшей разработки методики определения ДМ и ППВ. Разница в поведении красителей, вероятно, связано с наличием двух NH_2 -групп в структуре СФН и Кк в отличие от П4R, способных к различным типам взаимодействий с ППУ.

Характер зависимости сорбции ионизированных органических соединений от pH раствора указывает на то, что ППУ сорбирует эти соединения в нейтральной форме [205-208, 213-219].

Различия в условиях сорбции азокрасителей и их ионных ассоциатов с органическими основаниями (чистый краситель практически не сорбируется на ППУ) позволила нам применять СФН и Кк для определения ДМ на ППУ.

3.1.3 Определение состава ионных ассоциатов

Метод молярных отношений (насыщения). Установление условий образования исследуемых соединений является первым и необходимым этапом изучения новых систем. Сорбированные на поверхности ППУ ИА были окрашенными, поэтому по

результатам спектрофотометрических измерений оптической плотности исходного раствора и в равновесных условиях оценивали степень извлечения ИА.

Интенсивность окраски ИА азокрасителей с органическими основаниями обусловлена спектральными характеристиками красителей, концентрации которых выбирали таким образом, чтобы величина аналитического сигнала находилась в рабочем диапазоне используемой аппаратуры для последующего детектирования как методом спектрофотометрии, так и методом спектроскопии диффузного отражения.

На рисунке 3.10 представлена зависимость степени извлечения красителя СФН, полученная при проведении сорбции красителя в присутствии различной концентрации ДМ при рН 8 и ППВ при рН 6.

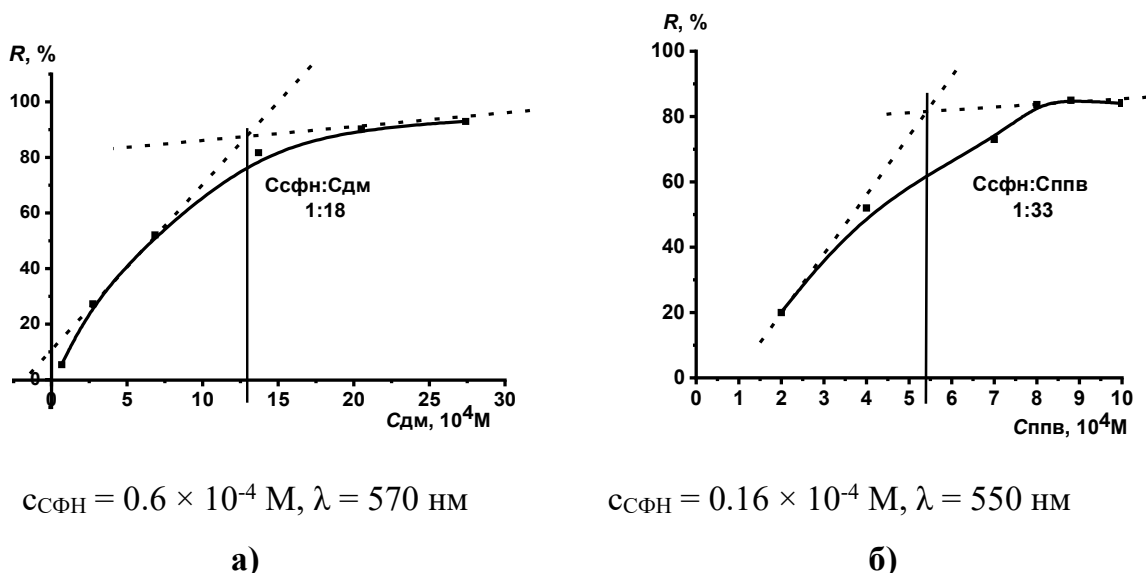
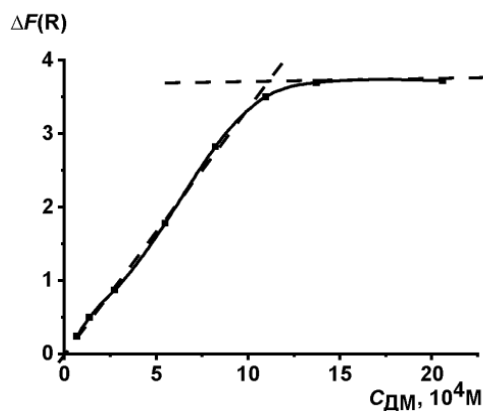


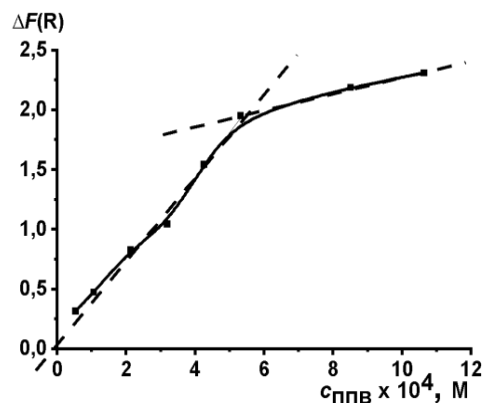
Рисунок 3.10 – Зависимость степени извлечения ионных ассоциатов СФН-ДМ от концентрации ДМ *а)* и СФН-ППВ от концентрации ППВ *б)*

Для установления состава ионных ассоциатов в растворе строили зависимости функции Гуревича–Кубелки–Мунка окрашенных тест-форм на ППУ от концентрации органических оснований при рН 6 для ППВ и рН 8 для ДМ. На рисунке 3.11 представлена зависимость функции F красителя СФН, полученная при проведении сорбции красителя в присутствии различной концентрации ДМ при рН 8.



$$C_{\text{СФН}} = 0.6 \times 10^{-4} \text{ M}, \lambda = 570 \text{ нм}$$

а)



$$C_{\text{СФН}} = 0.16 \times 10^{-4} \text{ M}, \lambda = 560 \text{ нм}$$

б)

Рисунок 3.11 – Зависимость функции Гуревича –Кубелки –Мунка окрашенных тест-форм на ППУ от концентрации: димедрола СФН–ДМ (а) и папаверина СФН–ППВ (б)

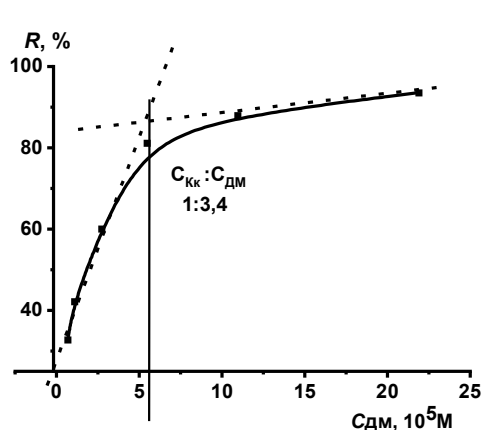
Как видно из рисунка 3.11а, в области концентрации от $0.68 \times 10^{-4} \text{ M}$ до $10.96 \times 10^{-4} \text{ M}$ зависимость аналитического сигнала от концентрации ДМ линейна, точка перегиба кривой насыщения соответствует соотношению концентрации реагентов СФН:ДМ=1:18.

На рисунке 3.11б представлена зависимость функции F красителя СФН, полученная при проведении сорбции красителя в присутствии различных концентраций ППВ при рН 6. Как видно из рисунка, в области концентраций от 0.53×10^{-4} до $5.32 \times 10^{-4} \text{ M}$ зависимость аналитического сигнала от концентрации ППВ линейна, точка перегиба кривой насыщения соответствует соотношению концентрации реагентов СФН:ППВ=1:33, что свидетельствует об образовании ассоциата с низкой константой образования.

Согласно диаграммам распределения форм существования красителей (рисунок 3.1) в области рН 6-10 доминирующей формой СФН является 6-ти зарядный анион H_2L^{6-} , поэтому для образования незаряженных гидрофобных частиц необходимо 6 протонированных частиц органического основания.

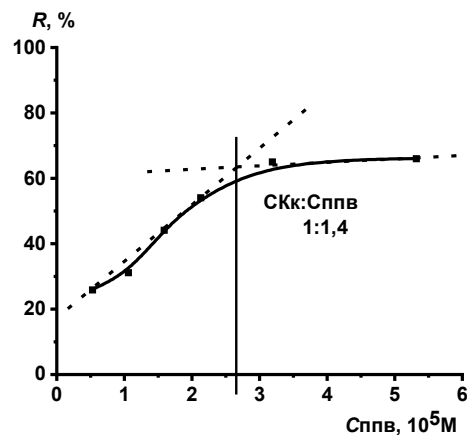
На рисунке 3.12 представлена зависимость степени извлечения красителя Кк, полученная при проведении сорбции красителя в присутствии различной

концентрации ДМ при рН 8 и ППВ при рН 6. Была исследована зависимость степени извлечения ионных ассоциатов Кк-ДМ и Кк-ППВ от концентрации органического основания.



$$C_{KK} = 0.16 \times 10^{-4} \text{ M}, \lambda = 500 \text{ нм}$$

а)

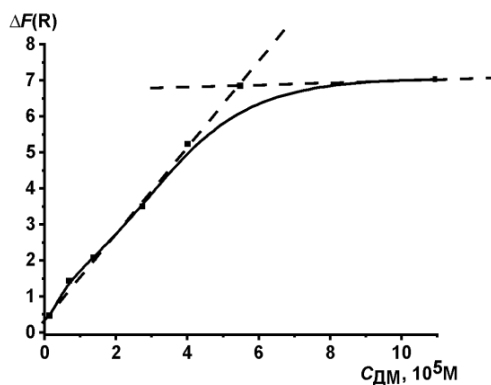


$$C_{KK} = 0.20 \times 10^{-4} \text{ M}, \lambda = 510 \text{ нм}$$

б)

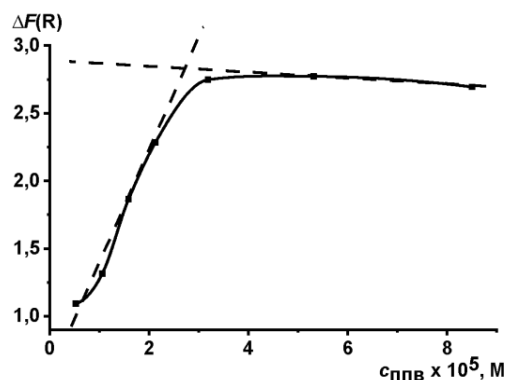
Рисунок 3.12 – Зависимость степени извлечения ионных ассоциатов Кк-ДМ от концентрации ДМ *а)* и Кк-ППВ от концентрации ППВ *б)*

Для установления состава ионных ассоциатов в растворе строили зависимости функции Гуревича–Кубелки–Мунка окрашенных тест-форм на ППУ от концентрации органических оснований при рН 6 для ППВ и рН 8 для ДМ рисунок 3.13.



$$C_{KK} = 0.16 \times 10^{-4} \text{ M}, \lambda = 520 \text{ нм}$$

а)



$$C_{KK} = 0.20 \times 10^{-4} \text{ M}, \lambda = 520 \text{ нм}$$

б)

Рисунок 3.13 – Зависимость функции Гуревича –Кубелки –Мунка окрашенных тест-форм на ППУ от концентрации: димедрола Кк–ДМ (а) и папаверина Кк–ППВ (б)

Установили, что в этом случае точка перегиба кривой насыщения наблюдается при соотношении компонентов Кк : ДМ=1 : 3.4, а в области концентрации от 0.137×10^{-5} до 5.48×10^{-5} М зависимость аналитического сигнала от концентрации ДМ линейна, а в случае ППВ точка перегиба кривой насыщения наблюдается при соотношении компонентов Кк : ППВ = 1 : 1.5. В области концентраций от 0.53×10^{-5} до 3.19×10^{-5} М зависимость аналитического сигнала от концентрации ППВ линейна.

Согласно диаграммам распределения форм существования красителей (рисунок 3.1) в области рН 6-10 доминирующей формой Кк является двухзарядный анион L^{2-} , поэтому для образования незаряженных гидрофобных частиц необходимы 2 протонированные частицы органического основания.

Исходя из строения красителя Кк, имеющего в своей структуре две сульфогруппы, можно сделать вывод об образовании прочного ассоциата красителя с ППВ, состав которого близок к стехиометрии Кк : ППВ = 1 : 2.

Результаты опытов показали, что с увеличением концентрации ДМ и ППВ степень извлечения ионных ассоциатов возрастает в прямолинейной зависимости (рисунки 3.10, 3.12), т.е. увеличивается интенсивность окраски сорбатов, что дает основание использовать эти тест-формы для количественного сорбционно-фотометрического определения ДМ и ППВ.

С учетом значения pK_a (ДМ) = 8.76 можно считать, что при рН 8 не весь димедрол находится в протонированной форме, способной образовывать ионный ассоциат. По этой причине для оценки стехиометрии взаимодействия правильнее использовать соотношение краситель : протонированный ДМ. На основании значения pK_a (ДМ) рассчитали соотношение краситель : протонированный ДМ; оно составило 1 : 2.8 для Кк и 1 : 15 для СФН. Исходя из строения красителя Кк, имеющего в своей структуре две сульфогруппы, можно сделать вывод об образовании прочного ассоциата красителя с ДМ, для образования которого достаточно трехкратного избытка ДМ. В случае СФН – восьмиосновной кислоты необходим практически пятнадцатикратный избыток ДМ.

Метод изомолярной серии. Для уточнения соотношения Кк с органическими основаниями применили классический физико-химический метод изомолярных серий, при котором суммарная молярная концентрация Кк и органического основания была постоянной, но их мольное соотношение плавно изменялось (рисунок 3.14). При

образовании ионного ассоциата изменяется коэффициент диффузного отражения сорбата. Поэтому после сорбции измеряли коэффициент диффузного отражения сорбатов.

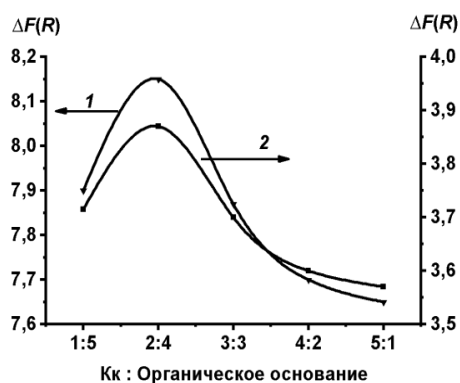


Рисунок 3.14 – Зависимость функции Гуревича-Кубелки-Мунка ионных ассоциатов Кк-ДМ и Кк-ППВ от их мольного соотношения $c_{Кк}=1 \cdot 10^{-4}M$, $\lambda = 520$ нм

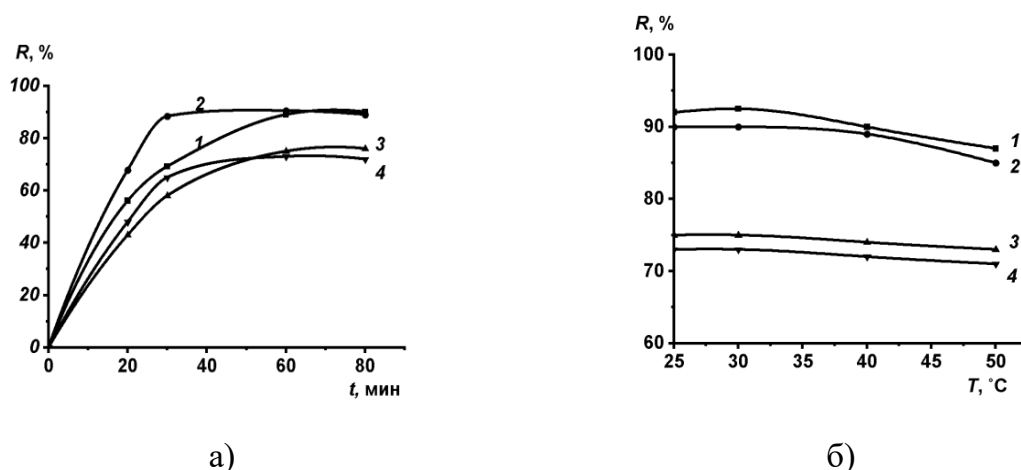
Как видно из рисунка 3.14 соотношение Кк: ДМ и Кк:ППВ =1:2. С учётом строения азокрасителя Кк, в структуре которого две сульфогруппы, можно сделать вывод об образовании прочного ассоциата с ДМ, для образования которого достаточно двукратного избытка ДМ. Для СФН данный метод неприменим, так как в этом случае образуются малопрочные ассоциаты.

3.2 Исследование кинетики сорбции

Для установления оптимальных условий сорбционного извлечения ионных ассоциатов органических оснований с азокрасителями было исследовано влияние времени и скорости перемешивания при оптимальных условиях образования в растворе.

3.2.1 Влияние времени перемешивания и температуры

Для определения оптимального времени контакта фаз и температуры окрашенные формы получали по приведенной методике. Время встряхивания и температуру изменяли в диапазоне от 20 до 80 мин и 25-50°C (рисунок 3.15а).



рН 8: $c_{\text{СФН}}=0,6 \times 10^{-4}\text{M}$; $c_{\text{ДМ}}=13,7 \times 10^{-4}\text{M}$; $c_{\text{Кк}}=0,16 \times 10^{-4}\text{M}$; $c_{\text{ДМ}}=5,48 \times 10^{-5}\text{M}$; рН 6: $c_{\text{СФН}}=0,16 \times 10^{-4}$; $C_{\text{ППВ}}=5,32 \times 10^{-4}\text{M}$; $c_{\text{Кк}}=0,2 \times 10^{-4}\text{M}$; $C_{\text{ППВ}}=3,19 \times 10^{-5}$

Рисунок 3.15 – Влияние времени контакта фаз (а) и температуры (б) на сорбционное извлечение ионных ассоциатов СФН-ДМ (1) и Кк-ДМ (2) ; СФН-ППВ (3) и Кк-ППВ (4)

Из рисунок 3.15а установлено, что максимальная сорбция из растворов ионных ассоциатов органических оснований с азокрасителями на ППУ достигается для Кк при перемешивании в течение 30 минут, тогда как для СФН - в течение 60 минут.

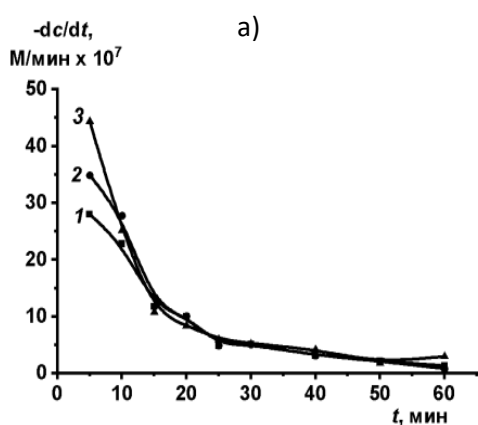
Как показывают результаты рисунок 3.15б, сорбция ионных ассоциатов практически не зависит от изменения температуры водной фазы (25-50°C). Дальнейшие исследования проводили при комнатной температуре (22-26 °C) в течение оптимального времени достижения сорбционного равновесия.

3.2.2 Влияние скорости перемешивания

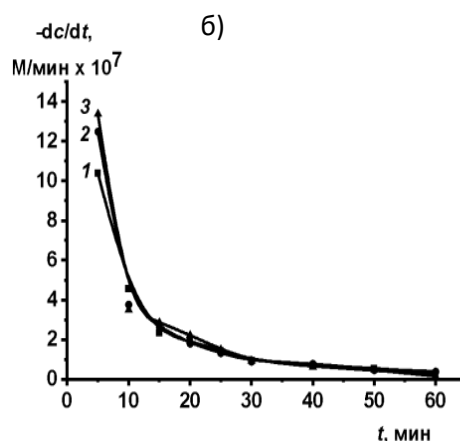
Для сорбционных процессов важное значение имеет кинетика установления сорбционного равновесия. Вне зависимости от типа взаимодействия сорбата с сорбентом первой стадией процесса является диффузия сорбирующихся веществ к поверхности сорбента через «пленку» прилегающей к ней жидкости или газовой фазы. Вторая фаза – диффузия веществ внутри сорбента, а третья – взаимодействие ионов или молекул с функциональными группами сорбента [94]. Суммарная скорость процесса сорбции зависит от скорости самой медленной стадии, поэтому

необходимым является определение скорости - лимитирующей стадии. Изменение абсорбции раствора окрашенного соединения во времени может быть вызвано различными причинами: замедленной скоростью образования ионных ассоциатов, последовательным образованием нескольких веществ той же системы, окислением или восстановлением продуктов реакции или реагента и другими причинами.

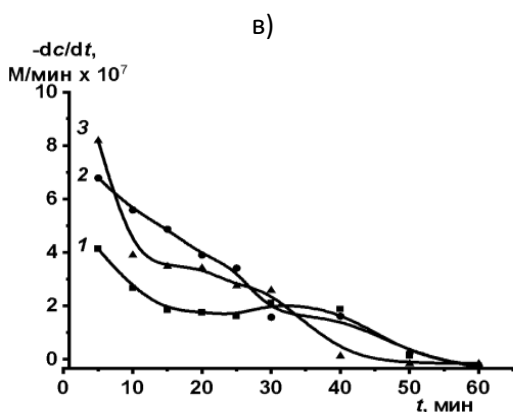
Извлечение ионных ассоциатов можно разделить на 2 стадии : первая характеризуется высокой скоростью взаимодействия - внешняя диффузия, а вторая более медленная - внутренняя диффузия. В целом сорбция ограничена диффузией ионных ассоциатов к функциональным группам ППУ. Кинетические кривые зависимости $-dc/dt$ от времени перемешивания отражены на рисунке 3.16.



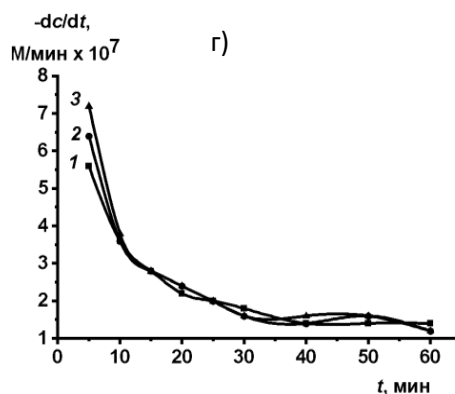
$C_{\text{СФН}} = 0,6 \times 10^{-4} \text{M}$, $C_{\text{ДМ}} = 13,7 \times 10^{-4} \text{M}$,
 $\lambda = 570 \text{ нм}$



$C_{\text{Кк}} = 0,16 \times 10^{-4} \text{M}$, $C_{\text{ДМ}} = 5,48 \times 10^{-5} \text{M}$,
 $\lambda = 500 \text{ нм}$



$C_{\text{СФН}} = 0,16 \times 10^{-4} \text{M}$, $C_{\text{ППВ}} = 5,32 \times 10^{-4} \text{M}$,
 $\lambda = 550 \text{ нм}$



$C_{\text{Кк}} = 0,20 \times 10^{-4} \text{M}$, $C_{\text{ППВ}} = 3,19 \times 10^{-5} \text{M}$,
 $\lambda = 510 \text{ нм}$

Рисунок 3.16 – Кинетические кривые зависимости функции $-dc/dt$ от времени перемешивания раствора с различной интенсивностью перемешивания 1-200 об/мин, 2- 400 об/мин, 3- 600 об/мин: СФН-ДМ (а) и Кк-ДМ (б); СФН-ППВ (в) и Кк-ППВ (г)

В связи с тем, что при увеличении скорости перемешивания возрастает скорость сорбции СФН-ДМ и СФН-ППВ можно говорить о том, что лимитирует внешнедиффузная кинетика. При увеличении скорости перемешивания скорость сорбции Кк-ДМ и Кк-ППВ остается практически неизменной – лимитирует внутридиффузионная кинетика.

Метод Бойда-Адамсона. Для подтверждения полученных закономерностей и оценки вклада внешней и внутренней диффузии в процесс сорбции экспериментальные кинетические зависимости представляют в координатах уравнений Бойда-Адамсона [220]. Для внешнедиффузионных процессов кинетическая кривая должна быть линейной на начальном этапе поглощения ИА из раствора, если представить ее в координатах $-\ln(1 - F)$ от t , (где t – время, F – степень достижения равновесия в системе, рассчитываемая как $F = at/a_e$, где at – количество сорбированного вещества в момент времени t , ммоль/г; a_e – количество сорбированного вещества в состоянии равновесия, ммоль/г), и выходящей из начала координат. Для процессов, характеризующих внутреннюю диффузию, кривая, построенная в координатах F от $1/2t$ быть линейна на начальном участке [220, 221].

Кинетические кривые, построенные по методу Бойда-Адамсона представлены на рисунке 3.17.

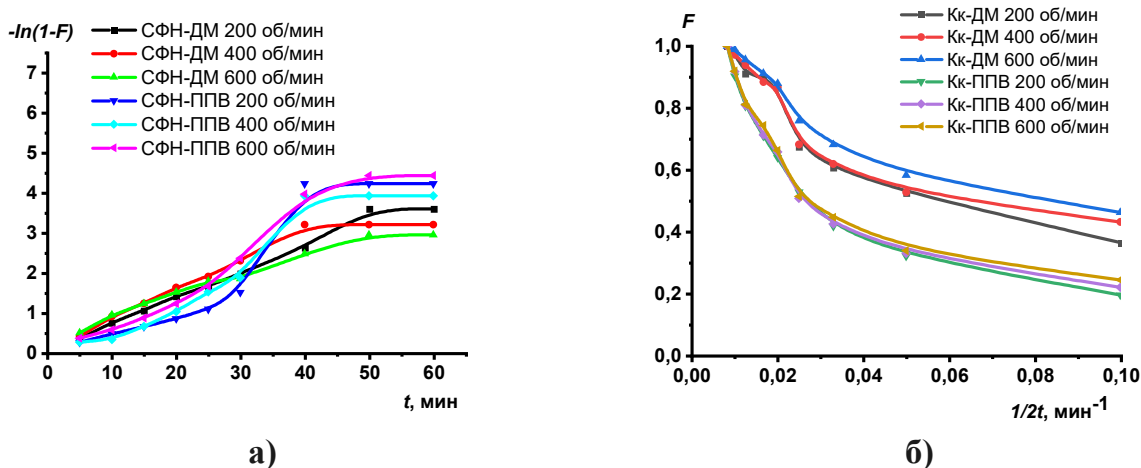


Рисунок 3.17 – Кинетические кривые сорбции ИА органических оснований (а) с сульфоназо ($c_{\text{СФН}} = 0.16 \times 10^{-4} \text{M}$, $c_{\text{ППВ}} = 5.32 \times 10^{-4} \text{M}$, $\lambda = 550 \text{ nm}$) и (б) с конго красным ($c_{\text{Кк}} = 0.20 \times 10^{-4} \text{M}$, $c_{\text{ППВ}} = 3.19 \times 10^{-5} \text{M}$, $\lambda = 510 \text{ nm}$) из раствора на ППУ, построенные в координатах Бойда-Адамсона

Для количественной оценки выбирали линейный участок на начальной стадии процесса и определяли значения коэффициентов корреляции (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Значения коэффициентов корреляции для линейных участков кинетических кривых сорбции ИА из раствора на ППУ, построенных в координатах Бойда-Адамсона

Ионный ассоциат	Коэффициент корреляции, r		
	200 об/мин	300 об/мин	600 об/мин
СФН-ДМ	0.9976	0.9969	0.9942
СФН-ППВ	0.9828	0.9868	0.9912
Кк-ДМ	-0.9856	-0.9889	-0.9901
Кк-ППВ	-0.9425	-0.9573	-0.9781

Линейность зависимостей $-\ln(1-F)=f(t)$ и $F=f(1/2t)$ характеризуются достаточно высокими коэффициентами корреляции, что позволяет сделать предположение о преобладании внешнедиффузионного механизма для ИА СФН и внутридиффузионного механизма для ИА Кк сорбционных процессов. Анализ кинетических кривых позволил определить оптимальную скорость перемешивания для достижения сорбционного равновесия, таким образом, для всех ИА азокрасителей с органическими основаниями выбрана скорость 400 об-/мин.

3.3 Влияние ионной силы

Ионная сила раствора оказывает существенное влияние на избирательность ионного обмена за счет экранирования функциональных групп сорбента ионами фонового электролита и снижения активности ионов, а также изменения гидратации ионов. Кроме того, с изменением кислотности и солевого состава могут изменяться сорбционные свойства ППУ за счет модифицирования их ионами гидроксония и щелочных металлов. Известно, что ППУ протонируются при контакте с растворами минеральных кислот [87]. Данные о влиянии хлорида натрия на сорбцию азокрасителей СФН и Кк и их ионных ассоциатов с ДМ и ППВ на ППУ отображены на рисунке 3.18.

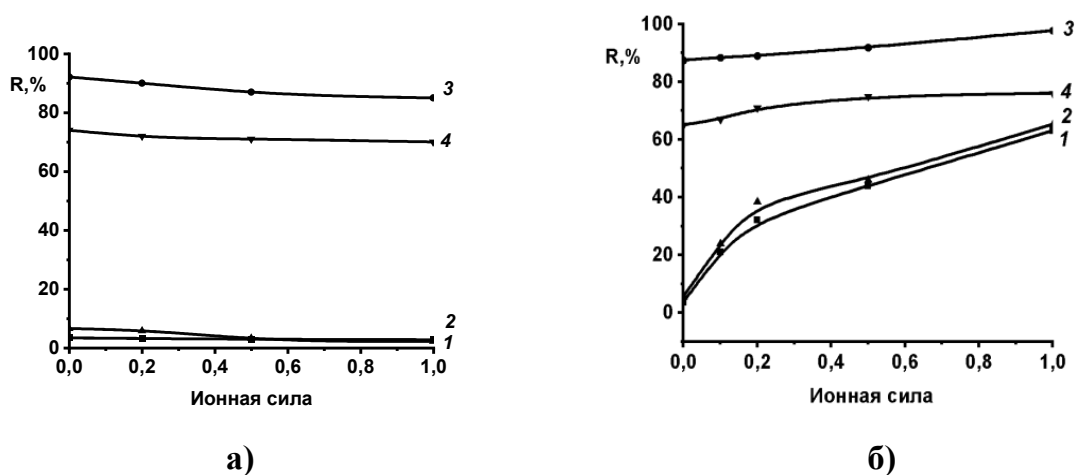


Рисунок 3.18 – Зависимость степени сорбции: а) СФН рН 8 (1), рН 6 (2) и его ионных ассоциатов с ДМ (3) и ППВ (4); б) Кк рН 8 (1), рН 6 (2) и его ионных ассоциатов с ДМ и ППВ - от ионной силы ($V = 25,0$ мл, $m_c = 0,04 \pm 0,001$ г) при оптимальных условиях извлечения

Степень извлечения СФН уменьшается менее чем на 1 % при увеличении концентрации хлорида натрия от 0 до 1 М. Для ионных ассоциатов СФН-ДМ и СФН-ППВ степень извлечения уменьшается незначительно. В случае Кк степень его извлечения увеличивается на 30 % при увеличении концентрации хлорида натрия от 0 до 1 М. Наиболее резкое увеличение степени сорбции наблюдается при ионной силе больше 0,05 М. Для ионных ассоциатов Кк-ДМ и Кк-ППВ степень извлечения увеличивается на 10 % при увеличении концентрации хлорида натрия от 0 до 1 М, с наиболее резким увеличением степени сорбции при ионной силе больше 0,2 М, что может быть связано с “солевым эффектом” – влиянием электролита на растворимость соединения.

Фактор гидрофобности Кк превышает фактор гидрофобности СФН и поэтому Кк более чувствителен к изменению ионной силы раствора. Ионный ассоциат Кк-ДМ так же характеризуется большей гидрофобностью по сравнению с ионным ассоциатом СФН-ДМ и различным механизмом сорбции на ППУ. Поэтому сорбция менее гидрофобного красителя СФН и его ионного ассоциата с ДМ не зависят от ионной силы раствора. Исходя из этого применение Кк для определения ДМ в матрице сложного состава затруднено большим влиянием ионной силы и ошибками связанными с этим.

3.4 Изотермы сорбции

Построение изотерм сорбции - традиционный подход в исследовании сорбции. Анализ изотерм позволяет предположить механизмы сорбции, а также рассчитать некоторые важные физико-химические параметры сорбционного равновесия. Нами предпринята попытка построения изотерм сорбции ИА димедрола с СФН и Кк. В этом случае сорбируется не индивидуальное вещество, а ИА, образующийся из двух компонентов. Исследования проводили только для димедрола для оценки роли красителя на сорбционный процесс. Для построения изотерм сорбции готовили серию растворов с постоянным мольным соотношением азокрасителя и органического основания, соответствующее точке перегиба на кривой насыщения, изменяя при этом их суммарную концентрацию (отношение Кк:ДМ = 1:3; СФН:ДМ-1:18). Полученные растворы приводили к оптимальным условиям извлечения ИА, а после установления равновесия определяли концентрацию ИА в водной фазе. Полученные данные представлены на рисунке 3.19.

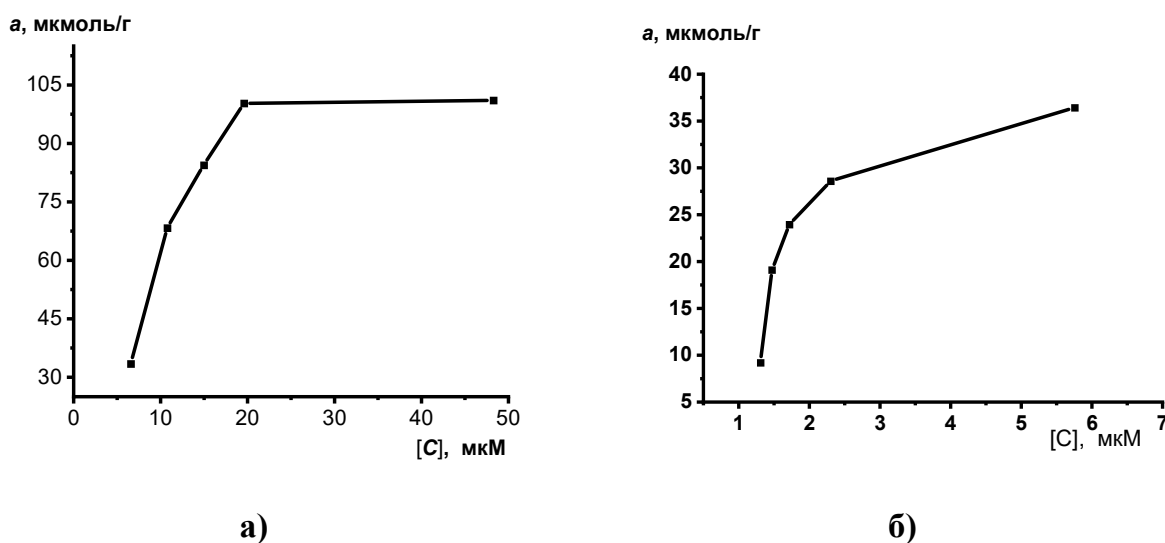


Рисунок 3.19 – Изотермы сорбции СФН-ДМ (а) и Кк-ДМ (б) на ППУ при рН 8 ($m_c = 0,04 \pm 0,001$ г)

Рассчитанные значения сорбционной емкости и коэффициентов распределения ИА СФН-ДМ и Кк-ДМ приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Значения сорбционной емкости (a , мкмоль/г) и коэффициентов распределения (D , см³/г) ИА СФН-ДМ и Кк-ДМ при сорбции на ППУ

СФН-ДМ				
$C_{\text{СФН}}, 10^4 \text{ M}$	$C_{\text{ДМ}}, 10^4 \text{ M}$	$[\text{СФН}], \text{ мкМ}$	$a, \text{ мкмоль/г}$	$D \cdot 10^{-3}, \text{ см}^3/\text{г}$
1.2	21.9	10.8	68	6.0
1.4	25.6	12.8	76	6.0
1.5	27.4	15.0	84	6.0
1.8	32.9	19.6	100	5.0
2.1	38.4	48.3	101	2.1
Кк-ДМ				
$C_{\text{Кк}}, 10^4 \text{ M}$	$C_{\text{ДМ}}, 10^4 \text{ M}$	$[\text{Кк}], \text{ мкМ}$	$a, \text{ мкмоль/г}$	$D \cdot 10^{-3}, \text{ см}^3/\text{г}$
0.16	0.6	1.3	9	13.0
0.32	1.2	1.5	19	13.0
0.40	1.5	1.7	24	14.0
0.48	1.8	2.0	29	15.0
0.64	1.5	5.8	36	6.3

Определены диапазоны линейности изотерм сорбции и представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Диапазон линейности изотерм сорбции ИА на ППУ и значение коэффициентов распределения (D) ($n = 5, P = 0,95$)

Ионный ассоциат	Область Генри, мкМ	$D \cdot 10^{-3}, \text{ см}^3/\text{г}$
СФН-ДМ	10.8-19.6	5.0 ± 0.7
Кк-ДМ	1.3-2.0	15.0 ± 1.6

Установлено, что оценочные значения коэффициента распределения в области Генри для Кк в 3 раза выше чем для СФН.

Определены значения максимальной сорбционной емкости сорбентов (таблице 3.6) по отношению к ионным ассоциатам am , на основании которой оценены площади поверхности сорбентов, приходящиеся на проекцию молекулы ИА, на ППУ). Оценку площади поверхности сорбента, приходящуюся на молекулу ИА (Si) проводили по формуле:

$$S_i = \frac{S_{уд} \cdot 10^{21}}{a_m \cdot N_a},$$

где $S_{уд}$ – удельная поверхность ППУ, 0,3 м²/г, a_m – максимальная сорбционная емкость ммоль/г, N_a – число Авогадро, 6,02×10²³ моль⁻¹.

Такой способ широко применяется для сорбентов, отличающихся жесткой структурой матрицы, например, кремнеземов, оксида алюминия и др. Для ППУ удельная поверхность, 0,3-1 м²/г, определена методом тепловой десорбции азота и вероятно занижена.

Таблица 3.6 – Максимальная емкость (a_m) и площадь поверхности S_i сорбента, приходящаяся на ионный ассоциат

ИА	S^* , нм ²	a_m , ммоль/г	S_i , нм ²
СФН-ДМ	29.3	0.106	0.005
Кк-ДМ	14.2	0.036	0.014
* - Площадь ИА оценена с использованием программ Avogadro и MoloVol			

Рассчитанная площадь поверхности ППУ на ионные ассоциаты СФН-ДМ и Кк-ДМ значительно меньше размеров ИА, что может быть связано с рядом причин: внутри полимерной матрицы ППУ молекулы ИА могут находиться в виде димеров, тримеров или более крупных агрегатов, а также некорректно определенной удельная поверхность ППУ.

3.5 Микроскопические исследования

Изображения микроструктур пенополиуретана до и после сорбции ионных ассоциатов получали с использованием метода оптической микроскопии на металлографическом микроскопе Olympus GX53. Исследования проводились в режимах светлого и темного поля, ДИК, простом поляризованном свете. Оптическая система UIS2 гарантирует получение изображений с высоким разрешением, истинной цветовой гаммой и сохранением формы образцов при наблюдении.

Структура пенополиуретана до сорбции ионных ассоциатов представлена на рисунке 3.20.

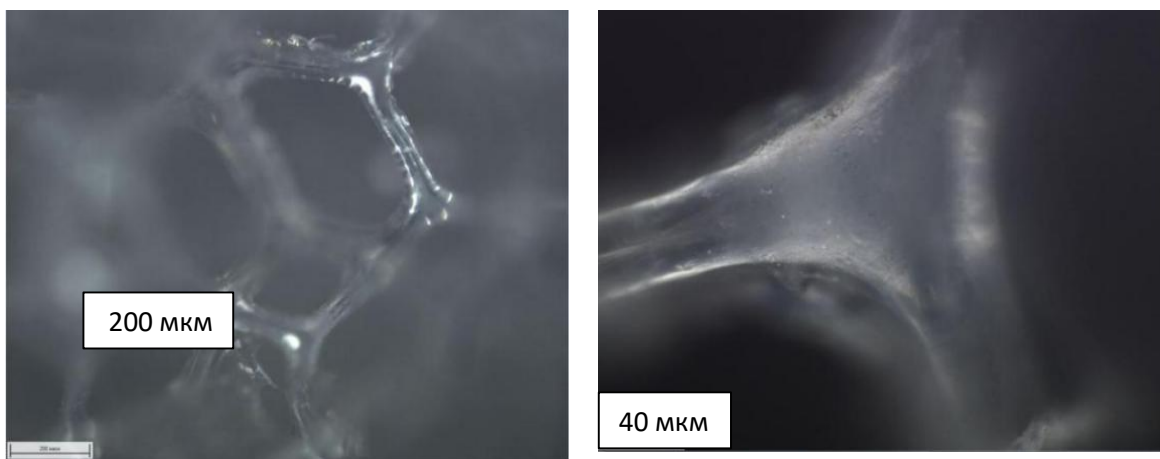
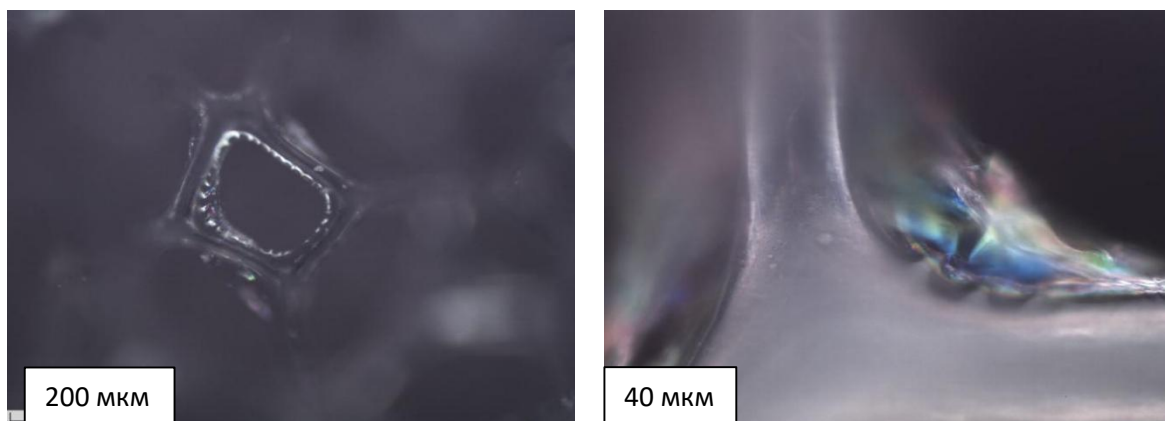
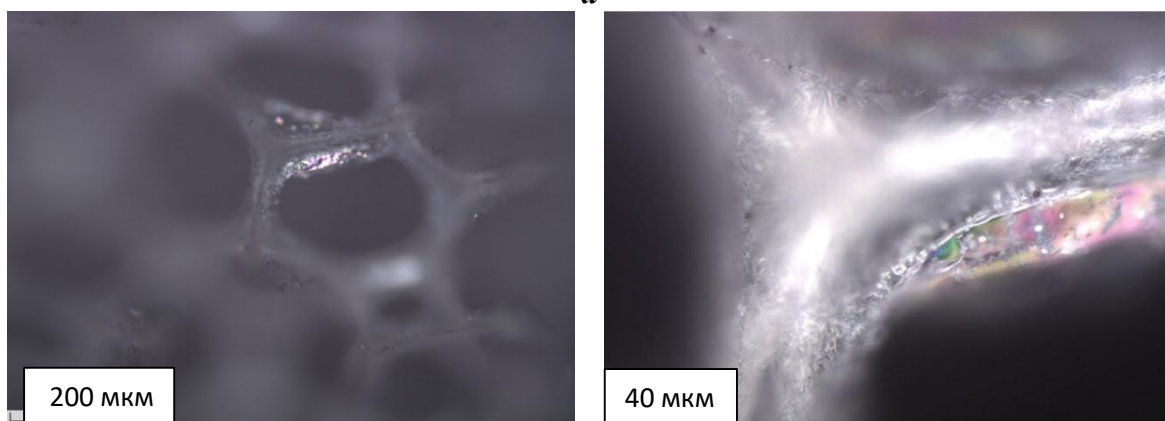


Рисунок 3.20 – Микроструктура образца пенополиуретана до сорбции ионных ассоциатов

Структура пенополиуретана после сорбции ионных ассоциатов СФН-ДМ и СФН-ППВ представлена на рисунке 3.21.



a



б

Рисунок 3.21 – Микроструктура образца пенополиуретана после сорбции ионных ассоциатов СФН-ДМ *a* и СФН- ППВ *б*

Структура пенополиуретана после сорбции ионных ассоциатов Кк-ДМ и Кк- ППВ представлена на рисунке 3.22.

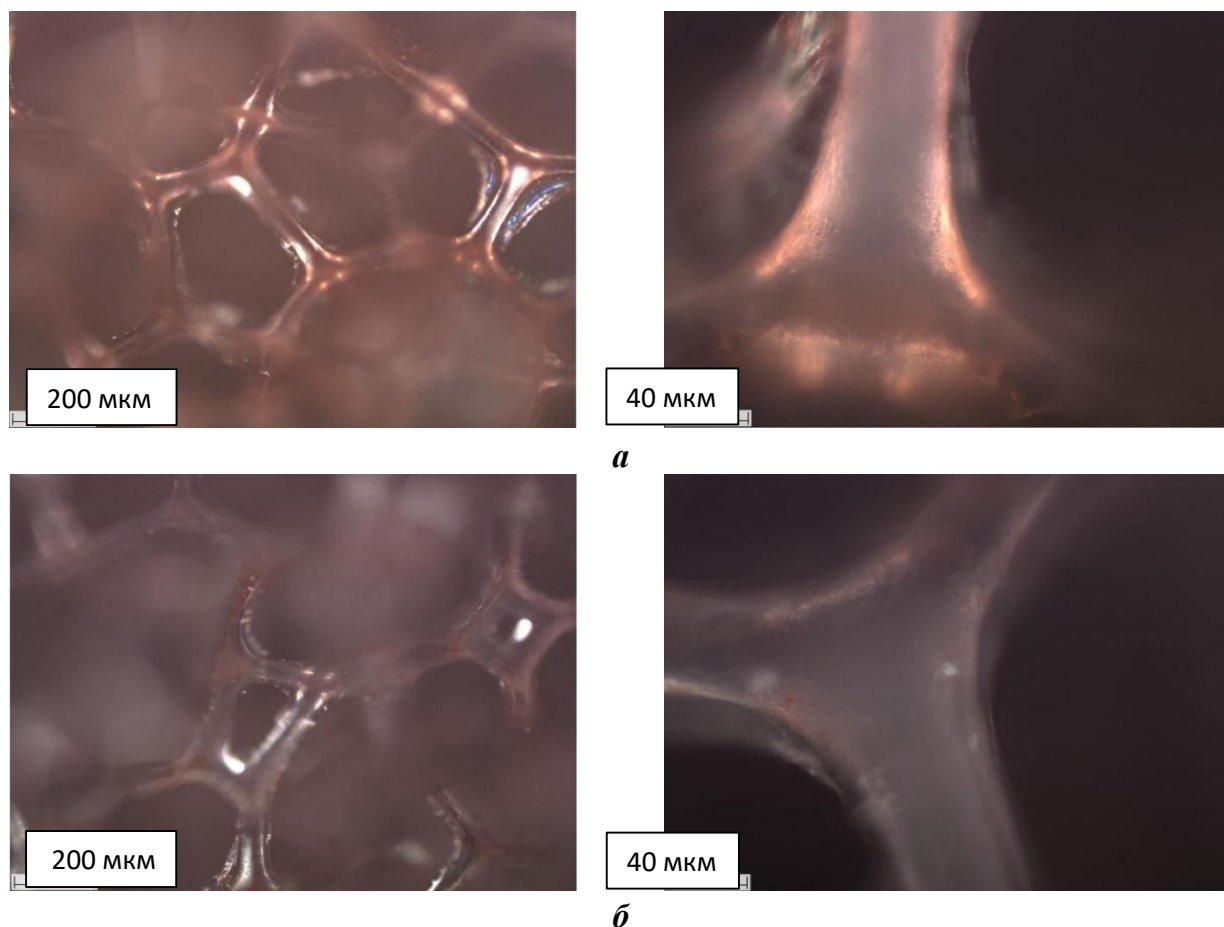


Рисунок 3.22 – Микроструктура образца пенополиуретана после сорбции ионных ассоциатов Кк-ДМ *а* и Кк- ППВ *б*

Полученные данные свидетельствуют о принципиальном различии объемного распределения ионных ассоциатов внутри пенополиуретана. В случае СФН ИА проходит внутрь ячейки с образованием капли. ИА с Кк сорбируется на самих мембранах, окрашивая их.

Таким образом, установлено, что природа красителя влияет как на кинетику, так и термодинамику (коэффициент распределения) сорбции ИА димедрола и папаверина на ППУ. Также наблюдается различие объемного распределения ИА в фазе сорбента. Все эти факторы могут существенно повлиять на аналитические характеристики разрабатываемого метода.

4 Сорбционно-спектроскопическое, цветометрическое и тест-определение ДМ и ППВ

Переход аналита в виде ионного ассоциата с азокрасителем из водной фазы на поверхность сорбента может осуществляться за счет различных типов взаимодействий между сорбатом и сорбентом и может сопровождаться изменением спектральных характеристик сорбатов.

Установлено, что с ростом концентрации ДМ и ППВ наблюдается пропорциональное увеличение интенсивности окраски сорбатов, что может быть использовано для определения этих соединений непосредственно в фазе сорбента.

Регистрацию аналитического сигнала сорбатов проводили методами спектрофотометрии, спектроскопии диффузного отражения, цветометрии, а также с помощью визуального контроля (тест-методы).

4.1 Сорбционно-спектрофотометрическое определение димедрола

Анализ экспериментальных данных, полученных в работе указывает на перспективность применения реакции взаимодействия димедрола с сульфоназо для разработки твердофазно-спектрофотометрического метода анализа лекарственных форм на содержание димедрола.

Твердофазная спектрофотометрия (ТФС) является современным гибридным методом анализа, рационально сочетающим концентрирование и последующее прямое измерение светопоглощения сорбента после сорбции им вещества. Этот метод был предложен в 1976 году японскими химиками К. Йошимурой, Х. Ваки и С. Охаши, впервые обнаружившими прямую пропорциональную зависимость между концентрацией иона в исходном растворе и светопоглощением твердой фазы. Авторами было показано, что даже при толщине слоя твердой фазы 1 см чувствительность повышается в 10 раз по сравнению с определением компонента в растворе, погрешность определения не превышает 5-10% [216, 217].

С твердофазной спектрофотометрией хорошо сочетается концентрирование элементов на пенополиуретанах. Высокая чувствительность определений обеспечивается высокой эффективностью концентрирования на ППУ.

Для построения спектров поглощения и градуировочного графика измеряли оптическую плотность, полученных для тест-шкалы сорбатов (рисунок 4.1).

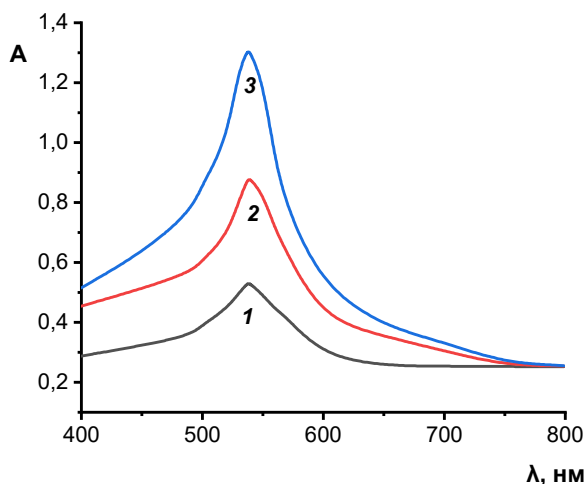


Рисунок 4.1 – Спектры поглощения таблеток ППУ после сорбции ионного ассоциата СФН-ДМ. 1 – $C_{\text{ДМ}} = 0.08$ мг/мл; 2 – $C_{\text{ДМ}} = 0.24$ мг/мл; 3 – $C_{\text{ДМ}} = 0.4$ мг/мл

Максимальное светопоглощение наблюдается при $\lambda = 538$ нм. При данной длине волны была построена градуировочная зависимость оптической плотности от концентрации ДМ (рисунок 4.2).

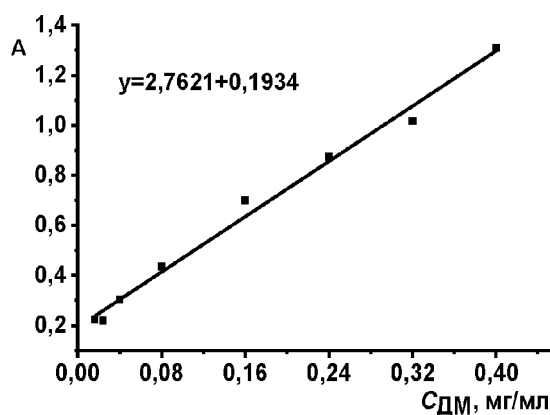


Рисунок 4.2 – Градуировочный график $A=f(C_{\text{ДМ}})$, для определения концентрации ДМ методом ТФС. $c_{\text{СФН}} = 0.4 \times 10^{-4}$ М, $\lambda = 538$ нм

Подчинимость закону светопоглощения наблюдается в пределах 0,02 - 0,40 мг/мл [222, 223]. Измеряли светопоглощение исследуемых сорбатов. Полученные результаты обработали методом математической статистики (таблица 4.2).

Практическая значимость окрашенных соединений, как правило, определяется их чувствительностью к данному соединению. Чувствительность реакции оценивали величиной коэффициента молярного поглощения, нижним и верхним пределам подчинимости закону светопоглощения. Коэффициент молярного поглощения рассчитали из математического выражения закона светопоглощения.

Реакция образования ионных ассоциатов является достаточно чувствительной. Молярный коэффициент поглощения, рассчитанный методом насыщения, составляет 12300.

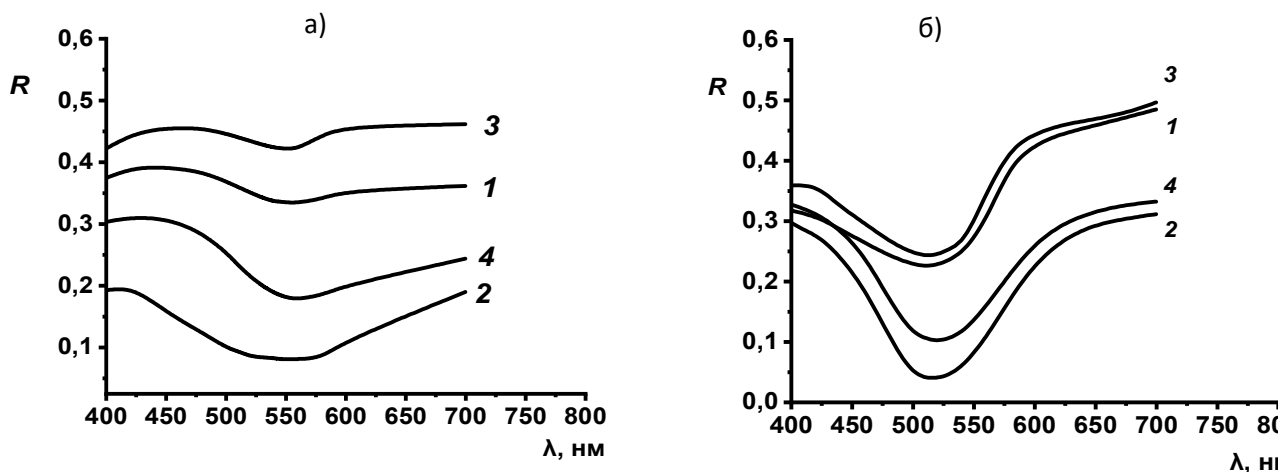
Данный метод не применялся для остальных тест-шкал (Кк-ДМ, Кк-ППВ, СФН-ППВ) в связи с технической сложностью равномерного наполнения кюветы образцом ППУ. В связи с этим актуальна разработка методики сорбционно-спектроскопического определения органических оснований.

4.2 Зависимость функции Гуревича-Кубелки-Мунка от концентрации органических оснований

Спектр диффузного отражения ППУ характеризуется отсутствием значительного поглощения в видимой области спектра и это было использовано нами для разработки сорбционно-спектроскопических методик определения ДМ.

Установлено [224, 225], что интенсивность полосы в спектрах диффузного отражения сорбатов обратно пропорциональна концентрации ДМ и ППВ, что может быть использовано для определения этих соединений непосредственно в фазе сорбента.

На рисунке 4.3 приведены спектры диффузного отражения азокрасителей в отсутствии и присутствии органических оснований.



(1),(2): $C_{\text{СФН}}=0.60 \times 10^{-4} \text{M}$, $C_{\text{ДМ}}=8.22 \times 10^{-4} \text{M}$; (1),(2): $C_{\text{Кк}}=0.16 \times 10^{-4} \text{M}$, $C_{\text{ДМ}}=5.48 \times 10^{-5} \text{M}$;
 (3),(4): $C_{\text{СФН}}=0.16 \times 10^{-4} \text{M}$, $C_{\text{ППВ}}=5.32 \times 10^{-4} \text{M}$; (3),(4): $C_{\text{Кк}}=0.20 \times 10^{-4} \text{M}$, $C_{\text{ППВ}}=5.32 \times 10^{-5} \text{M}$

Рисунок 4.3 – Спектры диффузного отражения красителей и ионных ассоциатов на ППУ: **а)** pH 8: СФН (1) и СФН-ДМ(2); pH 6: СФН (3) и СФН-ППВ (4); **б)** pH 8: Кк (1) Кк-ДМ (2); pH 6: Кк (3) и Кк-ППВ (4)

Минимум светоотражения на спектрах диффузного отражения СФН при pH 8 находится при 560 нм, а при введение ДМ смещается bathochromно и находится при 570 нм. Минимум светоотражения на спектрах диффузного отражения СФН при pH 8 находится при 550 нм, а в присутствии ППВ при 560 нм. Минимум светоотражения на спектрах диффузного отражения Кк при pH 8 находится при 510 нм, а при введение ДМ смещается bathochromно и находится при 520 нм. Минимум светоотражения на спектрах диффузного отражения Кк при pH 6 находится при 510 нм, а в присутствии ППВ при 520 нм.

Значение F увеличивалось при постоянной концентрации красителя и переменнo возрастающей концентрации органического основания в фазе сорбента. Рассчитанные значения молярного коэффициента поглощения ε для ионных ассоциатов и оптимальные условия их извлечения сведены в таблицу 4.1. Можно видеть, что значения ε ($\Delta F/a$) для ассоциатов Кк значительно выше этого показателя для ассоциатов с СФН. При этом отметим, что молярные коэффициенты поглощения для данных красителей и их ионных ассоциатов в водном растворе в диапазоне 1М HCl – pH 10 не меняются.

Таблица 4.1 – Значения $\lambda_{\min}$ ионных ассоциатов красителей и органических оснований в фазе сорбента, нм

Ионный ассоциат	pH	$\lambda_{\min}$	$\varepsilon \cdot 10^4, \text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ (в растворе)	$\Delta F/a$ $\Gamma \cdot \text{мкмоль}^{-1}$
СФН-ДМ	8	570	$3,79 \pm 0,19$	$6,1 \pm 0,2$
СФН-ППВ	6	560	$3,43 \pm 0,17$	$3,6 \pm 0,2$
Кк-ДМ	8	520	$3,07 \pm 0,15$	212 ± 10
Кк-ППВ	6	520	$2,64 \pm 0,13$	66 ± 3

Построенные градуировочные графики зависимости функции ΔF от концентрации органических оснований в водной фазе при характеристических длинах волн отражены на рисунке 4.4.

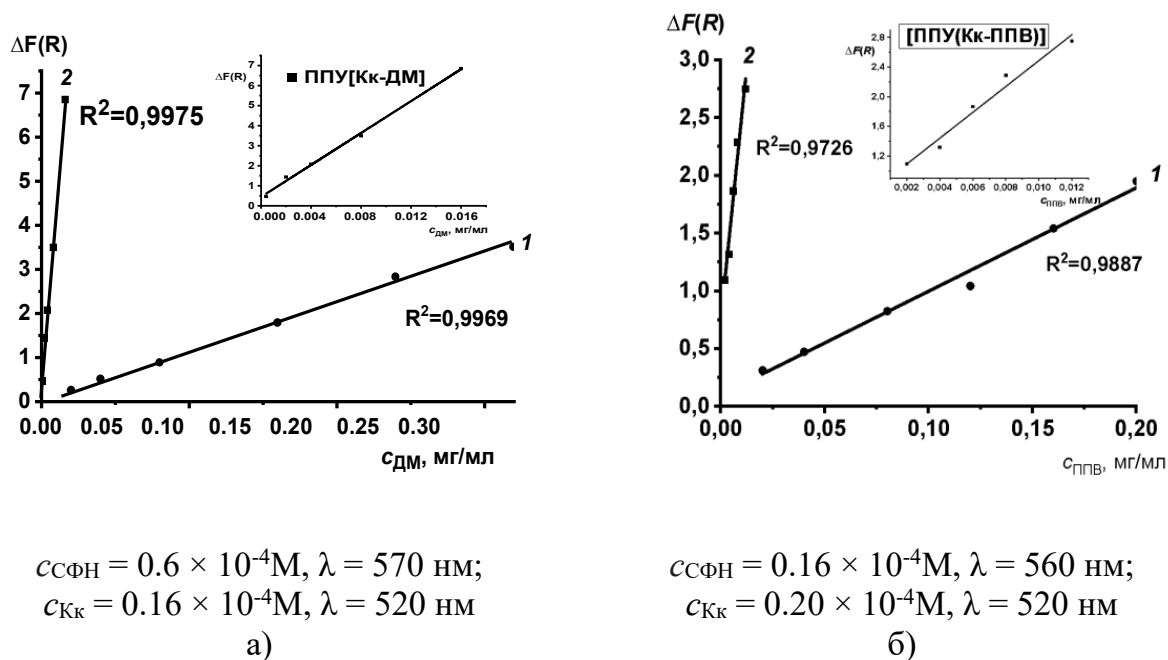


Рисунок 4.4 – Градуировочные графики зависимости функции F от концентрации: **а)** димедрола в растворе при определении в виде ионных ассоциатов с сульфоназо (1) и конго красным (2); **б)** папаверина в растворе при определении в виде ионных ассоциатов с сульфоназо (1) и конго красным (2)

Как видно из рисунка 4.4а, в области концентрации от $0,68 \cdot 10^{-4} \text{M}$ до $10,96 \cdot 10^{-4} \text{M}$ для СФН-ДМ и в области концентрации от $0,137 \cdot 10^{-5} \text{M}$ до $5,48 \cdot 10^{-5} \text{M}$ для Кк-ДМ наблюдается линейная зависимость аналитического сигнала от концентрации ДМ.

В области концентраций от $0.53 \cdot 10^{-4}$ до $5.32 \cdot 10^{-4}$ М (рисунок 4.4б) для СФН-ППВ и в области концентрации от $0.53 \cdot 10^{-5}$ до $3.19 \cdot 10^{-5}$ М для Кк-ППВ зависимость аналитического сигнала от концентрации ППВ линейна.

В таблице 4.2 представлены значения диапазона их линейности и нижней границы определяемых содержаний ДМ и ППВ. Предел обнаружения разработанных сорбционно-спектроскопических метод определения при извлечении красителей из объема пробы 25,0 мл рассчитывали по формуле $c_{\min} = 3S_0/S'$, где S_0 – стандартное отклонение функции Гуревича-Кубелки-Мунка, рассчитанной из коэффициентов диффузного отражения по формуле $F = (1-R)^2/(2R)$, для контрольного опыта (из 5 измерений); S' – угловой коэффициент градуировочной зависимости

$$\Delta F - c; \Delta F = F - F_0,$$

где F – функция Гуревича-Кубелки-Мунка ППУ с ионными ассоциатами, F_0 – функция Гуревича-Кубелки-Мунка чистого сорбента.

А также рассчитан абсолютный предел обнаружения при определении ДМ и ППВ методом спектроскопии диффузного отражения с учетом навески сорбента.

Таблица 4.2 – Характеристики уравнений линейной регрессии сорбционно-спектроскопического определения: ДМ с помощью сульфоназо ($c_{\text{СФН}} = 0.6 \cdot 10^{-4}$ М, $\lambda = 570$) и конго красного ($c_{\text{Кк}} = 0.16 \cdot 10^{-4}$ М, $\lambda = 520$ нм); ППВ с помощью сульфоназо ($c_{\text{СФН}} = 0.16 \cdot 10^{-4}$ М, $\lambda = 560$ нм, рН 6) и конго красного ($c_{\text{Кк}} = 0.20 \cdot 10^{-4}$ М, $\lambda = 520$ нм, рН 6) - на пенополиуретане ($m_{\text{сорбента}} = 0.04 \pm 0.01$ г, $V = 25.0$ мл)

Ионный ассоциат	Градуировочные уравнения, $\Delta F = bc + a$; c , мг/мл	Коэффициент корреляции, r	Область линейности, мг/мл	Предел обнаружения, $c_{\min}$, МКГ/мл
СФН-ДМ	$y = 11.08x - 0.030$	0,9985	0.02-0.32	0.62
Кк-ДМ	$y = 398.14x + 0.445$	0,9984	0.0004-0.016	0.02
СФН-ППВ	$y = 8.955x + 0.101$	0.9943	0.02-0.20	0.87
Кк-ППВ	$y = 174.46x + 0.745$	0.9862	0.002-0.012	0.04

Из полученных данных следует, что коэффициент чувствительности графиков с Кк оказался выше в 35 и 20 раз при определении димедрола и папаверина в сравнении с СФН. Предел обнаружения органических оснований в виде ионных ассоциатов с Кк на порядок ниже, чем для ассоциатов с СФН. Следовательно, при использовании Кк возможно определять органические основания на более низком уровне.

4.3 Тест определение ДМ и ППВ

Воспроизводимость окраски сорбатов была оценена визуально и инструментально: были получены 10 тест-образцов в одинаковых условиях, для каждого образца провели 3 последовательных измерения цветовых характеристик CIELab слегка меняя позицию образца под апертуру прибора, чтобы учесть возможную неоднородность окраски. Относительное стандартное отклонение при инструментальной оценке воспроизводимости составило <1%. Устойчивость и однородность окраски сорбатов ППУ[СФН-ДМ], ППУ[СФН-ППВ], ППУ[Кк-ДМ], ППУ[Кк-ППВ] обеспечивают приемлемую воспроизводимость результатов и отвечают практическим требованиям тест-метода и могут быть предложены в качестве тест-образцов для полуколичественного экспресс определения органических оснований.

В таблице 4.3 приведены полученные тест-шкалы для определения ДМ и ППВ и интервалы определяемых концентраций органических оснований с помощью азокрасителей СФН и Кк на ППУ тест-методом.

Таблица 4.3 – Тест-шкалы для полуколичественного экспресс определения органических оснований азокрасителями на ППУ

Носитель	Содержание органического основания, мг/мл					
ППУ[СФН-ДМ]						
	0,02	0,04	0,08	0,16	0,24	0,40
ППУ[СФН-ППВ]						
	0,02	0,04	0,08	0,16	0,24	0,40
ППУ[Кк-ДМ]						
	0,0004	0,002	0,008	0,016	0,032	0,40
ППУ[Кк-ППВ]						
	0,002	0,004	0,008	0,012	0,02	0,03

4.4 Цветометрическое определение ДМ и ППВ

В последние годы вводятся понятия белой и зеленой химии как пример баланса между эффективностью аналитического метода и нормой ресурсоэффективности. Для повышения информативности и аналитической ценности образцов тест-шкал целесообразно исследовать их цветометрическим методом, который позволяет проводить количественное описание цветовых переходов. Аналитическим сигналом в данном методе являются цветометрические функции: координаты цвета, светлота, насыщенность цвета, желтизна, цветовой тон и др. Цветометрические характеристики чаще рассчитывают на основе спектров поглощения или диффузного отражения с применением программ компьютерной обработки спектральных данных, но в последнее время появились работы с использованием мобильных приложений и компьютерных сканеров [188-193].

Нами были получены цветометрические функции тест-шкал тремя способами с использованием:

- спектрофотометра СФ-56;
- сканера и графического редактора Adobe Photoshop;
- камеры смартфона и мобильного приложения Photometrix PRO.

В первом случае измеряли диффузное отражение тест-образцов на спектрофотометре СФ-56 и в программном окне рассчитывали координаты цвета рисунок 4.5.

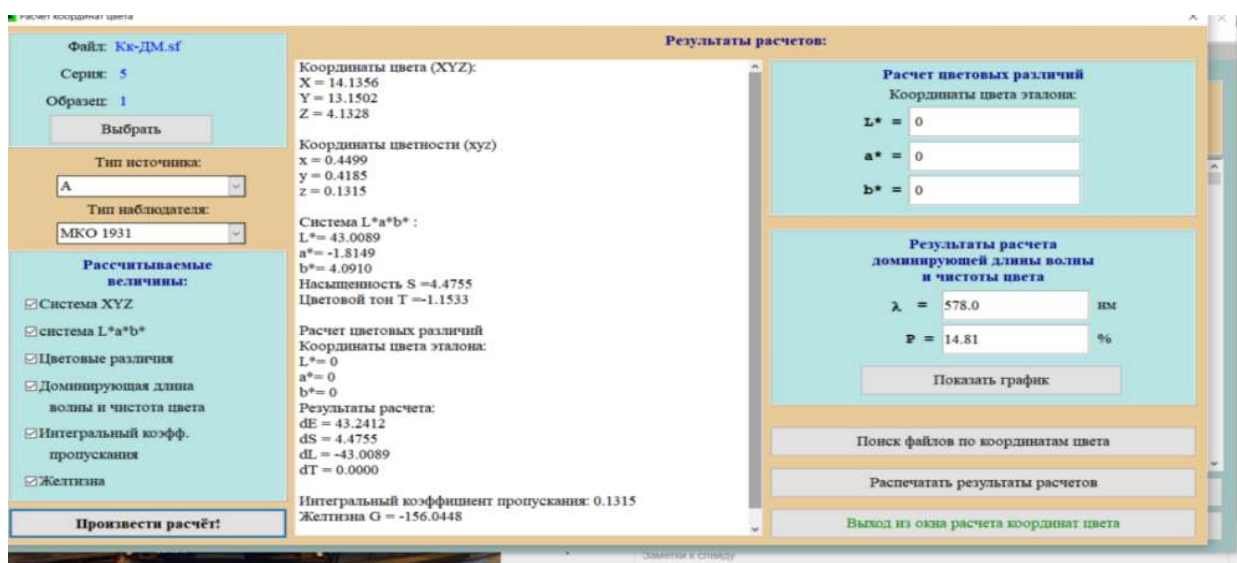


Рисунок 4.5 – Окно приложения СФ-56 после расчета координат цвета

Рассчитанные цветометрические функции:

XYZ основные базовые координаты цвета;

CIE Lab (L - светлота, а - краснота/зеленость, b - желтизна/синева);

B - яркость;

S - насыщенность;

T - цветовой тон;

G - желтизна;

ΔE - цветовое различие.

Для удобства интерпретации и расширения динамического диапазона преобразовали величину ΔE в натуральный логарифм - $\ln \Delta E$. С целью оценки пригодности цветометрических параметров для количественного определения ДМ и ППВ были рассчитаны градуировочные зависимости для всех исследуемых ИА (таблицы 4.4-4.5).

Таблица 4.4 – Цветометрическое определение ДМ и ППВ в виде ионных ассоциатов с азокрасителем СФН на ППУ с использование спектрофотометра СФ-56

Цветом-ие ф-ии	СФН-ДМ, рН=8, 570 нм			СФН-ППВ, рН=6, 560 нм		
	Градуировочные уравнения	R ²	Область линейности, мг/мл	Градуировочные уравнения	R ²	Область линейности, мг/мл
X	$y = -104.53x + 37,88$	0.9819	0.02-0.20	$y = -94.913x + 43.075$	0.9932	0.02-0.20
Y	$y = -93.16x + 32.57$	0.9857	0.02-0.20	$y = -89.522x + 36.478$	0.9855	0.02-0.20
Z	$y = -28.652x + 13.233$	0.9754	0.02-0.20	$y = -25.362x + 14.911$	0.9935	0.02-0.20
L	$y = -102.48x + 64.775$	0.9828	0.02-0.20	$y = -84.936x + 67.459$	0.9953	0.02-0.20
A	$y = 13.849x + 6.2365$	0.9691	0.02-0.20	$y = 79.605x + 6.5431$	0.9303	0.02-0.08
B	$y = -48.205x - 5.5343$	0.98	0.02-0.20	$y = -47.358x - 6.358$	0.8677	0.02-0.20
S	$y = 46.551x + 8.3122$	0.9662	0.02-0.20	$y = 59.648x + 10.465$	0.8667	0.02-0.20
T	$y = -0.88826x - 0.8369$	0.9599	0.02-0.40	$y = -0.6498x - 0.6623$	0.8915	0.02-0.32
G	$y = 265.65x + 12.53$	0.9808	0.02-0.20	$y = 510.72x + 11.578$	0.9857	0.02-0.20
ΔE	$y = -60.446x + 63.48$	0.9805	0.02-0.20	$y = -65.196x + 68.03$	0.998	0.02-0.20
InΔE	$y = -1.2548x + 4.1687$	0,9688	0.02-0.40	$y = -1.1114x + 4.2219$	0.9814	0.02-0.20

Таблица 4.5 – Цветометрическое определение ДМ и ППВ в виде ионных ассоциатов с азокрасителем Кк на ППУ с использование спектрофотометра СФ-56

	Кк-ДМ, рН=8, 520 нм			Кк-ППВ, рН=6, 520 нм		
Цветом-ие ф-ии	Градуировочные уравнения	R ²	Область линейности, мг/мл	Градуировочные уравнения	R ²	Область линейности, мг/мл
X	$y = -386.25x + 18.121$	0.9258	0.002-0.02	$y = -749.55x + 20.853$	0.973	0.002-0.012
Y	$y = -463.32x + 18.291$	0.9345	0.002-0.02	$y = -835.11x + 21.716$	0.967	0.002-0.012
Z	$y = -203.01x + 6.4746$	0.9404	0.002-0.02	$y = -235.39x + 8.2766$	0.9738	0.002-0.012
L	$y = -700.35x + 50.315$	0.9472	0.002-0.02	$y = -1109.2x + 54.19$	0.9629	0.002-0.012
A	$y = 658.98x - 10.199$	0.9634	0.002-0.02	$y = -61.089x - 13.689$	0.8808	0.002-0.008
B	$y = 400.31x - 0.4013$	0.9844	0.002-0.02	$y = -367.19x - 3.0259$	0.9224	0.002-0.02
S	$y = -515.89x + 9.8521$	0.7702	0.002-0.012	$y = 159.54x + 13.90$	0.9475	0.002-0.02
T	$y = -131.34x + 0.1486$	0.7486	0.002-0.012	$y = 34.083x + 0.1692$	0.959	0.002-0.012
G	$y = -1866.2x - 130.4$	0.9668	0.002-0.02	$y = -1696.2x - 123.19$	0.9845	0.002-0.012
ΔE	$y = -577.53x + 49.3$	0.9757	0.002-0.02	$y = -1020.7x + 55.932$	0.9568	0.002-0.012
InΔE	$y = -16.63x + 3.9286$	0.9600	0.002-0.020	$y = -20.7573x + 4.0309$	0.9661	0.002-0.012

Для построения градуировочной зависимости рассчитывали $\ln \Delta E$, характеризующее полное цветовое различие, строили зависимость этого аналитического сигнала от концентрации органического основания и выбирали линейную область полученной экспоненциальной кривой. Градуировочные зависимости аналитического сигнала от концентрации ДМ и ППВ приведены на рисунке 4.6.

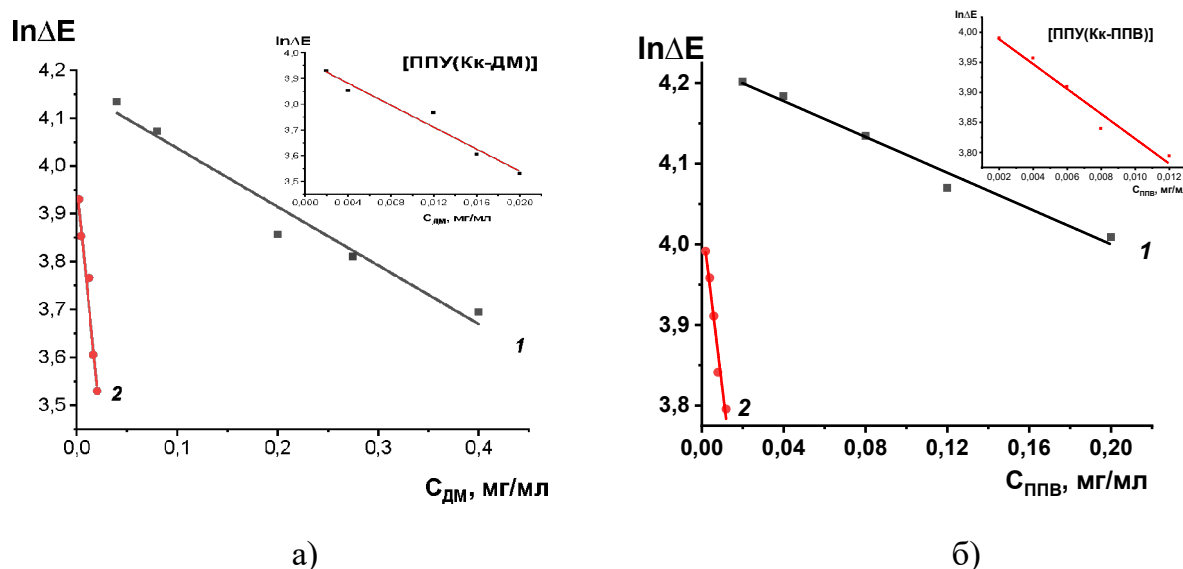


Рисунок 4.6 – Градуировочные графики зависимости функции $\ln \Delta E$ от концентрации ДМ *а)* и ППВ *б)* в виде ионных ассоциатов с азокрасителями СФН (1) и Кк (2) на ППУ с использованием спектрофотометра СФ-56

Во втором случае получали цифровое изображение тест-шквал сканированием, полученное изображение анализировали в программе Adobe Photoshop 2022. С помощью инструмента прямоугольного выделения на изображении в центре сорбата подбирали область размером 0,4x0,4 дюйма и в окне гистограммы выбирали необходимое значение координат цвета RGB. Определение интенсивности каналов производилось на основе распределения гистограмм, при этом визуально делили максимум на гистограмме пополам и определяли положение секущей как необходимую величину рисунок 4.7.



Рисунок 4.7 – Окно графического редактора Adobe Photoshop 2022

Для сорбатов [ППУ(СФН–ДМ)] и [ППУ(СФН–ППВ)], окрашенных в фиолетовый цвет, наиболее чувствительным каналом оказался G, а для сорбатов [ППУ(Кк–ДМ)] и [ППУ(Кк–ППВ)], окрашенных в красно-оранжевый цвет, – канал В.

Линейный участок экспоненциальных зависимостей координат цвета (RGB) от концентрации органического основания отображены на рисунке 4.8.

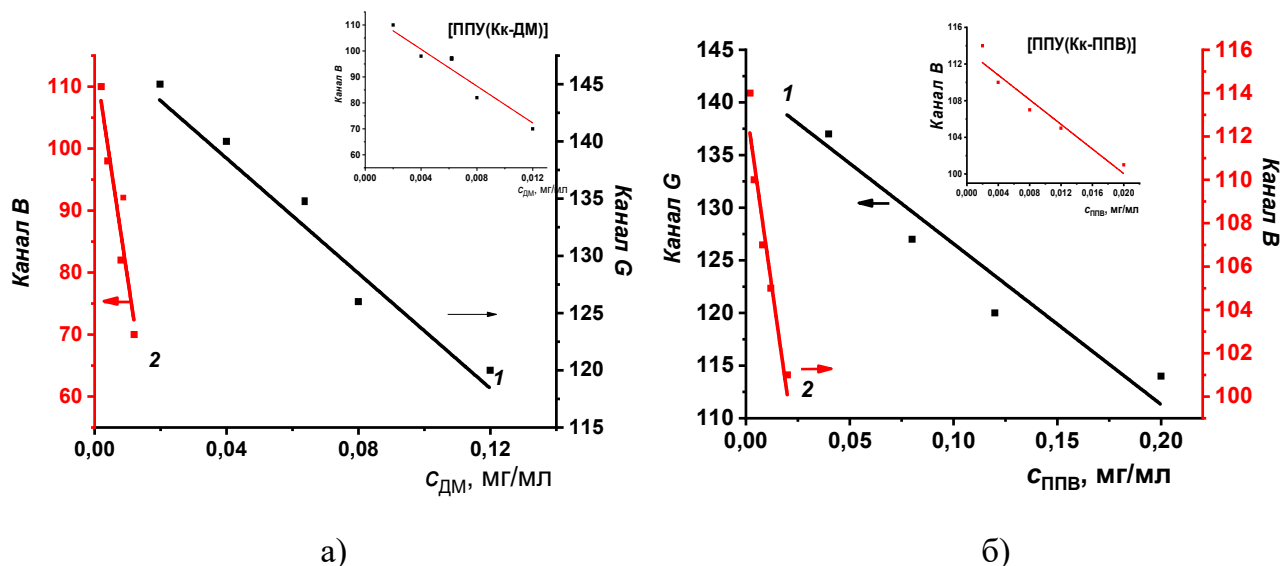


Рисунок 4.8 – Градуировочные графики цветометрического определения ДМ **а)** и ППВ **б)** в виде ионных ассоциатов с азокрасителями СФН (1) и Кк (2) на ППУ с использованием сканера и графического редактора Adobe Photoshop 2022

В третьем случае цветометрические функции цветовых тест-шкал получали при помощи камеры смартфона и приложения PhotoMetrix PRO. Для чего их помещали в фотобокс (металлический каркас со светоотражающим тентом, LED панелью с регулятором мощности и нейлоновой тканью), запускали в мобильном телефоне приложение PhotoMetrixPro и в многомерном режиме анализа получали изображения с помощью камеры смартфона Samsung Galaxy S20 (Южная Корея). Интенсивную равномерную подсветку окрашенных тест-образцов осуществляли освещением светодиодными панелями мощностью 40 Вт с постоянной температурой 5500 (± 200)К и индексом цветопередачи CRI>95 совместно с серебристыми отражающими поверхностями тента. Для уменьшения контраста изображения съемку образцов проводили при рассеянном освещении (перед источником излучения устанавливали нейлоновую ткань) и с контролируемым расстоянием захвата – 10 см. Содержание

димедрола и папаверина оценивали по уравнениям линейной регрессии $RGB = f(c)$, полученными в приложении PhotoMetrix PRO. Снимок экрана приложения представлен на рисунке 4.9 на примере [ППУ(Кк–ДМ)].

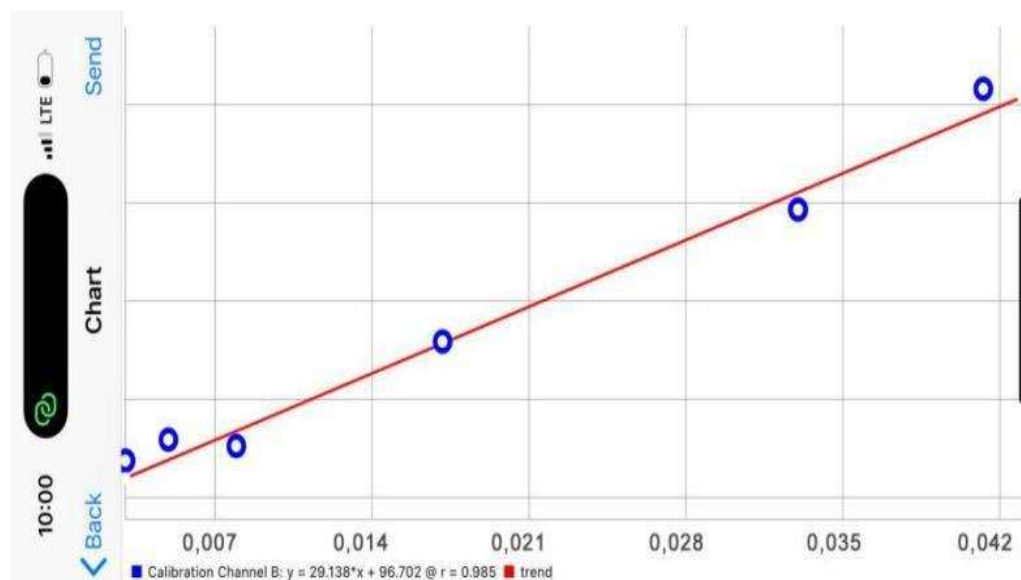


Рисунок 4.9 – Градуировочный график, полученный в приложении PhotoMetrix PRO, для цветометрического определения ДМ с помощью Кк

В ходе проведенных исследований было установлено, что цветометрические параметры ($\ln \Delta E$, каналы G, B) обладают высокой чувствительностью к изменению концентрации ДМ и ППВ в растворе. Использование цветометрических функций в качестве аналитического сигнала позволило существенно расширить возможности тест-метода, переводя из разряда полуколичественных в разряд количественных. Однако, для практического применения любой инструментальной методики необходимы данные об аналитических характеристиках разработанных методик. С целью оценки пригодности и сравнения предложенных методик рассчитанные градуировочные зависимости цветометрических параметров для всех исследуемых ИА приведены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Характеристики уравнений градуировочных графиков цветиметрического определения ДМ и ППВ с помощью СФН и Кк на ППУ

Ионный ассоциат	Канал	Область линейности, мг/мл	Коэффициент корреляции	Предел обнаружения, $c_{\min}$, мкг/мл	Уравнения градуировочных графиков $\Delta F = bc + a$ (c , мг/мл)
InΔE					
СФН–ДМ	-	0.02 - 0.40	$r=-0.9843$	5.452	$y = -1.2548x + 4.1687$
Кк–ДМ	-	0.002-0.020	$r=-0.9789$	0.411	$y = -16.63x + 3.9286$
СФН–ППВ	-	0.02–0.20	$r=-0.9907$	6.155	$y = -1.1114x + 4.2219$
Кк–ППВ	-	0.002–0.012	$r=-0.9829$	0.329	$y = -20.7573x + 4.0309$
Adobe Photoshop					
СФН–ДМ	G	0.02-0.20	$r=-0.9418$	0.0288	$y = -150.029x + 143.99$
Кк–ДМ	B	0.002-0.012	$r=-0.9691$	0.0026	$y = -2593.05x + 109.64$
СФН–ППВ	G	0.02-0.20	$r=-0.9672$	0.0448	$y = -152.7085x + 141.8389$
Кк–ППВ	B	0.002-0.020	$r=-0.9672$	0.0102	$y = -671.7987x + 113.4891$
Photometrix PRO					
СФН–ДМ	G	0.04-0.40	$r=0.9861$	2.348	$y = 85.16x + 130.01$
Кк–ДМ	B	0.002-0.020	$r=0.9838$	0.804	$y = 29.138x + 96.702$
СФН–ППВ	G	0.04–0.32	$r = 0.9727$	5.989	$y = 285.6x + 138.62$
Кк–ППВ	B	0.002–0.012	$r = 0.9773$	1.493	$y = 1145.5x + 173.66$

Сравнение метрологических характеристик разработанных методик показало, что методы цифровой обработки изображений (Adobe Photoshop и Photometrix PRO) с использованием каналов G и B позволяют определять органические основания в широком диапазоне концентраций (0,002-0,040 мг/мл), при этом метод Adobe Photoshop характеризуется более низкими пределами обнаружения. Сопоставление вариантов цветиметрического определения ППВ показало, что коэффициент корреляции выше при использовании спектрофотометра СФ-56. Графический редактор Adobe Photoshop и мобильное приложение Photometrix PRO могут быть использованы как альтернативные цифровые колориметрические методы – более доступные и экспрессные способы детектирования, позволяющие визуализировать полученные данные. Приложение

Photometrix PRO удобно тем, что не требует дополнительных математических расчётов и все данные выводятся на экран смартфона.

Однако, так как цветометрический метод все-таки имеет не высокие значения коэффициента корреляции и может быть использован для предварительной оценки содержания ДМ и ППВ, тест-образцы подверглись дальнейшему анализу спектроскопией диффузного отражения для разработки методики количественного определения органических оснований.

5 Определение димедрола и папаверина в реальных объектах

5.1 Определение ДМ и ППВ в некоторых лекарственных препаратах

Изучение условий образования ионных ассоциатов кислотных азокрасителей с органическими основаниями, а также изучение их химико-аналитических свойств составили основу для разработки новых сорбционно-спектроскопических методов определения димедрола и папаверина в лекарственных препаратах, в природной и сточной воде фармацевтических предприятий. Нами были выбраны ионные ассоциаты с лучшими аналитическими характеристиками. Определение димедрола и папаверина основано на использовании азокрасителей (сульфоназо и конго красного) для получения двойных ионных ассоциатов. Ранее было показано, что наиболее точными методами регистрации аналитического сигнала являются диффузное отражение и твердофазная спектрофотометрия, поэтому при определении ДМ и ППВ в различных объектах для регистрации использованы эти методы.

Состав анализируемых лекарственных форм представлен в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Состав лекарственных форм, содержащих ДМ и ППВ

Форма выпуска/название	Активное вещество	Вспомогательные вещества
Таблетки «Димедрол»*	Димедрол, 50 мг	лактозы моногидрат (сахар молочный) 0,075 г, крахмал картофельный 0,0205 г, тальк 0,003 г, кальция стеарат 0,0015 г.
Р-р для в/в и в/м введения «Димедрол»**	Димедрол, 10 мг	Вода для инъекций-до 1 мл
Таблетки «Папаверин»*	Папаверин, 40 мг	крахмал картофельный 149,8 мг, стеариновая кислота 2,7 мг, сахароза 157,5 мг
Таблетки «Папазол»*	Папаверин, 30 мг; Дибазол, 30 мг	крахмал картофельный 56,0 мг, тальк 3,0 мг, стеариновая кислота – 1,0 мг
Р-р для в/в и в/м введения «Папаверин»*	Папаверин, 20 мг	Вода для инъекций до 1 мл, трилон Б 0,05 мг, метионин 0,1 мг.
*ОАО «Биосинтез»;**ОАО «Дальхимфарм»		

5.1.1 Изучение мешающего влияния

Для оценки избирательности определения ДМ и ППВ предварительно исследовали мешающее влияние вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственных форм (таблица 5.1). Для оценки влияния лактозы моногидрата, крахмала, талька, стеарата кальция и трилона Б готовили серию растворов с постоянной концентрацией исследуемого вещества (ДМ и ППВ) и переменным кратным массовым избытком сопутствующего соединения и далее обрабатывали полученные растворы по схеме получения окрашенных сорбатов. Опыты проводили при оптимально-выбранных условиях. Результаты изучения мешающего влияния представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Влияние вспомогательных веществ на извлечение ИА ДМ и ППВ из раствора (**СФН-ДМ**: $c_{\text{СФН}} = 0.6 \times 10^{-4} \text{ М}$, $c_{\text{ДМ}} = 10,96 \times 10^{-4} \text{ М}$, $\lambda = 570 \text{ нм}$; **Кк-ДМ**: $c_{\text{Кк}} = 0.16 \times 10^{-4} \text{ М}$, $c_{\text{ДМ}} = 5,48 \times 10^{-5} \text{ М}$, $\lambda = 520 \text{ нм}$; **СФН-ППВ**: $c_{\text{СФН}} = 0.16 \times 10^{-4} \text{ М}$, $c_{\text{ППВ}} = 5.32 \times 10^{-4} \text{ М}$, $\lambda = 560 \text{ нм}$; **Кк-ППВ**: $c_{\text{Кк}} = 0.20 \times 10^{-4} \text{ М}$, $c_{\text{ППВ}} = 3.19 \times 10^{-5} \text{ М}$, $\lambda = 520 \text{ нм}$)

С, мг/мл	R, % ИА			
	СФН-ДМ	СФН-ППВ	Кк-ДМ	Кк-ППВ
0.00	89	77	90	67
Лактоза				
0.04	91	76	92	65
0.08	90	76	91	67
0.20	90	75	92	66
Крахмал				
25.0	90	77	89	66
75.0	90	77	90	67
Тальк				
3.0	89	76	90	67
9.0	90	76	90	67
Стеарат кальция				
1.5	90	77	90	67
6.0	90	76	89	66
Трилон Б				
0.05	89	77	89	67
0.15	90	77	91	66

По результатам анализа можно сделать вывод о возможном избирательном определении ДМ и ППВ в лекарственных препаратах. Вспомогательные вещества (стеарат кальция, крахмал и тальк) проявляют гидрофобные свойства и не растворяются

в воде. В ходе пробоподготовки эти нерастворимые формообразующие вещества подвергаются фильтрации и отделяются от анализируемого раствора.

В таблетках «Папазол», кроме папаверина, присутствует также активное вещество дибазол- органическое основание, в структуре которого имеются два гетероциклических атома азота (рисунок 3.2).

Из-за похожего строения и свойств с ППВ изучена возможность образования ионных ассоциатов ДБ с азокрасителями и их извлечение на ППУ. Для этого была приготовлена серия градуировочных стандартных растворов ДБ, которые обрабатывали по схеме получения окрашенных сорбатов при оптимальных для ППВ условиях. Полученные данные представлены на рисунке 5.1.

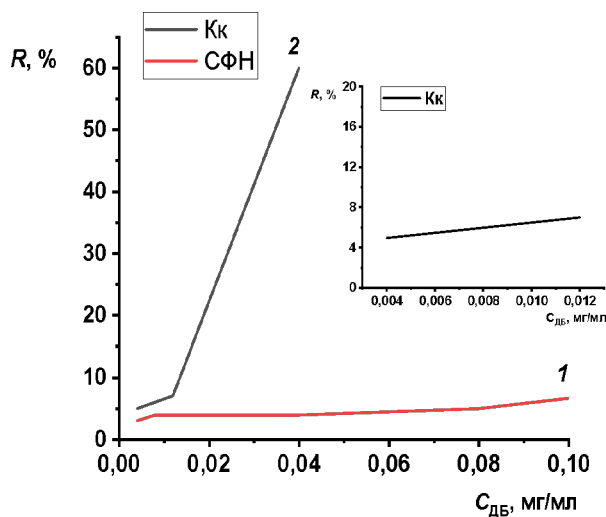


Рисунок 5.1 – Зависимость степени сорбции СФН (1) и Кк (2) в присутствии ДБ ($c_{СФН} = 0.16 \times 10^{-4}M$, $c_{Кк} = 0.20 \times 10^{-4}M$, pH 6, $V = 25,0$ мл, $mc = 0,04 \pm 0,001$ г)

Установлено, что СФН и Кк в оптимальных условиях определения ППВ в присутствии ДБ (при концентрации, соответствующие содержанию в лекарственном препарате) не сорбируются на ППУ. Таким образом, дибазол не мешает определению ППВ в таблетках «Папазол». Если в объекте предполагаемая концентрация дибазола выше, предпочтительнее для его определения использовать азокраситель СФН, т.к. он не образует ИА с ДБ при концентрации, в 10 раз превышающей концентрацию папаверина. Вероятно, это связано с преимущественным существованием дибазола в незаряженной форме в этих условиях.

5.1.2 Определение димедрола методом спектроскопии диффузного отражения

Отсутствие мешающего влияния сопутствующих компонентов, контрастность реакций СФН–ДМ и Кк–ДМ, высокая чувствительность и точность определения положены в основу метода определения ДМ в растворах для инъекций, порошках и таблетках.

Пробоподготовку 1% раствора «Димедрол» проводили следующим образом: содержимое ампул количественно переносили в колбу на 50 мл, разбавляли дистиллированной водой, после чего доводили объем до метки и тщательно перемешивали. В зависимости от предполагаемой концентрации ДМ из полученного раствора отбирали аликвотную часть (0,1-0,5 мл) и обрабатывали по схеме построения градуировочного графика рисунок 2.1.

Пробоподготовку таблеток «Димедрол» проводили следующим образом: навеску 2,0653 г порошка растертых таблеток растворяли в 30 мл дистиллированной воды после полного растворения навески, далее отфильтровывали полученный раствор в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили до метки дистиллированной водой, чтобы получить раствор с приблизительной концентрацией ДМ 1,0-4,0 мг/мл. Из полученного фильтрата отбирали аликвотную часть (0,5-1 мл) и обрабатывали, как и при построении градуировочного графика. Количество ДМ в анализируемых препаратах рассчитывали по предварительно построенным градуировочным графикам.

В таблице 5.3 приведены статистические характеристики, полученные при обработке результатов определения ДМ в лекарственных препаратах методом спектроскопии диффузного отражения и сопоставление предложенных нами методов с методом определения по ГФ. За истинное содержание взята указанная концентрация в препаратах.

Таблица 5.3 – Результаты определения димедрола в лекарственных формах методом спектроскопии диффузного отражения ($n = 5$, $P = 0,95$)

Содержание димедрола по данным производителя	Система	Метрологические характеристики		ГФ XV	
		$X_{\text{ср}} \pm \Delta$	$s_{\text{г}}$	$X_{\text{ср}} \pm \Delta$	$s_{\text{г}}$
Таблетки “Димедрол” (ОАО “Биосинтез”, Россия)					
0.050 г	Кк–ДМ	0.049±0.002	0.033	0.050±0.002	0.047
	СФН–ДМ	0.050±0.002	0.033		
Раствор димедрола 1%-ный (ОАО “Дальхимфарм, Россия)					
0.010 г/1 мл	Кк–ДМ	0.0098 ± 0.0011	0.012	0.010±0.005	0.071
	СФН–ДМ	0.0099 ± 0.0012	0.012		

Из таблицы 5.3 видно, что погрешность определений ДМ разработанным методом в целом согласуется с погрешностью метода, используемого ГФ XV и заявленным содержанием димедрола. При этом предложенный нами метод отличается большей воспроизводимостью и позволяет определять исследуемые органические основания без их отделения от сопутствующих ингредиентов, входящих в состав лекарственных форм и без использования дорогих и токсичных реагентов. Относительное стандартное отклонение не превышает 10^{-2} . Пределы обнаружения для ИА СФН-ДМ и Кк-ДМ определенные ранее и составляют 0.623 и 0.017 мкг/мл соответственно.

5.1.3 Определение димедрола методом твердофазной спектрофотометрии

На примере ИА СФН-ДМ было проведено исследование сорбатов методом твердофазной спектрофотометрии. Для чего тест-образцы помещали в кювету, при этом малейшие отклонения в плотности упаковки сорбента вызывали отклонения. Исключение результатов, идентифицированных в качестве грубых погрешностей по Q-критерию позволило достичь приемлемой сходимости и точности. Полученные количественные характеристики представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Метрологические характеристики определения димедрола в лекарственных формах методом твердофазной спектрофотометрии

Содержание димедрола по данным производителя	Система	Метрологические характеристики	
		$X_{cp} \pm \Delta$	s_r
Tab. Dimedroli; 0,05 г; Glucosi 0,1 г			
0.050 г	СФН–ДМ	0.050±0.002	0.016
Sol. dimedroli 1%			
0.010 г/1 мл	СФН–ДМ	0.0095±0.0012	0.009

Метрологические характеристики свидетельствуют о пригодности методики для количественного определения ДМ в таблетках и растворе для инъекций «Димедрол», но имеет ряд недостатков, одним из которых является погрешность вносимая от равномерного набивания ППУ кюветы. Поэтому данный метод не применяли для остальных ИА: СФН-ППВ, Кк-ДМ и Кк-ППВ.

5.1.4 Сорбционно-спектроскопическое определение папаверина с использованием ионных ассоциатов

Отсутствие мешающего влияния сопутствующих компонентов, контрастность реакций СФН–ППВ и Кк-ППВ, высокая чувствительность и точность определения положены в основу метода определения ППВ в растворах для инъекций, порошках и таблетках. Количество органических оснований в анализируемых препаратах рассчитывали по предварительно построенным градуировочным графикам.

Объектами исследования выбраны две наиболее распространённые лекарственные формы - таблетки «Папаверин» и раствор для в/в и в/м введения «Папаверин». Выбор объектов обусловлен необходимостью подтверждения универсальности методики по отношению к твердым и жидким лекарственным формам. Содержимое ампул раствора для в/в и в/м введения «Папаверин» количественно переносили в колбу на 50 мл, разбавляли дистиллированной водой, после чего доводили объем до метки и тщательно перемешивали. В зависимости от предполагаемой концентрации органического основания из полученного раствора отбирали аликвотную часть (0,1-0,5 мл) и обрабатывали по схеме построения градуировочного графика рисунок 2.1.

Навеску 2,0653 г порошка растертых таблеток «Папаверин» растворяли в 30 мл дистиллированной воды после полного растворения навески, для отделения от

формообразующих малорастворимых включений, раствор фильтровали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили до метки дистиллированной водой, чтобы получить раствор с приблизительной концентрацией органического основания 1,0-4,0 мг/мл. Из полученного фильтрата отбирали аликвотную часть (0,5-1 мл) и обрабатывали, как и при построении градуировочного графика.

С целью подтверждения достоверности и воспроизводимости полученных результатов параллельно с предложенным сорбционно-спектроскопическим методом анализ исследуемых образцов проводили по фармакопейной методике (таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Результаты определения папаверина в лекарственных формах методом спектроскопии диффузного отражения ($n = 5$, $P = 0,95$)

Содержание папаверина по данным производителя	Система	Метрологические характеристики		ГФ XV	
		$X_{cp} \pm \Delta$	s_r	$X_{cp} \pm \Delta$	s_r
Таблетки “Папаверин” (ОАО “Биосинтез”, Россия)					
0.040 г	Кк–ДМ	0.039 ± 0.002	0.05	0.040±0.001	0.047
	СФН–ДМ	0.038 ± 0.002	0.07		
Раствор для в/в и в/м введения “Папаверин” (ОАО “Биосинтез”)					
0.020 г/1 мл	Кк–ДМ	0.020 ± 0.001	0.04	Не нормирует	
	СФН–ДМ	0.019 ± 0.001	0.07		

Полученные результаты укладываются в допустимые пределы погрешности. Применение Кк выглядит предпочтительнее, так как при его использовании значение стандартного отклонения ниже в 1,5 раза, чем при применении СФН.

Поскольку, в предварительно установленных оптимальных условиях определения ППВ было экспериментально подтверждено отсутствие мешающего влияния дибазола, представлялось целесообразным апробировать разработанную методику на комбинированном лекарственном препарате «Папазол». Результаты количественного анализа данного препарата приведены в таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Результаты определения папаверина в таблетках «Папазол» ($n = 5$, $P = 0.95$)

Содержание папаверина по данным производителя	Система	Метрологические характеристики	
		$X_{cp} \pm \Delta$	s_r
Таблетки “Папазол” (ОАО “Биосинтез”, Россия)			
0.030 г	Кк–ППВ	0.030 ± 0.0015	0.06
	СФН–ППВ	0.027 ± 0.0014	0.09

Как показывают результаты, значения S_r не превышают 10%, что соответствует предъявляемым требованиям.

5.2 Определение органических оснований в природных и сточных водах

При разработке методики контроля содержания ДМ и ППВ в сточных водах фармацевтических предприятий была проведена оценка ее правильности методом «введено-найдено» в природной и модельной сточной воде. Образцы природной воды, отобранные из озера Ак-гель (г.Махачкала), подвергались анализу с использованием метода спектроскопии диффузного отражения. В предварительно подготовленные пробы (отфильтрованные через синюю ленту) вводили органические основания и азокрасители в оптимальных концентрациях и получали окрашенные сорбаты по схеме построения градуировочного графика. Количественное определение органического основания проводили методом градуировочного графика, измеряя диффузное отражение окрашенных сорбатов. Результаты определения ДМ и ППВ в природной воде приведены в таблице 5.7.

Таблица 5.7 – Результаты определения ДМ и ППВ в природной воде ($n = 5$, $P = 0.95$)

Введено ($X_{\text{ист}}$), мг/мл	Система	Метрологические характеристики	
		$X_{\text{ср}} \pm \Delta$	S_r
0.05	СФН–ДМ	0.050 ± 0.002	0.02
	СФН–ППВ	0.047 ± 0.003	0.06
0.005	Кк–ДМ	0.00052 ± 0.0002	0.03
	Кк–ППВ	0.00055 ± 0.0003	0.07

Так как состав сточных вод в фармацевтической промышленности не является стабильным и зависит от вида производства. Для получения объективной картины использовали усредненный состав сточных вод производства синтетических препаратов, описанный профильным предприятием специализирующимся на разработке и внедрению очистного и емкостного оборудования. Предоставленные материалы базируются на многолетнем опыте эксплуатации реальных очистных систем с учетом специфики загрязнений, характерных для фармацевтических предприятий таблица 2.3.

Модельную сточную воду готовили путем внесения известных количеств ГСО в соответствии с таблицей 2.3 (кроме метанола и дихлорэтана) и определяли содержание

ДМ и ППВ методом «введено-найдено» таблица 5.8. Из-за сложного состава сточной воды для анализа выбрали только азокраситель СФН, в виду ранее установленного сильного влияния ионной силы на сорбцию Кк.

Таблица 5.8 – Определение димедрола и папаверина в модельной сточной воде

Введено ($x_{ист}$), мг	Система	Метрологические характеристики	
		$X_{cp} \pm \Delta$	s_r
5.0	СФН–ДМ	4.8 ± 0.1	0.05
	СФН–ППВ	4.7 ± 0.1	0.06
10.0	СФН–ДМ	9.7 ± 0.1	0.05
	СФН–ППВ	9.6 ± 0.1	0.06

Как показывают результаты, значения относительной погрешности не превышают 6%, что соответствует предъявляемым требованиям и говорит о возможном определении ДМ и ППВ в сточных водах фармацевтических предприятий с использованием азокрасителя СФН.

5.3 Концентрирование органических оснований из больших объемов

Изучена возможность концентрирования органических оснований из больших объемов растворов в статическом режиме на примере ДМ с использованием ППУ. Для этого в колбы на 25, 50 и 100 мл добавляли большее количество красителя, при этом сохраняя его оптимальную концентрацию.

Содержание органического основания рассчитывали по градуировочным зависимостям, построенным при извлечении ИА на ППУ (таблица 5.9).

Таблица 5.9 – Зависимость сорбции ионных ассоциатов от объема пробы в статическом режиме ($m_c = 0,04$ г, $n = 3$, $P = 0,95$)

Ионный ассоциат	Условия извлечения	$V_{пробы}$	$V_{красителя},$ мл $1 \cdot 10^{-4}$ М	$C_{ДМ},$ мг/мл	Найдено мг/мл	R, %	$K_{конц}$
СФН-ДМ	pH 8, t=60 мин	25	15	0.4	0.4	92	7
	pH 8. t=120 мин	50	30	0.2	0.2	90	14
	pH 8. t=180 мин	100	60	0.1	0.1	89	28
Кк-ДМ	pH 8. t=60 мин	25	4	0.16	0.16	89	7
	pH 8. t=120 мин	50	8	0.08	0.08	89	14
	pH 8. t=180 мин	100	16	0.04	0.04	88	28

Установлено, что количественное извлечение органических оснований на ППУ возможно из 100 мл водного раствора. Полученные данные согласуются с определенными ранее коэффициентами распределения в статическом режиме приведенными в таблицы 3.4-3.5.

ВЫВОДЫ

1. Предложены и обоснованы возможные механизмы сорбции ДМ и ППВ в форме ионных ассоциатов с анионными азокрасителями СФН, Кк и П4R на ППУ в зависимости от pH, ионной силы раствора, времени сорбционного равновесия. Составы ионных ассоциатов устанавливали по зависимости функции Гуревича–Кубелки–Мунка (F) окрашенных тест-форм на ППУ от концентрации ППВ (pH 6) и ДМ (pH 8).

2. Установлено влияние природы красителей на устойчивость и спектральные характеристики ионных ассоциатов: Кк образует более прочные соединения в сравнении с СФН, значения $\Delta F/a$ в фазе сорбента для Кк выше в $n \cdot 10$ раз, чем для ассоциатов с СФН. При увеличении интенсивности перемешивания раствора возрастает скорость сорбции СФН-ДМ и СФН-ППВ, что подтверждает лимитирование внешнедиффузной кинетики. Интенсивность перемешивания раствора практически не влияет на скорость сорбции Кк-ДМ и Кк-ППВ, в данном случае приоритетна внутридиффузионная кинетика.

3. Установлено влияние природы и структуры изученных органических оснований на оптимальные условия извлечения ионных ассоциатов: значение pH максимальной сорбции коррелирует с pK_a органических оснований.

4. По данным сорбции ДМ и ППВ в форме ионных ассоциатов с СФН, Кк и П4R на ППУ оценили возможности сорбционно-спектроскопического определения аналитов в фазе сорбента. Построены градуировочные графики зависимостей функции F от концентрации ДМ и ППВ методом спектроскопии диффузного отражения. Коэффициент чувствительности графиков с Кк оказался выше в 35 и 20 раз при определении димедрола и папаверина в сравнении с СФН. Области линейности градуировочных графиков с СФН и Кк при определении димедрола составили 0,02 – 0,32 и 0,0004 – 0,016 мг/мл, папаверина 0,02 – 0,20 и 0,002 – 0,012 мг/мл соответственно.

5. Для регистрации аналитического сигнала окрашенных сорбатов предложено использовать метод цветометрии (с использованием следующего оборудования: спектрофотометра СФ-56; сканера и графического редактора Adobe Photoshop; камеры смартфона и мобильного приложения Photometrix PRO), а также визуального определения с помощью полученных тест-шкал.

6. Разработаны методики сорбционно-спектроскопического определения ДМ и ППВ в форме ионных ассоциатов с СФН и Кк в ряде лекарственных препаратов и

различных типах вод. Пределы обнаружения ДМ и ППВ в виде ИА СФН-ДМ, Кк-ДМ, СФН-ППВ и Кк-ППВ при извлечении из 25,0 мл раствора на ППУ составили 0,62; 0,02; 0,87 и 0,04 мкг/мл соответственно

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Еремин, С. К. Анализ наркотических средств / С. К. Еремин, Б. Н. Изотов, Н. В. Веселовская. – Москва : Мысль, 1993. – 259 с.
2. Изотов, Б. Н. Химико-токсикологический анализ веществ, вызывающих одурманивание / Б. Н. Изотов. – Москва : Мысль, 1989. – 215 с.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. : в 4 т. – Москва : Министерство здравоохранения РФ, 2023. – Т. 2. – 1056 с. – ФС.3.6.0017 (Димедрол), ФС.2.1.0153 (Папаверин), ФС.3.6.0008 (Дибазол).
4. Машковский, М. Д. Лекарственные средства. В 2 томах. Т. 1 / М. Д. Машковский. – 14-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : Новая волна, 2002. – 540 с.
5. Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия. В 2 частях. Ч. 1. Общая фармацевтическая химия / В. Г. Беликов. – Пятигорск : Теза, 1996. – 348 с.
6. Carr, K. D. Diphenhydramine potentiates narcotic but not endogenous opioid analgesia / K. D. Carr, J. M. Hiller, E. J. Simon.// *Neuropeptides*. – 1985. – Vol. 5, No. 4–6. – P. 411–414.
7. Liu, J. K. Intra-arterial papaverine infusions for the treatment of cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage / J. K. Liu, W. T. Couldwell// *Neurocritical Care*. – 2005. – Vol. 2, iss. 2. – P. 124–132.
8. Преображенский, Н. А. Химия органических лекарственных веществ. Ч. I. Гетероциклические соединения и их аналоги / Н. А. Преображенский, Э. И. Генкин. – Москва ; Ленинград : Госхимиздат, 1953. – 592 с.
9. Солдатенков, А. Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик. – Москва : Химия, 2001. – 192 с. – ISBN 5-7245-1191-X.
10. Рубцов, М. В. Синтетические химико-фармацевтические препараты / М. В. Рубцов, А. Г. Байчиков. – Москва : Медицина, 1971. – 328 с.
11. Pictet, A. Synthese des papaverins / A. Pictet, A. Gams// *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. – 1909. – Vol. 42, No. 3. – P. 2943–2952.
12. Hansch, C. Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants / C. Hansch, A. Leo, D. Hoekman. – Washington, DC : American Chemical Society, 1995. – 150 p. – ISBN 0-8412-3062-3.

13. Sangster, J. LOGKOW Database. A databank of evaluated octanol-water partition coefficients (Log P) / J. Sangster. – URL: <https://www.sangsterresearch.com/logkow.html> (дата обращения: 11.02.2026).
14. Andrews, A. C. Polarography of the complexes of cadmium (II) with histamine, antihistamine, and some related molecules: a thermodynamic analysis / A. C. Andrews, J. K. Romary// Journal of the Chemical Society (Resumed). – 1964. – P. 405–408.
15. Kolthoff, I. M. Polarographic studies / I. M. Kolthoff// Biochemische Zeitschrift. – 1925. – Vol. 162. – P. 289–298.
16. Biggs, A. I. Spectrophotometric determination of dissociation constants / A. I. Biggs// Transactions of the Faraday Society. – 1954. – Vol. 50. – P. 800–805.
17. Павлюченкова, Л. П. Комплексонометрическое определение мебикара и димедрола / Л. П. Павлюченкова, Г. Я. Батлюк, Н. Н. Минаева// Фармация. – 1993. – Т. 39, № 5. – С. 55–57.
18. Ткач, В. И. Количественное определение димедрола методом амперометрического титрования / В. И. Ткач, И. П. Нетесина, Л. П. Цыганок// Химико-фармацевтический журнал. – 1993. – Т. 27, № 3. – С. 62–63.
19. Иванова, М. А. Вольтамперометрическое определение димедрола в инъекционном растворе / М. А. Иванова, Е. В. Турусова, Е. В. Андреева// Ceteris paribus. – 2022. – № 5. – С. 11–15.
20. Ванькова, Н. А. Количественное определение димедрола и папаверина гидрохлорида в суппозиториях методом экстракционного титрования / Н. А. Ванькова, Л. А. Чекрышкина// Фармация. – 1989. – Т. 38, № 1. – С. 70–72.
21. Кузнецова, М. В. Твердотельный ионселективный электрод для определения димедрола / М. В. Кузнецова, С. С. Рясенский, И. П. Горелов// Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – Т. 37, № 11. – С. 34–36.
22. Frag, E. Y. Z. Photometric determination of antihistaminic diphenhydramine hydrochloride in pharmaceutical preparations and biological fluids using screen-printed electrode / E. Y. Z. Frag, G. G. Mohamed, W. G. El-Sayed// Bioelectrochemistry. – 2011. – Vol. 82, No. 2. – P. 79–86.
23. Мирзаева, Х. А. Исследование реакции взаимодействия молибдена (VI) с бромпирогаллоловым красным и димедролом в мицеллярной среде неионогенного поверхностно-активного вещества ОП-7 / Х. А. Мирзаева, С. А. Ахмедов, М. А.

- Бабуев, М. М. Кимпаева. – Текст : непосредственный // Вестник Дагестанского государственного университета. Серия 1: Естественные науки. – 2012. – № 1. – С. 228–232.
24. Мамина, Е. А. Использование азокрасителя на основе теофиллидина для химико-токсикологического анализа димедрола, промедола, фентанила и циклодола / Е. А. Мамина, В. В. Болотов, В. С. Бондарь// Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, № 5. – С. 46–49.
25. Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 55-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых ВГМУ, Витебск, 23–24 апреля 2003 г. – Витебск : Витебский государственный медицинский университет, 2003. – 326 с.
26. Мирзаева, Х. А. Экстракционно-фотометрическое определение димедрола и папаверина в лекарственных формах / Х. А. Мирзаева, М. С. Ахмедова, А. Ш. Рамазанов, С. А. Ахмедов// Журнал аналитической химии. – 2004. – Т. 59, № 3. – С. 245–249.
27. Akram, M. Spectrophotometric determination of diphenhydramine hydrochloride in pharmaceutical preparations and biological fluids via ion-pair formation / M. Akram, A. M. El-Didamony// Arabian Journal of Chemistry. – 2010. – Vol. 3, No. 4. – P. 265–270.
28. Жебентяев, А. И. Высокоэффективные методики хроматографического и фотометрического определения основных лекарственных веществ / А. И. Жебентяев, Н. А. Алексеев, И. Е. Талуть, А. К. Жерносек// Отчет о НИР (заключительный) / Витебский государственный медицинский университет. – Витебск, 2003. – 45 с.
29. Карташов, В. А. Вариант экстракционно-фотометрического метода определения азотсодержащих органических оснований / В. А. Карташов, В. А. Кнауб, Л. Е. Кудрикова, Е. Ю. Кузьмина// Фармация. – 1984. – Т. 33, № 4. – С. 37–40.
30. Воронцова, М. А. Фотометрическое определение дифенгидрамина гидрохлорида в лекарственном препарате Антигриппин-АНВИ / М. А. Воронцова, Е. В. Карпова// Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 7. – С. 73–76.
31. Огородник, В. В. Фотометрический метод определения димедрола в мазях / В. В. Огородник// Фармация. – 1982. – Т. 31, № 5. – С. 57–59.

32. Моисеев, Д. В. Определение дифенгидрамина гидрохлорида в таблетках методом жидкостной хроматографии / Д. В. Моисеев, В. А. Куликов, А. М. Моисеева, Н. Д. Яранцева// Вестник фармации. – 2011. – № 4 (54). – С. 55–58.
33. Жиякова, Е. Т. Разработка методики определения мирамистина и димедрола в новых пролонгированных глазных каплях для лечения бактериальных конъюнктивитов / Е. Т. Жиякова, А. А. Зинченко, О. О. Новиков, Н. Н. Попов// Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 30, № 10 (207). – С. 211–217.
34. Удалов, А. В. Применение микроколоночной градиентной высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения димедрола в моче при комбинированных отравлениях / А. В. Удалов, Е. Ю. Тарашук// Судебно-медицинская экспертиза. – 2006. – Т. 49, № 2. – С. 34–37.
35. Bilzer, W. Determination of Nanogram Quantities of Diphenhydramine and Orphenadrine in Human Plasma Using Gas-Liquid Chromatography / W. Bilzer, U. Gundert-Remy// European Journal of Clinical Pharmacology. – 1973. – No. 6. – P. 268–270.
36. Mohammed, S. A. A new hydrophilic interaction liquid chromatographic (HILIC) procedure for the simultaneous determination of pseudoephedrine hydrochloride (PSH), diphenhydramine hydrochloride (DPH) and dextromethorphan hydrobromide (DXH) in cough-cold formulations / S. A. Mohammed, M. Ghorri, S. Rafiuddin, A. R. Khatri// Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2007. – Vol. 43, No. 1. – P. 158–167.
37. Abernethy, D. R. Diphenhydramine Determination in Human Plasma by Gas-Liquid Chromatography using Nitrogen-Phosphorus Detection: Application to Single Low-Dose / D. R. Abernethy, D. J. Greenblatt// Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1983. – Vol. 72, No. 8. – P. 941–943.
38. Kumar, S. Simultaneous determination of diphenhydramine, its N-oxide metabolite and their deuterium-labeled analogues in ovine plasma and urine using liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry / S. Kumar, D. W. Rurak, K. W. Riggs// Journal of Mass Spectrometry. – 1999. – Vol. 33, No. 12. – P. 1171–1181.
39. Gergov, M. Simultaneous screening and quantitation of 18 antihistamine drugs in blood by liquid chromatography ionspray tandem mass spectrometry / M. Gergov, J. N. Robson, I.

- Ojanpera, O. P. Heinonen, E. Vuori// *Forensic Science International*. – 2001. – Vol. 121, No. 1–2. – P. 108–115.
40. Webb, C. L. Sensitive high-performance liquid chromatographic (HPLC) determination of diphenhydramine in plasma using fluorescence detection / C. L. Webb, M. A. Eldon// *Pharmaceutical Research*. – 1991. – Vol. 8, No. 11. – P. 1448–1451.
41. Григорьев, А. М. Определение метаболитов димедрола методами ГХ-МС и ВЭЖХ в моче / А. М. Григорьев, И. В. Машкова, Л. В. Рудакова// *Сорбционные и хроматографические процессы*. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 134–140.
42. Barbas, C. Optimization and validation of a method for the determination of caffeine, 8-chlorotheophylline and diphenhydramine by isocratic high-performance liquid chromatography. Stress test for stability evaluation / C. Barbas, A. Garcia, L. Saavedra, M. Castro// *Journal of Chromatography A*. – 2000. – Vol. 870, No. 1–2. – P. 97–103.
43. Степанова, Т. Н. Газохроматографическое определение лекарственной смеси, содержащей димедрол, бензгидрол и бензофенон / Т. Н. Степанова// *Фармация*. – 1982. – Т. 31, № 2. – С. 36–38.
44. Tonn, G. R. Simultaneous analysis of diphenhydramine and a stable isotope analog, (2H10)-diphenhydramine, using capillary gas chromatography with mass selective detection in biological fluids from chronically instrumented pregnant ewes / G. R. Tonn, A. Mutlib, F. S. Abbott, D. W. Rurak, J. E. Axelson// *Biological Mass Spectrometry*. – 1993. – Vol. 22, No. 11. – P. 633–642.
45. Wasfi, I. A. Comparative Pharmacokinetics of Diphenhydramine in Camels and Horses after Intravenous Administration / I. A. Wasfi, A. A. Abdel Hadi, M. Elghazali, N. A. Alkateeri, M. M. Hussain, A. M. Hamid// *Veterinary Research Communications*. – 2004. – Vol. 27, No. 6. – P. 463–473.
46. Зиятдинова, Г. К. Количественное определение производных бензилизохинолина методом кулонометрического титрования / Г. К. Зиятдинова, А. И. Самигуллин, С. Г. Абдуллина, Г. К. Будников// *Химико-фармацевтический журнал*. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 47–50.
47. Ibrahim, H. Improving the detection limits of antispasmodic drugs electrodes by using modified membrane sensors with inner solid contact / H. Ibrahim, Y. M. Issa, H. M. Abu-Shawish// *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2007. – Vol. 44, No. 1. – P. 8–15.

48. Kuznetsova, M. V. A papaverine-selective electrode with ion-to-electron transducer based on the conducting polymer poly(α -naphthylamine) / M. V. Kuznetsova, S. V. Kartamyshev, S. S. Ryasenskii, I. P. Gorelov// *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2005. – Vol. 39, No. 2. – P. 97–99.
49. Abbas, M. N. Papaverine PVC membrane ion-selective electrodes based on its ion-exchangers with tetraphenylborate and tetrathiocyanate anions / M. N. Abbas, G. A. Mostafa// *Annali di Chimica*. – 2007. – Vol. 97, No. 8. – P. 771–780.
50. El-Nashar, R. M. Flow-injection potentiometric and conductometric determination of papaverine hydrochloride in the parent substance and a related pharmaceutical preparation / R. M. El-Nashar, M. S. Rizk, N. T. Abdel-Ghani, S. M. Hamed// *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2007. – Vol. 41, No. 8. – P. 447–454.
51. Кузнецова, М. В. Папаверин-селективный электрод с ионо-электронным трансдьюсером на основе электропроводного полимера поли(α -нафтиламина) / М. В. Кузнецова, С. В. Картамышев, С. С. Рясенский, И. П. Горелов// *Химико-фармацевтический журнал*. – 2005. – Т. 39, № 2. – С. 42–44.
52. Зевакин, М. А. Электрохимические методы в анализе лекарственных средств / М. А. Зевакин, В. А. Шарнин, С. В. Душина// *Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения*. – 2001. – № 5. – С. 56–57.
53. Magnuszewska, B. Determination of papaverine hydrochloride in injections with an ion-selective electrode / B. Magnuszewska, J. Ostrowska, Z. Figaszewski// *Chemia Analityczna*. – 2000. – Vol. 45, No. 1. – P. 105–115.
54. Rezaei, B. Electrochemical Determination of Papaverine on Mg-Al Layered Double Hydroxide/Graphene Oxide and CNT Modified Carbon Paste Electrode / B. Rezaei, M. Heidarbeigy, A. A. Ensafi, M. Dinari// *IEEE Sensors Journal*. – 2016. – Vol. 16, No. 10. – P. 3496–3503.
55. Дуккардт, Л. Н. Применение полярографии в сочетании с тонкослойной хроматографией в анализе лекарственных смесей, содержащих папаверин / Л. Н. Дуккардт, Г. И. Лукьянчикова, Т. Н. Закржевская// *Фармация*. – 1990. – Т. 39, № 4. – С. 60–63.
56. Зиятдинова, Г. К. Вольтамперометрическое определение папаверина и дротаверина / Г. К. Зиятдинова, А. И. Самигуллин, Г. К. Будников// *Журнал аналитической химии*. – 2007. – Т. 62, № 8. – С. 858–861.

57. Piech, R. Sensitive and fast determination of papaverine by adsorptive stripping voltammetry on renewable mercury film electrode / R. Piech, B. Paczosa-Bator// Central European Journal of Chemistry. – 2013. – Vol. 11, No. 5. – P. 736–741.
58. Мехтиханов, С. Д. Эозин и флоксин – как перспективные реагенты для количественного определения папаверина гидрохлорида в лекарственных формах / С. Д. Мехтиханов, Д. П. Бабаева, Б. И. Шапиева, П. А. Гамзатова, К. М. Магомедова, З. М. Магомедова, А. Х. Идрисова// Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2013. – № 3 (8). – С. 60–62.
59. Дементьева, Н. Н. Спектрофотометрическое определение папаверина гидрохлорида, кофеин-бензоата натрия и фенобарбитала в таблетках / Н. Н. Дементьева, А. В. Канаев, Е. П. Семкин// Фармация. – 1980. – Т. 29, № 4. – С. 34–36.
60. Сапожникова, И. М. Количественное определение папаверина и дибазола в таблетках «Папазол» / И. М. Сапожникова, Н. В. Марина, Е. В. Черданцева// Химия и химическая технология : тезисы научно-технической выставки-конференции ХТИ, Екатеринбург, 23–26 апреля 2013 г. – Екатеринбург. - 2013. – С. 6.
61. Дрожжина, В. В. Спектрофотометрическое определение папаверина в суппозиториях / В. В. Дрожжина// Фармация. – 1978. – Т. 27, № 3. – С. 82–84.
62. Цокова, Т. Н. Метод производной УФ-спектрофотометрии определения концентрации лекарственного препарата в смесях / Т. Н. Цокова, Л. И. Котлова, А. В. Осипова// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 11–5. – С. 694–698.
63. Елисеева, О. П. Спектрофотометрический метод определения папаверина / О. П. Елисеева// Журнал аналитической химии. – 1980. – Т. 17, № 1. – С. 64–66.
64. Abdel-Ghani, N. T. Spectrophotometric determination of meclozine hydrochloride and papaverine hydrochloride in pharmaceutical drugs / N. T. Abdel-Ghani, A. F. Shoukry, Y. M. Issa, O. A. Wahdan// Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2002. – Vol. 28, No. 2. – P. 373–378.
65. Шеряков, О. О. Экстракционно-фотометрическое определение папаверина гидрохлорида с применением азореагентов/ О. О. Шеряков, А. И. Жебентяев// Фармация. – 1997. – № 4. – С. 97–101.

66. Карташева, Л. Х. Экстракционно-фотометрический метод определения папаверина и сальсолина при их совместном присутствии/ Л. Х. Карташева, Н. Т. Бубон// Фармация. – 1972. – № 3. – С. 43–45.
67. Конюшко, В. С. Экстракционно-фотометрическое определение папаверина / В. С. Конюшко// Журнал аналитической химии. – 1964. – Т. 21, № 4. – С. 48–51.
68. Шеряков, А. А. Контроль качества экстемпоральных лекарственных форм, содержащих папаверина гидрохлорид, дибазол, димедрол, новокаин / А. А. Шеряков, А. И. Жебентяев// Проблемы теоретической медицины и фармации : сборник научных трудов. – Витебск. - 1997. – С. 92–94.
69. Hasselman, M. I. Determination of papaverine with dyes of triphenylmethane / M. I. Hasselman// Annales Pharmaceutiques Françaises. – 1960. – Vol. 16, No. 2. – P. 365–370.
70. Конюшко, В. С. Экстракционно-фотометрическое определение алкалоидов / В. С. Конюшко// Журнал аналитической химии. – 1966. – Т. 21, № 4. – С. 24–27.
71. Файгель, Ф. Капельный анализ органических веществ / Ф. Файгель. – Москва : Госхимиздат, 1962. – 835 с.
72. Eisman, M. Determination of papaverine and cocaine by use of a precipitation system coupled on-line to an atomic absorption spectrometer / M. Eisman, M. Gallego, M. Valcarcel// Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 1994. – Vol. 12, No. 2. – P. 179–184.
73. Zhuang, Y.-F. Flow injection determination of papaverine based on its sensitizing effect on the chemiluminescence reaction of permanganate-sulfite / Y.-F. Zhuang, S.-C. Zhang, J.-S. Yu, H.-X. Ju.// Analytical and Bioanalytical Chemistry. – 2003. – Vol. 375, No. 2. – P. 281–286.
74. Антонова, Н. П. Разработка унифицированной ВЭЖХ-методики определения родственных примесей и количественной оценки действующего вещества препаратов папаверина гидрохлорида / Н. П. Антонова, Е. П. Шефер, Н. Е. Семенова, С. С. Прохвятилова, А. М. Калинин, С. А. Кучугурин, В. Н. Макухин// Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 36–43.
75. Дементьева, Н. Н. Определение лекарственной смеси, содержащей теобромин, фенобарбитал, дибазол, папаверина гидрохлорид методом высокоэффективной

- жидкостной хроматографии / Н. Н. Дементьева, А. В. Канаев, Е. П. Семкин// Фармация. – 1983. – Т. 32, № 1. – С. 31–33.
76. El-Gindy, A. HPLC and chemometric assisted spectrophotometric methods for simultaneous determination of diprophylline, phenobarbital and papaverine hydrochloride / A. El-Gindy// Il Farmaco. – 2005. – Vol. 60, No. 9. – P. 28–30.
77. Guttman, D. E. GLC Determination of Papaverine in Biological Fluids / D. E. Guttman, G. R. Wilkinson, P. H. Dubé, H. B. Kostenbauder// Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1974. – Vol. 63, No. 10. – P. 1625–1626.
78. Pierson, S. L. Simple and rapid high-pressure liquid chromatographic determination of papaverine in plasma / S. L. Pierson, J. J. Hanigan, R. E. Taylor, J. E. McClurg// Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1979. – Vol. 68, No. 12. – P. 1550–1552.
79. Серегина, Е. В. Применение высокоэффективной жидкостной хроматографии для анализа некоторых лекарственных форм / Е. В. Серегина, Л. В. Каджоян, Н. Л. Назарова, А. А. Бойченко// Актуальные проблемы создания новых лекарственных средств : тезисы докладов Всероссийской научной конференции, Санкт-Петербург, 21–23 мая 1996 г. – Санкт-Петербург - 1996. – С. 62.
80. Злобин, В. А. Использование ВЭЖХ в анализе опиатов с применением косвенного спектрофотометрического детектирования / В. А. Злобин, Л. П. Букреева, П. Е. Кузнецов// Химико-фармацевтический журнал. – 2000. – Т. 34, № 5. – С. 55–56.
81. Habashy, G. M. Thin-layer chromatographic method for separation and determination of papaverine and its oxidation products / G. M. Habashy, A. F. Nagy// Talanta. – 1973. – Vol. 20, No. 7. – P. 699–702.
82. Bogusz, M. Comparison of liquid chromatographic methods and mass-spectrometry as a kind of interpretation of data in toxicology for the court researching / M. Bogusz// 49 ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Chicago, 2001 : abstracts. – 2001. – P. 476.
83. De Graeve, J. Determination of papaverine in blood samples by gas-liquid chromatography and mass fragmentography / J. De Graeve, J. Van Cantfort, J. Gielen// Journal of Chromatography A. – 1977. – Vol. 133, No. 1. – P. 153–160.
84. Справочник химика. В 7 томах. Т. 4. Аналитическая химия. Химическое равновесие и кинетика. Свойства растворов. Электродные процессы / под редакцией Б. П.

- Никольского. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Ленинград : Химия. Ленинградское отделение, 1967. – 919 с.
85. Гордон, П. Органическая химия красителей / П. Гордон, П. Грегори. – Москва : Мир, 1987. – 344 с.
86. Цоллингер, Г. Химия азокрасителей / Г. Цоллингер. – Ленинград : Госхимиздат, 1960. – 363 с.
87. Золотов, Ю. А. Сорбционное концентрирование микрокомпонентов для целей химического анализа / Ю. А. Золотов, Г. И. Цизин, Е. И. Моросанова, С. Г. Дмитриенко// Успехи химии. – 2005. – Т. 74, № 1. – С. 37–60.
88. Иванов, В. М. Ализариновый красный С как окрашенный реагент для экстракционно-фотометрического и цветометрического определения некоторых местноанестезирующих органических оснований / В. М. Иванов, В. М. Адамова, В. Н. Фигуровская// Журнал аналитической химии. – 2010. – Т. 65, № 9. – С. 934–942.
89. Коренман, И. М. Экстракция в анализе органических соединений / И. М. Коренман. – Москва : Химия, 1977. – 200 с.
90. Дмитриенко, С. Г. Пенополиуретан. Старый знакомый в новом качестве / С. Г. Дмитриенко// Соросовский образовательный журнал. – 1998. – № 8. – С. 65–70.
91. Хлынина, Н. Г. Изучение сорбционных свойств сорбентов в статических условиях / Н. Г. Хлынина, И. С. Алесейко// Вестник КрасГАУ. – 2008. – № 1. – С. 92–99.
92. Золотов, Ю. А. Концентрирование микроэлементов / Ю. А. Золотов, Н. М. Кузьмин. – Москва : Химия, 1982. – 284 с.
93. Мицуике, А. Методы концентрирования микроэлементов в неорганическом анализе / А. Мицуике. – Москва : Химия, 1986. – 151 с.
94. Москвин, Л. Н. Методы разделения и концентрирования в аналитической химии / Л. Н. Москвин, Л. Г. Царицына. – Ленинград : Химия. Ленинградское отделение, 1991. – 254 с. – ISBN 5-7245-0566-9.
95. Саввин, С. Б. Сорбционно-спектроскопические и тест-методы определения ионов металлов на твердой фазе ионообменных материалов / С. Б. Саввин, В. П. Дедкова, О. П. Швоева// Успехи химии. – 2000. – Т. 69, № 3. – С. 203–217.
96. Запорожец, О. А. Иммобилизация аналитических реагентов на поверхности носителей / О. А. Запорожец, О. М. Гавер, В. В. Сухан// Успехи химии. – 1997. – Т. 66, № 7. – С. 702–712.

97. Брыкина, Г. Д. Твердофазная спектрофотометрия / Г. Д. Брыкина, Д. Ю. Марченко, О. А. Шпигун// Журнал аналитической химии. – 1995. – Т. 50, № 5. – С. 484–491.
98. Попов, А. А. Сорбционно-фотометрическое и сорбционно-люминесцентное определение микрокомпонентов в газах / А. А. Попов, В. К. Рунов// Концентрирование следов органических соединений : сборник научных трудов / Академия наук СССР, Институт геохимии и аналитической химии им. В. И. Вернадского. – Москва : Наука, 1990. – С. 143–156.
99. Рунов, В. К. Молекулярные сорбционно-спектроскопические методы анализа вод / В. К. Рунов, С. В. Качин// Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 1993. – Т. 59, № 7. – С. 1–4.
100. Кузьмин, Н. М. Концентрирование в органическом анализе / Н. М. Кузьмин// Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 1998. – Т. 64, № 7. – С. 1–11.
101. Хольцбехер, З. Органические реагенты в неорганическом анализе / З. Хольцбехер, Л. Дивиш, М. Крал, Л. Шуха, Ф. Влчил. – Москва : Мир, 1979. – 752 с.
102. Braun, T. Polyurethane foam sorbents in separation science / T. Braun, J. D. Navratil, A. B. Farag– Boca Raton : CRC Press, 1985. – 228 p.
103. Дмитриенко, С. Г. Пенополиуретаны в химическом анализе: сорбция различных веществ и ее аналитическое применение / С. Г. Дмитриенко, Ю. А. Золотов// Успехи химии. – 2002. – Т. 71, № 2. – С. 180–197.
104. Дмитриенко, С. Г. Пенополиуретаны: Сорбционные свойства и применение в химическом анализе / С. Г. Дмитриенко, В. В. Апяри. – Москва : КРАСАНД, 2010. – 264 с.
105. Braun, T. Polyurethane foam sorbents in separation science / T. Braun, A. B. Farag// Analytica Chimica Acta. – 1974. – Vol. 73, No. 2. – P. 301–306.
106. Химченко, С. В. Сорбционно-спектрометрический и тест-метод определения перхлорат-ионов с тионином на пенополиуретане / С. В. Химченко, Л. П. Экспериандова, А. Б. Бланк// Журнал аналитической химии. – 2009. – Т. 64, № 1. – С. 18–22.
107. Егорова, Л. С. Тест-метод определения хлоридов в водных растворах / Л. С. Егорова, А. Г. Алиева, М. И. Минин// Известия Алтайского государственного университета. – 2013. – № 3 (79). – С. 157–158.

108. Апяри, В. В. Аналитические возможности цифровых цветометрических технологий. Определение нитрит-ионов с использованием пенополиуретана / В. В. Апяри, С. Г. Дмитриенко, Ю. А. Золотов// Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2011. – Т. 52, № 1. – С. 36–42.
109. Алиева, Н. В. Исследование ионного ассоциата галлия (III) с цетилпиридиния хлоридом и применение его в анализе лекарственных препаратов / Н. В. Алиева, Х. А. Мирзаева// Лучшая научно-исследовательская работа 2018 : сборник статей по итогам Международного научно-исследовательского конкурса. – Петрозаводск : Международный центр научного партнерства «Новая Наука», 2018. – С. 18–21.
110. Золотов, Ю. А. Химические тест-методы анализа : пособие для специалистов / Ю. А. Золотов, В. М. Иванов, В. Г. Амелин. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : УРСС, 2006. – 302 с.
111. Евгеньев, М. И. Тест-методы и экология / М. И. Евгеньев// Соросовский образовательный журнал. – 1999. – № 11. – С. 29–34.
112. Zolotov, Yu. A. Test methods for extralaboratory analysis / Yu. A. Zolotov, V. M. Ivanov, V. G. Amelin// Trends in Analytical Chemistry. – 2002. – Vol. 21, No. 4. – P. 73–79.
113. Запорожец, О. А. Визуальный тест-метод определения селена (IV) иммобилизованным на кремнеземе индигокармином / О. А. Запорожец, С. Л. Билоконь// Журнал аналитической химии. – 2007. – Т. 62, № 2. – С. 208–212.
114. Амелин, В. Г. Химические тест-методы определения компонентов жидких сред / В. Г. Амелин// Журнал аналитической химии. – 2000. – Т. 55, № 9. – С. 902–932.
115. Jungreis, E. Spot Test Analysis / E. Jungreis. – 2nd ed. – Jerusalem : John Wiley & Sons, Ltd, 2000. – 377 p.
116. Амелин, В. Г. Тест-определение титана (IV) и германия (IV) в сточных и природных водах при их совместном присутствии / В. Г. Амелин, О. И. Абраменкова// Журнал аналитической химии. – 2008. – Т. 63, № 7. – С. 768–773.
117. Калинкина, С. П. Визуальные и цветометрические экспресс-способы суммарного определения дубильных веществ в растительном сырье / С. П. Калинкина, Е. Н. Салтыкова, А. К. Злотникова, Е. А. Красникова// Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий. – 2016. – № 2 (68). – С. 223–229.

118. Чернова, Р. К. Тест-методы определения некоторых органических токсикантов в водных средах / Р. К. Чернова, Л. М. Козлова, И. В. Муравьева, М. А. Дороднова// Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. – 2008. – Т. 8, вып. 2. – С. 15–22.
119. Фомина, Е. С. Тест-метод определения ионов Fe (III) и его метрологические характеристики/ Е. С. Фомина, И. В. Косырева, С.Ю. Доронин //Бутлеровские сообщения. – 2014. – Т. 40, №. 12. – С. 103-109.
120. Дмитриенко, С. Г. Сорбция ионных ассоциатов на пенополиуретанах и ее применение в сорбционно-спектроскопических и тест-методах анализа / С. Г. Дмитриенко, Л. Н. Пяткова, Ю. А. Золотов// Журнал аналитической химии. – 2002. – Т. 57, № 10. – С. 1036–1042.
121. Braun, T. Polyurethane foam sorbents in separation science / T. Braun, A. B. Farag// *Analytica Chimica Acta*. – 1974. – Vol. 71, No. 1. – P. 133–140.
122. Hamza, A. G. Polyurethane foam as an efficient sorbent for the separation and preconcentration of trace elements / A. G. Hamza, A. B. Farag, A. Al-Herthan// *Microchemical Journal*. – 1985. – Vol. 32, No. 1. – P. 13–19.
123. Farag, A. B. Sorption of metal ions on polyurethane foam modified with chromotropic acid / A. B. Farag, M. A. Morsi, S. A. Ibrahim// *Indian Journal of Chemistry, Section A*. – 1986. – Vol. 25A, No. 9. – P. 882–885.
124. Farag, A. B. Separation and preconcentration of trace elements on polyurethane foam / A. B. Farag, A. El-Wassef, H. Abdel-Rahman// *Acta Chimica Hungarica*. – 1986. – Vol. 122, No. 3–4. – P. 273–280.
125. Farag, A. B. Preconcentration and determination of cadmium in aqueous solutions using polyurethane foam / A. B. Farag, A. M. A. Helmy, M. S. El-Shahawi, S. Farrag// *Analysis*. – 1989. – Vol. 17, No. 8. – P. 478–482.
126. Farag, A. B. Sorption characteristics of polyurethane foam for some metal ions / A. B. Farag, A. M. El-Wakil, M. E. M. Hassouna, M. N. Abdel-Rahman// *Analytical Sciences*. – 1987. – Vol. 3, No. 6. – P. 541–545.
127. Farag, A. B. Preconcentration and separation of trace amounts of metal ions on polyurethane foam / A. B. Farag, A. M. El-Wakil, M. S. El-Shahawi// *Talanta*. – 1982. – Vol. 29, No. 9. – P. 789–794.

128. Yoshimura, K. Ion-exchanger colorimetry – a new analytical method / K. Yoshimura, H. Waki, S. Ohashi// *Talanta*. – 1976. – Vol. 23, No. 3. – P. 449–455.
129. Yoshimura, K. Ion-exchanger phase spectrophotometry for trace analysis / K. Yoshimura, H. Waki// *Talanta*. – 1985. – Vol. 32, No. 5. – P. 345–353.
130. Брыкина, Г. Д. Сорбционно-фотометрическое определение скандия, иттрия и лантана с арсеназо III / Г. Д. Брыкина, Л. С. Крысина, В. М. Иванов// *Журнал аналитической химии*. – 1988. – Т. 43, № 9. – С. 1547–1553.
131. Белявская, Т. А. Сорбционно-фотометрическое определение элементов в виде ионных ассоциатов / Т. А. Белявская, Г. Д. Брыкина// *Определение малых концентраций элементов : сборник научных трудов / Академия наук СССР, Институт геохимии и аналитической химии им. В. И. Вернадского*. – Москва : Наука, 1990. – С. 85–101.
132. Capitan, F. Ion-exchanger colorimetric determination of trace amounts of cobalt / F. Capitan, L. F. Capitan-Vallvey, M. C. Valencia// *Analisis*. – 1991. – Vol. 19, No. 6. – P. 177–181.
133. Farag, A. B. Separation and preconcentration of uranium on polyurethane foam / A. B. Farag, A. M. El-Wakil, M. S. El-Shahawi// *Analyst*. – 1981. – Vol. 106, No. 1264. – P. 809–815.
134. Gawargious, Y. A. Polyurethane foam as a selective sorbent for the separation and preconcentration of mercury / Y. A. Gawargious, M. N. Abbas, H. N. Hassan// *Analytical Letters*. – 1988. – Vol. 21, No. 8. – P. 1477–1492.
135. Abbas, M. N. Preconcentration and separation of cadmium from natural waters using polyurethane foam / M. N. Abbas, N. B. El-Assy, S. Abdel-Moniem// *Analytical Letters*. – 1989. – Vol. 22, No. 6. – P. 1555–1566.
136. Hamza, A. G. Retention of some metal ions on polyurethane foam modified with 1-nitroso-2-naphthol / A. G. Hamza, A. B. Farag, T. A. Amierh// *Analytical Sciences*. – 1990. – Vol. 6, No. 6. – P. 889–894.
137. Abbas, M. N. Preconcentration and separation of zinc from natural waters using polyurethane foam / M. N. Abbas, N. B. El-Assy, S. Abdel-Moniem// *Analytical Letters*. – 1989. – Vol. 22, No. 11–12. – P. 2575–2588.

138. Farag, A. B. Preconcentration and determination of bismuth in natural waters using polyurethane foam / A. B. Farag, M. N. Abbas, N. B. El-Assy, H. E. El-Din// *Analytical Letters*. – 1989. – Vol. 22, No. 7. – P. 1765–1778.
139. El-Wakil, A. M. Retention of some metal ions on polyurethane foam modified with gallic acid / A. M. El-Wakil, M. S. El-Shahawi, A. B. Farag// *Analytical Letters*. – 1990. – Vol. 23, No. 23. – P. 703–715.
140. Dmitrienko, S. G. Sorption of aromatic amines on polyurethane foam / S. G. Dmitrienko, O. A. Kosyreva, V. K. Runov, Yu. A. Zolotov// *Mendeleev Communications*. – 1991. – No. 2. – P. 75–77.
141. Дмитриенко, С. Г. Сорбция органических веществ пенополиуретанами / С. Г. Дмитриенко, О. А. Косырева, В. К. Рунов // *Современные методы аналитического контроля на промышленных предприятиях : материалы семинара / Московский Дом научно-технической пропаганды им. Ф. Э. Дзержинского*. – Москва : МДНТП, 1991. – С. 64–70.
142. Рунов, В. К. Оптические сорбционно-молекулярно-спектроскопические методы анализа. Методические вопросы количественных измерений в спектроскопии диффузного отражения / В. К. Рунов, В. В. Тропина// *Журнал аналитической химии*. – 1996. – Т. 51, № 1. – С. 71–77.
143. Трохименко, А. Ю. Твердофазно-спектрофотометрическое определение содержания общего иода в образцах с органической матрицей / А. Ю. Трохименко, О. А. Запорожец// *Журнал аналитической химии*. – 2014. – Т. 69, № 5. – С. 456–461.
144. Jesus, D. S. Polyurethane foam as a sorbent for continuous flow analysis: Preconcentration and spectrophotometric determination of zinc in biological materials / D. S. de Jesus, R. J. Cassella, L. C. Ferreira, A. C. Spinolla, M. S. de Carvalho, R. E. Santelli// *Analytica Chimica Acta*. – 1998. – Vol. 366, No. 1–3. – P. 263–269.
145. Кузьмина, Е. В. Сорбционно-спектроскопическое определение анилина и 1-нафтиламина с применением пенополиуретанов : специальность 02.00.02 «Аналитическая химия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук / Кузьмина Елена Валентиновна ; Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова. – Москва, 2009. – 18 с.
146. Рамазанова, Г. Р. Сорбционно-спектроскопическое определение синтетических анионных пищевых красителей : специальность 02.00.02 «Аналитическая химия» :

- автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук / Рамазанова Гюлселем Рамисовна ; Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова. – Москва, 2016. – 24 с.
147. Dmitrienko, S. G. Sorption-photometric determination of aniline and its derivatives with polyurethane foam / S. G. Dmitrienko, E. N. Myshak, V. K. Runov, Yu. A. Zolotov// *Chemia Analityczna (Warsaw)*. – 1995. – Vol. 40. – P. 291–298.
148. Dmitrienko, S. G. Preconcentration of phenolic compounds on polyurethane foam and their determination by diffuse reflectance spectroscopy / S. G. Dmitrienko, O. A. Sviridova, L. N. Pyatkova, V. M. Senyavin// *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2002. – Vol. 374, No. 2. – P. 361–366.
149. Dmitrienko, S. G. Sorption-photometric determination of aromatic amines with polyurethane foam / S. G. Dmitrienko, O. A. Sviridova, L. N. Pyatkova, V. A. Zhukova, Yu. A. Zolotov// *Analytica Chimica Acta*. – 2000. – Vol. 405, No. 1–2. – P. 231–237.
150. Гончарова, Л. В. Сорбционно-спектроскопическое определение производных фенотиазина с использованием пенополиуретана / Л. В. Гончарова, С. Г. Дмитриенко, Л. Н. Пяткова, С. В. Макарова, Ю. А. Золотов// *Заводская лаборатория. Диагностика материалов*. – 2000. – Т. 66, № 5. – С. 11–16.
151. Dmitrienko, S. G. Sorption of ion associates of anionic dyes with antipyrine dyes on polyurethane foam / S. G. Dmitrienko, L. N. Kharntseva, V. V. Apyari, Yu. A. Zolotov// *Chemia Analityczna (Warsaw)*. – 2005. – Vol. 50, No. 1. – P. 327–336.
152. Dmitrienko, S. G. Sorption-photometric determination of phenol and resorcinol using polyurethane foam / S. G. Dmitrienko, E. N. Myshak, A. V. Zhigulev, V. K. Runov, Yu. A. Zolotov// *Analytical Letters*. – 1997. – Vol. 30, No. 14. – P. 2541–2553.
153. Медвецкий, А. В. Динамическое концентрирование папаверина и димедрола на пенополиуретане и его использование в тест-методе / А. В. Медвецкий, Т. И. Тихомирова, Г. И. Цизин, С. Г. Дмитриенко, Ю. А. Золотов// *Журнал аналитической химии*. – 2003. – Т. 58, № 9. – С. 944–949.
154. Дмитриенко, С. Г. Сорбция ионных ассоциатов сульфоталеиновых красителей с антипирином пенополиуретанами / С. Г. Дмитриенко, Л. Н. Пяткова, В. К. Рунов. – Текст : непосредственный // *Журнал аналитической химии*. – 1996. – Т. 51, № 6. – С. 600–605.

155. Дмитриенко, С. Г. Сорбционно-фотометрическое определение аминазина с использованием пенополиуретана / С. Г. Дмитриенко, Л. В. Гончарова, В. К. Рунов. – Текст : непосредственный // Журнал аналитической химии. – 1998. – Т. 53, № 9. – С. 914–918.
156. Dmitrienko, S. G. Sorption-photometric determination of chlorinated phenols with polyurethane foam / S. G. Dmitrienko, L. V. Goncharova, A. V. Zhigulev, R. E. Nosov, N. M. Kuzmin, Yu. A. Zolotov// *Analytica Chimica Acta*. – 1998. – Vol. 373, No. 1. – P. 131–138.
157. Дмитриенко, С. Г. Использование пенополиуретана для сорбционно-фотометрического определения фенолов в воде / С. Г. Дмитриенко, Л. Н. Пяткова, Л. П. Бахаева, В. К. Рунов, Ю. А. Золотов// Журнал аналитической химии. – 1996. – Т. 51, № 5. – С. 493–498.
158. Дмитриенко, С. Г. Сорбционно-фотометрическое определение фенолов в водах с использованием пенополиуретана / С. Г. Дмитриенко, Л. Н. Пяткова, О. А. Свиридова, О. М. Медведева// Партнеры и конкуренты. – 2002. – № 1. – С. 19–24.
159. Дидух-Шадрина, С.Л. Сорбционное концентрирование и спектроскопическое определение синтетических красителей Желтого солнечного заката (E110) и Понсо 4R (E124) в пищевых продуктах с использованием оксида алюминия, модифицированного полигексаметиленгуанидином / С.Л. Дидух-Шадрина, Н.Н. Чаш-оол, О.В. Буйко, В.Н. Лосев, Е.О. Голубева // Аналитика и контроль. – 2025. – Т. 29, № 1. – С. 68-74.
160. Иванов, В. М. Оптические, цветометрические и кислотно-основные характеристики метилового оранжевого / В. М. Иванов, М. Г. Цепков, В. Н. Фигуровская// Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2010. – Т. 51, № 6. – С. 445–449.
161. Иванов, В. М. Кислотно-основные, спектрофотометрические и цветометрические характеристики 1,2-дигидроксиантрахинон-3-сульфо кислоты (ализаринового красного С) / В. М. Иванов, Е. М. Адамова, В. Н. Фигуровская// Журнал аналитической химии. – 2010. – Т. 65, № 5. – С. 488–496.
162. Иванов, В. М. Цветометрические и кислотно-основные характеристики пирогаллолового красного и бромпирогаллолового красного / В. М. Иванов, А. М.

- Мамедова.// Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2002. – Т. 43, № 3. – С. 167–171.
163. Иванов, В. М. Оптические и цветометрические характеристики комплекса меди (II) с 1-нитрозо-2-нафтол-3,6-дисульфокислотой / В. М. Иванов, Т. О. Самарина, В. Н. Фигуровская.// Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2010. – Т. 51, № 4. – С. 302–306.
164. Иванов, В. М. Цветометрические характеристики тиоцианата железа (III) / В. М. Иванов, Т. О. Самарина, В. Н. Фигуровская, Е. М. Адамова// Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2004. – Т. 45, № 5. – С. 309–315.
165. Иванов, В. М. Фотометрические, цветометрические и кислотно-основные характеристики нитрозо-Р-соли / В. М. Иванов, Т. О. Самарина, В. Н. Фигуровская, Е. М. Адамова// Журнал аналитической химии. – 2006. – Т. 61, № 6. – С. 620–624.
166. Самарина, Т. О. Оптические и цветометрические характеристики комплексов переходных металлов с 1-нитрозо-2-нафтол-3,6-дисульфокислотой в присутствии поверхностно-активных веществ / Т. О. Самарина, В. М. Иванов, В. Н. Фигуровская// Журнал аналитической химии. – 2012. – Т. 67, № 4. – С. 364–371.
167. Иванов, В. М. Оптические и цветометрические характеристики комплексов эрбия с арсеназо I, арсеназо III и хлорфосфоназо III / В. М. Иванов, Н. В. Ермакова// Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2000. – Т. 41, № 3. – С. 174–177.
168. Иванов, В. М. Оптические и цветометрические характеристики комплекса палладия (II) с 1-нитрозо-2-нафтол-3,6-дисульфокислотой / В. М. Иванов, Т. О. Самарина, В. Н. Фигуровская// Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2010. – Т. 51, № 2. – С. 110–114.
169. Иванов, В. М. Цветометрические характеристики двух- и трехкомпонентных 4-(2-пиридилазо)резорцинатов ванадия (IV, V) / В. М. Иванов, А. М. Мамедова, В. Н. Фигуровская// Журнал аналитической химии. – 2007. – Т. 62, № 12. – С. 1254–1258.
170. Иванов, В. М. Оптические и цветометрические характеристики растворов аналитических форм сульфата, хлорида, формиата и ацетата хрома (III) / В. М. Иванов, Я. И. Щербакова, В. Н. Фигуровская// Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2011. – Т. 52, № 6. – С. 413–418.

171. Иванов, В. М. Сорбционно-цветометрическое и тест-определение ртути / В. М. Иванов, Г. А. Кочелаева// Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2001. – Т. 42, № 1. – С. 17–19.
172. Иванов, В. М. Возможности и перспективы развития цветометрического метода в аналитической химии / В. М. Иванов, О. В. Моногарова, К. В. Осколок// Журнал аналитической химии. – 2015. – Т. 70, № 10. – С. 1011–1023.
173. Иванов, В. М. Пирокатехиновый фиолетовый в спектрофотометрических и новых оптических методах/В. М. Иванов, Г. А. Кочелаева//Успехи химии. – 2006. – Т. 75, № 3. – С. 283-296.
174. Иванов, В. М. Химическая цветометрия: возможности метода, области применения и перспективы / В. М. Иванов, О. В. Кузнецова// Успехи химии. – 2001. – Т. 70, № 5. – С. 411–428.
175. Дмитриенко, С. Г. Сорбционно-фотометрическое определение нитрит-ионов с использованием пенополиуретана / С. Г. Дмитриенко, О. А. Свиридова, С. Б. Белоусова, Л. Н. Пяткова, Ю. А. Золотов// Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2000. – Т. 66, № 10. – С. 10–15.
176. Dmitrienko, S. G. Sorption of phenols on polyurethane foam and its analytical application / S. G. Dmitrienko, O. M. Medvedeva, A. A. Ivanov, O. A. Shpigun, Yu. A. Zolotov// Analytica Chimica Acta. – 2002. – Vol. 469, No. 2–3. – P. 295–301.
177. Джадд, Д. Цвет в науке и технике / Д. Джадд, Г. Вышецки. – Москва : Мир, 1978. – 592 с.
178. Кириллов, Е. А. Цветоведение / Е. А. Кириллов. – Ленинград : Легпромбытиздат, 1987. – 592 с.
179. Маслова, Н. В. Экстракционно-цветометрическое определение ванилинов в водных средах / Н. В. Маслова, Я. И. Коренман, П. Т. Суханов, В. В. Хрипушин// Аналитика и контроль. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 233–237.
180. Суханов, П. Т. Сорбционно-цветометрическое определение железа (III) в водах гальванического производства / П. Т. Суханов, С. С. Калинкина, К. К. Сердюкова, А. А. Ильин// Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий. – 2017. – Т. 79, № 1 (71). – С. 180–186.
181. Дмитриенко, С. Г. Использование реакций диазотирования и азосочетания с участием пенополиуретана для определения нитрит-ионов с помощью

- спектроскопии диффузного отражения и цветометрических сканер-технологий / С. Г. Дмитриенко, В. В. Апяри, О. А. Свиридова, С. А. Бадакова, Ю. А. Золотов// Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2004. – Т. 45, № 2. – С. 117–123.
182. Чапленко, А. А. Сорбционно-цветометрическое определение действующих веществ в лекарственной субстанции тетрациклина гидрохлорида и в растворе для инъекций цианокобаламина / А. А. Чапленко, О. В. Моногарова, К. В. Осколок, С. А. Чапленко// Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – № 3 (16). – С. 134–137.
183. Моногарова, О. В. Цветометрия в химическом анализе / О. В. Моногарова, К. В. Осколок, В. В. Апяри// Журнал аналитической химии. – 2018. – Т. 73, № 11. – С. 857–867.
184. Шишкин, Ю. Л. Применение сканера и компьютерных программ цифровой обработки изображений для количественного определения сорбированных веществ / Ю. Л. Шишкин, С. Г. Дмитриенко, О. М. Медведева, С. А. Бадакова, Л. Н. Пяткова// Журнал аналитической химии. – 2004. – Т. 59, № 2. – С. 119–125.
185. Apyari, V. V. Assessment of condensation of aromatic aldehydes with polyurethane foam for their determination in waters by diffuse reflectance spectroscopy and colorimetry / V. V. Apyari, S. G. Dmitrienko, Yu. A. Zolotov// International Journal of Environmental Analytical Chemistry. – 2009. – Vol. 89, No. 8–12. – P. 775–785.
186. Апяри, В. В. Реакции азосочетания и конденсации с участием пенополиуретанов и их аналитическое использование : специальность 02.00.02 «Аналитическая химия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук / Апяри Владимир Владимирович ; Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова. – Москва, 2009. – 174 с.
187. Prasad, M. K. Solid-phase spectrophotometric determination of cobalt with 1-nitroso-2-naphthol / M. K. Prasad, S. Raheem, P. Viyayalekismi, C. K. Sastri// Talanta. – 1996. – Vol. 43, No. 8. – P. 1187–1193.
188. Tikhomirova, T. I. Immobilized sorption microprobes as a tool for small-size colorimetric sensing / T. I. Tikhomirova, V. V. Apyari, S. V. Kovalev, E. V. Nikolaeva// Microchemical Journal. – 2025. – Vol. 213, No. 6. – Article 113577.

189. Kovalev, S. V. Immobilized sorption-colorimetric microprobes for chemical analysis / S. V. Kovalev, T. I. Tikhomirova, V. V. Apyari// Photonics. – 2023. – Vol. 10, No. 7. – P. 787.
190. Амелин, В. Г. Недеструктивный анализ лекарственных препаратов тетрациклинового ряда методом цифровой цветометрии с использованием смартфона и программного обеспечения Photometrix PRO / В. Г. Амелин, Г. М. Бесчастнова, З. А. Ч. Шаока, А. В. Третьяков, Л. К. Киш// Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2024. – Т. 65, № 5. – С. 397–405.
191. Амелин, В. Г. Анализ молочной продукции: определение массовой доли молочного жира и выявление фальсификации смартфоном с приложением PhotoMetrix PRO / В. Г. Амелин, З. А. Ч. Шаока, А. В. Третьяков// Журнал аналитической химии. – 2024. – Т. 79, № 2. – С. 181–190.
192. Амелин, В. Г. Определение массовой доли молочного жира в бутилированном молоке бесконтактным цветометрическим методом / В. Г. Амелин, О. Э. Емельянов, З. Ч. Шаока, А. В. Третьяков// Журнал аналитической химии. – 2024. – Т. 79, № 11. – С. 1147–1154.
193. Амелин, В. Г. Идентификация и установление фальсификации крахмала и муки методами цифровой цветометрии и ближней ИК-Фурье-спектроскопии / В. Г. Амелин, О. Э. Емельянов, З. Ч. Шаока, А. В. Третьяков// Журнал аналитической химии. – 2024. – Т. 79, № 11. – С. 1154–1163.
194. Шлифт, Г. Ю. Цифровая обработка изображений / Г. Ю. Шлифт. – Москва : Эком, 1997. – 339 с. – ISBN 5-7163-0001-7.
195. Милейко, В. Е. Тест-определение некоторых органических соединений / В. Е. Милейко, С. Ю. Иванова// Тест-методы химического анализа : сборник докладов Всероссийского симпозиума, Москва, 17–19 апреля 2001 г. – Москва : Московский университет, 2001. – С. 53–54.
196. Саундерс, Д. Х. Химия полиуретанов / Д. Х. Саундерс, К. К. Фриш. – Москва : Химия, 1968. – 471 с.
197. Любартович, С. А. Реакционное формование полиуретанов / С. А. Любартович, Ю. Л. Морозов, О. Б. Третьяков. – Москва : Химия, 1990. – 288 с.
198. Липатов, Ю. С. Структура и свойства полиуретанов / Ю. С. Липатов, Ю. Ю. Керча, Л. М. Сергеева. – Киев : Наукова думка, 1970. – 277 с.

199. Способ спектрографического определения гафния : авторское свидетельство № 119709 СССР / В. Г. Брудзь, Д. А. Драпкина, К. А. Смирнова, В. И. Титов. – № 587699 ; заявл. 03.12.1957 ; опубл. 01.01.1959.
200. Способ определения тантала : авторское свидетельство № 130703 СССР / В. Г. Брудзь, И. Шафран, К. А. Смирнова, Д. А. Драпкина, С. Л. Зеличенко, Б. Л. Подольская, В. И. Масленников, Л. К. Кузнецова, Е. М. Казанская. – № 650303 ; заявл. 20.01.1960 ; опубл. 01.01.1960. – Текст : непосредственный.
201. Бургер, К. Органические реагенты в неорганическом анализе / К. Бургер. – Москва : Мир, 1975. – 272 с.
202. Химический энциклопедический словарь / главный редактор И. Л. Кнунянц. – Москва : Советская энциклопедия, 1983. – 792 с.
203. Болотов, В. М. Пищевые красители: классификация, свойства, анализ, применение / В. М. Болотов, А. П. Нечаев. – Санкт-Петербург : Гиорд, 2008. – 240 с. – ISBN 978-5-98879-076-5.
204. Егоров, Н. Н. Криминалистика : учебник для вузов / Н. Н. Егоров, Е. П. Ищенко. – 4-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : Юрайт, 2024. – 617 с. – (Высшее образование). – ISBN 978-5-534-18865-3.
205. Schumack, L. Extraction of aromatic organic compounds by polyurethane foam / L. Schumack, A. Chow// Talanta. – 1987. – Vol. 34, No. 11. – P. 957–962.
206. Fong, P. Extraction of aromatic acids and phenols by polyurethane foam / P. Fong, A. Chow// Talanta. – 1992. – Vol. 39, No. 5. – P. 497–503.
207. Дмитриенко, С. Г. Сорбция фенолов пенополиуретанами / С. Г. Дмитриенко, О. А. Косырева, И. В. Плетнев, О. И. Окина// Журнал физической химии. – 1992. – Т. 66, № 5. – С. 1421–1424.
208. Dmitrienko, S. G. Sorption of phenols on polyurethane foam / S. G. Dmitrienko, E. N. Myshak, L. N. Pyatkova// Talanta. – 1999. – Vol. 49, No. 2. – P. 309–318.
209. Кортюм, Г. Принципы и методика измерений в спектроскопии диффузного отражения / Г. Кортюм, В. Браун, Г. Герцог // Успехи физических наук. – 1965. – Т. 85, № 2. – С. 365–379.
210. Тыжигирова, В. В. Валидация методики спектрофотометрического определения папаверина гидрохлорида и дибазола в комбинированном лекарственном препарате /

- В. В. Тыжигирова, К. В. Куприянова// Редакционная коллегия. – 2015. – Вып. 2. – С. 88–92.
211. Wolfson, S. J. The antihistamine diphenhydramine is demethylated by anaerobic wastewater microorganisms / S. J. Wolfson, A. W. Porter, T. S. Reeves, L. Y. Young// *Chemosphere*. – 2018. – Vol. 202. – P. 460–466.
212. Eliwa, D. Papaverinol-N-Oxide: A Microbial Biotransformation Product of Papaverine with Potential Antidiabetic and Antiobesity Activity Unveiled with In Silico Screening / D. Eliwa, A. S. Abdel-Razek, H. E. Khalaf, M. Shaaban, H. Laatsch, R. Ebel, M. E. Rateb// *Molecules*. – 2023. – Vol. 28, No. 4. – P. 1583.
213. Саввин, С. Б. Арсенazo III : методы фотоэлектроколориметрического и спектрофотометрического определения редких и актинидных элементов / С. Б. Саввин. – Москва : Атомиздат, 1966. – 256 с.
214. Медведева, О. М. Сорбция ароматических карбоновых кислот на пенополиуретане / О. М. Медведева, Е. Н. Мышак, С. Г. Дмитриенко, А. А. Иванов, О. А. Шпигун// *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия*. – 2002. – Т. 43, № 1. – С. 25–30.
215. El-Shahawi, M. S. Sorption characteristics of polyurethane foam for some metal ions / M. S. El-Shahawi, A. B. Farag, M. R. Mostafa. – Текст : непосредственный // *Separation Science and Technology*. – 1994. – Vol. 29, No. 2. – P. 289–298.
216. El-Shahawi, M. S. Preconcentration and separation of some organic compounds on polyurethane foam / M. S. El-Shahawi. – Текст : непосредственный // *Talanta*. – 1994. – Vol. 41, No. 9. – P. 1481–1488.
217. Rzeszutek, K. Extraction of phenols by polyurethane foam / K. Rzeszutek, A. Chow. – Текст : непосредственный // *Talanta*. – 1998. – Vol. 46, No. 4. – P. 507–519.
218. Брутко, Л. И. Руководство по количественному анализу лекарственных препаратов / Л. И. Брутко. – Москва : Медицина, 1978. – 256 с.
219. Терней, А. Современная органическая химия. В 2 томах. Т. 1 / А. Терней. – Москва : Мир, 1981. – 335 с.
220. Кокотов, Ю. А. Равновесие и кинетика ионного обмена / Ю. А. Кокотов, В. А. Пасечник. – Ленинград : Химия, Ленинградское отделение, 1970. – 336 с.
221. Мещерякова, А.В. Особенности сорбционного извлечения ванилина и изованилина волокнистым анионообменником ФИБАН А-1 / А.В. Мещерякова, И.В. Воронюк,

- Т.В. Елисеева, А.П. Поликарпов, А.А. Шункевич// Сорбционные и хроматографические процессы. -2016 - Т. 16, № 4. - С. 496-504.
222. Патент РФ № 2498295. Определение димедрола: № 2012142620/15: заявлено 05.10.2012: опубликовано 10.11.2013 / Кимпаева (Османова) М.М., Мирзаева Х.А.; патентообладатель ФГБОУ ВО «ДГУ».
223. Османова М.М., Мирзаева Х.А. Определение димедрола в лекарственных препаратах методом твердофазной спектрофотометрии // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2017. №12. С. 21-23.
224. Османова М.М., Тихомирова Т.И., Мирзаева Х.А. Сорбционно-спектроскопическое определение димедрола в виде ионных ассоциатов с анионными азокрасителями//Журнал аналитической химии. 2025. №1. С.44-51. /*Osmanova M.M., Tikhomirova T.I., Mirzaeva Kh.A.* Sorption-spectroscopic determination of dimedrol as ion associates with anionic azo dyes // J. Anal. Chem. 2025. V. 80. № 1. P. 70-75.
225. Османова М.М., Тихомирова Т.И., Мирзаева Х.А. Определение папаверина в виде ионных ассоциатов с анионными азокрасителями с применением твердофазной экстракции пенополиуретаном //Журнал аналитической химии. 2025. №9. С.949 - 959. / *Osmanova M. M., Tikhomirova T. I., Mirzaeva K. A.* Determination of papaverine as ion pairs with anionic azo dyes through solid-phase extraction using polyurethane foam // J. Anal. Chem. 2025. V. 80. №. 9. P. 1543-1551.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица 1 – Применение некоторых титриметрических методов для определения органических оснований

Органическое основание	Метод титрования	Определение ТЭ	Титрант	Среда	Индикатор	Объект	Лит-ра
Димедрол	Аргентометрия	визуально	Нитрат серебра	водная	Бромфеноловый синий	Чистая субстанция, раствор 0,02: 0,25; 0,5; 2,0%	3
	Кислотно-основное		Гидроксид натрия	Водная /хлороформ	фенолфталеин		
Димедрол		визуально	Хлорная кислота	неводная	Кристаллический фиолетовый	Чистая субстанция	3
Димедрол	Аргентометрия	Визуально	Нитрат серебра	водная	-		5
Димедрол	Окисления-восстановления	визуально	Тиосульфат натрия	водная	-		5
Димедрол	Окисления-восстановления	Вольтамперометрически	Йод	водная	-	Раствор для в/в и в/м введения	19
Папаверин		потенциометрически	Хлорная кислота	неводная	-	Чистая субстанция	3
Папаверин		потенциометрически	Хлорная кислота	неводная	-	Чистая субстанция	3
Папаверин	Кулонометрическое / Окисления-восстановления	Биамперометрически	Хлор	водная	-	Чистая субстанция, Таблетки, суппозитории	46

Таблица 2 – Применение некоторых электрохимических методов для определения органических оснований

Органическое основание	Диапазон линейности	Предел обнаружения	Интервал рН	Электрод	Электродноактивное вещество	Объекты анализа	Лит-ра
Ионометрия							
Димедрол	10^{-6} - 10^{-2} М	$5 \cdot 10^{-6}$ М $3 \cdot 10^{-6}$ М	2,0-6,0	ИСЭ с трансдюсером на основе поли(α -нафтиламина)	Молибдофосфорная кислота; Вольфрамокремниевая кислота	Таблетки и раствор инъекций Димедрол	21
Димедрол	$1 \cdot 10^{-6}$ - $5 \cdot 10^{-2}$ М	$9,7 \cdot 10^{-7}$ М	3,0-8,0	Электрод с трафаретной печатью		Биологическая жидкость	22
Папаверин	10^{-6} - 10^{-2} М	$5,2 \cdot 10^{-7}$ М	2,0-6,0	ИСЭ с трансдюсером на основе поли(α -нафтиламина)	Вольфрамокремниевая кислота	Таблетки	51
Папаверин	$1 \cdot 10^{-5}$ - $5 \cdot 10^{-2}$ М	$1 \cdot 10^{-5}$ М	3,5-5,5	ИСЭ с жидкой мембраной	Тетрафенилборат папаверина	Р-р инъекций	53
Вольтамперометрия							
Папаверин		$7,88 \cdot 10^{-6}$ М	0,1 М H_2SO_4	Графитовый электрод		Таблетки	56
Папаверин	0,10-100 мкмоль/л	0,04 мкмоль/л	2,0-6,0	Двойной гидроксид оксида графена Mg-Al и многослойные углеродные нанотрубки иммобилизованные на угольно-пастовом электроде		Биологические жидкости	54
Папаверин	0,42 мкг/л-32,2 мкг/л	0,24 мкг/л		Ртутный пленочный		Биологическая жидкость, синтетический раствор	57

Таблица 3 – Применение некоторых спектрофотометрических методов для определения органических оснований

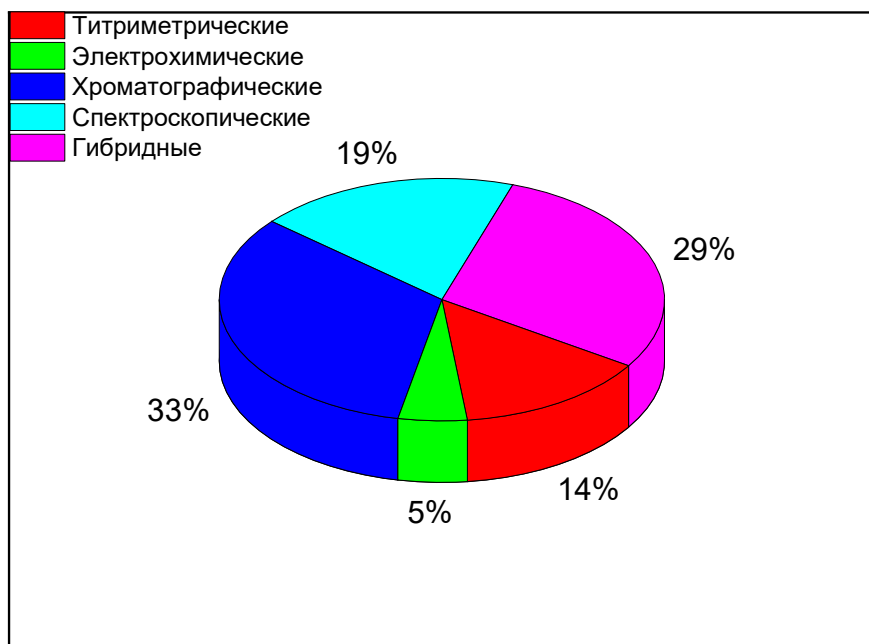
Органическое основание	Метод	Краситель	Диапазон линейности	C_{min} , мкг/мл/(длина волны, нм)	Предварительная пробоподготовка	Объект	Лит-ра
1	2	3	4	5	6	7	8
Димедрол	Экстракция	Бромтимоловый синий	50-100 мкг/мл	50 мкг/мл (400 нм)	хлороформ	Антигриппин АНВИ	30
Димедрол	Экстракционно-фотометрический	теофиллидин	14-150 мкг/мл	14 мкг/мл	буферная смесь Бриттона—Робинсона с оптимальным значением рН 3, 0; хлороформ	Моча	24
Димедрол	Экстракционно-фотометрический	Сульфородамин В	4 мкг/мл	0,1 мкг/мл (555 нм)	хлороформ	Таблетки и раствор для инъекций Димедрол	25
Димедрол	Экстракционно-фотометрический	сульфоназо	0,5-6 мг/мл		бутанол	Таблетки и раствор для инъекций	26

1	2	3	4	5	6	7	8
Димедрол	Экстракционно-фотометрический	Патентованный синий Эриохром черный Т Метилловый оранжевый Бромкрезоловый фиолетовый	0,5-3 мкг/мл; 2,0-16 мкг/мл; 2,0-10мкг/мл 1,0-10мкг/мл	632 514 428 414	Буферные растворы KCl-HCl (pH 1,0-2,2); NaOAc-HCl (pH 3,0-5,2); NaOAc-AcOH (pH 3,42-5,89); NaH ₂ PO ₄ -NaHPO ₄ (pH 6,0-8,0) и гидрофталат калия-NaOH (pH 4-5,6); дихлорметан	Таблетки и моча	27
Папаверин	Экстракционно-фотометрический	сульфоназо	0,5-10 мг/мл		бутанол	Таблетки и раствор для инъекций	26
Папаверин	Проточно-инжекционный	-	0.2-10 мкмоль/л	0,1 мкмоль/л	Приготовление смесей ППВ и кислого KMnO ₄ и сульфитного раствора с потоком носителя	Раствор для инъекций, таблетки	73
Папаверин	Экстракционно-фотометрический	Хромотроп 2В Хромотроп 2R		1,68 мг/мл 540 1,37 мг/мл 528	метиленхлорид	Лекарственные средства и фармацевтические препараты	64

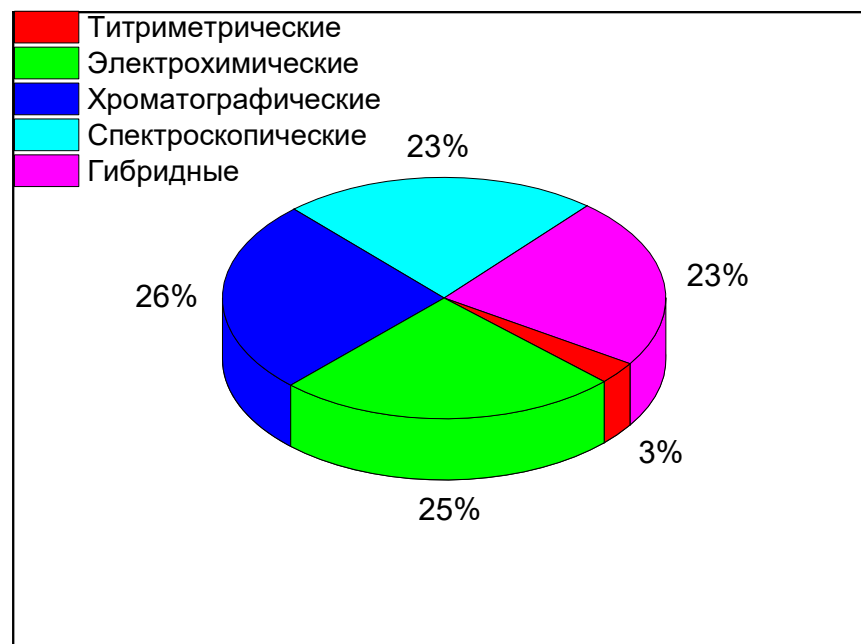
Таблица 4 – Примеры использования хроматографических методов для определения органических оснований

Органические основания	Колонка	Подвижная фаза	Детектор	Диапазон линейности	Объект	Лит-ра
1	2	3	4	5	6	7
ВЭЖХ						
Димедрол	Октилсилильный сорбент (125*4,0мм)	0,01 М KH_2PO_4 и ацетонитрил в соотношении 63/37 об/об	УФ	25-750 мкг/мл	Таблетки	32
Димедрол	Spherisorb CN 5мкм (4,0*250мм)	Фосфатный буферный раствор pH 2,5 - метанол (10:90)	УФ	0,9-1,10 мг/мл	Глазные капли антимикробного действия	33
Димедрол				0,02-1 мкг/мл	Моча	34
Димедрол	силикагель (Supelcosil LC-Si, 25 см × 4,6 мм, 5 мкм)	смесь метанол:вода (содержащая 6,0 г ацетата аммония и 10 мл триэтиламина на литр, pH доведен до 5,2 ортофосфорной кислотой), 95:5 (об./об.)	УФ	62,5-250мкг/мл	Простудный кашель	36
Димедрол		27/73(об./об.) ацетонитрил/50 мМ фосфатного буфера, содержащего 7мМ триэтанолamina, pH 3,0	УФ	1,0-300 нг/мл	Плазма крови	37
Димедрол	Колонка Eclipse XDB-C18 (4.6*150 мм, 5мкм) с форколонкой XDB-C18 (4.6*12.5 мм, 5мкм)	фосфатный буфер с концентрацией 20 мМ, pH 3, подстроенный добавками фосфорной кислоты; ацетонитрил, 9:1 (об./об.)	УФ		Таблетки, Моча	41
Димедрол	SymmetryShield RP8	Ацетонитрил - (0,01 М H_2PO_4 -триэтиламин, pH 2,8) (22:78 об./об.)	УФ	0,063-0,188 мг/мл	Стандартные образцы	42

ГХ						
1	2	3	4	5	6	7
Димедрол	Кварцевая капиллярная колонка HP-5ms	гелий	МС		Моча	41
Димедрол	Chromosorb W AW	гелий	ND	10-100 нг	Плазма человека	35
Папаверин		Диэтилгексилфосфат(ион-парная экстракция)		0,01 мкг/мл	Биологическая жидкость	77



а)



б)

Рисунок 1 – Диаграмма распределения методов по способу определения димедрола (а) и папаверина (б).