

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-17

УДК: 543.48

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ІОНІВ КАЛІЮ МЕТОДОМ ПОЛУМ'ЯНОЇ ФОТОМЕТРІЇ В ЛІКАРСЬКОМУ ПРЕПАРАТІ "ПАНАНГІН"

Ющенко Т. І.¹, Морозова Л. П.²

¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),

²Вінницький національний аграрний університет (вул. Сонячна, 3, м. Вінниця, Україна, 21008)

Відповідальний за листування:
e-mail: farm600@gmail.com

Статтю отримано 20 лютого 2023 р.; прийнято до друку 24 березня 2023 р.

Анотація. Метою роботи є визначення кількісного вмісту іонів калію методом полум'яної фотометрії в лікарському препараті "Панангін"® виробника ВАТ "Гедеон Ріхтер" (Угорщина) та дослідження межі точності цього методу шляхом розрахунку похибки вимірювання. У роботі використовували лікарський засіб "Панангін"® у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою. У фільтраті визначали кількісний вміст іонів калію на полум'яному фотометрі BWB-XP з використанням пропан-бутанової суміші. Калібрування приладу проводили за допомогою розчинів калію хлориду наступних концентрацій: 1,00, 10,00, 25,00 і 50,00 мг/л, розчином порівняння була деіонізована вода. Під час проведення серій дослідів був визначений вміст калію в таблетках "Панангін"® методом полум'яної фотометрії. Запропонована методика кількісного визначення іонів K^+ в лікарському засобі "Панангін"® дає відтворювані результати.

Ключові слова: калій, кардіопротектор, вазопротектор, фотометрія полум'я, аналіз лікарського препарату, атомна емісія, світловипромінювання.

Вступ

Одним із препаратів, який поповнює нестачу калію і магнію в організмі людини, є "Панангін"®, вітчизняний аналог якого представлений на фармацевтичному ринку України лікарським засобом "Аспаркам". Панангін являє собою комбінований лікарський препарат для лікування та профілактики гіпокаліємії, до складу якого входить калій та магній аспарагинати. За рахунок того, що діючі речовини цього лікарського препарату є слабкими електролітами, вони володіють здатністю добре проникати крізь біологічні мембрани і в недисоційованому стані [12].

Вдала комбінація іонів калію і магнію в одному препараті пояснюється тим, що нестача калію в організмі людини часто супроводжується дефіцитом магнію. Це потребує коригування вмісту в організмі людини цих іонів одночасно, оскільки для них спостерігається адитивний ефект. Крім того, калій і магній знижують токсичну дію таких лікарських препаратів, як серцеві глікозиди: вони не впливають на їхній позитивний інотропний ефект, але водночас здійснюють протишемічний та вазодилаторний впливи [14].

Для кращого розуміння виникнення патологічних хвороб серцевої системи розглянемо певні фізіологічні процеси більш детально. Так, на мембрані атипового кардіоміоциту, що є структурною одиницею провідної системи серця, відбувається формування потенціалу спокою та потенціалу дії за рахунок балансу між електролітами - іонами Na^+ і K^+ . При цьому заряд мембрани клітин провідної системи безпосередньо пов'язаний з градієнтом концентрації іонів Na^+ і K^+ . Натрій-калієвий насос, що являє собою Na^+/K^+ -АТФ-азу, міститься в структурі клітинних мембран і сприяє надходженню натрію до клітини за концентраційним та електричним градіє-

нтом за участю іонів магнію. Після того, як клітини достатньо наповняться іонами натрію і відбудеться досягнення критичного рівню заряду (45 мВ), на поверхні клітинної мембрани виникає фаза спонтанної деполяризації, що обумовлює виникнення скорочення. Після цього настає фаза реполяризації: за концентраційним та електричним градієнтом іони K^+ виходять з клітини та знову змінюють її заряд на мембрані. Від зазначеного процесу залежить робота всієї провідної системи серця, він є автоматичним [7, 15]. Калій має також деяку самостійну протективну дію, пригнічуючи проліферацію клітин гладеньких м'язів у стінці судин, артеріальний тромбоз, синтез вільних радикалів при окиснювальному стресі, крім того, калій зменшує адгезію макрофагів до стінки судин [11].

В організмі дорослої людини в нормі концентрація внутрішньоклітинного K^+ становить 150-160 ммоль/л, а в плазмі крові це значення складає лише 3,5-5,5 ммоль/л [1]. Зниження концентрації іонів K^+ в плазмі крові на 1

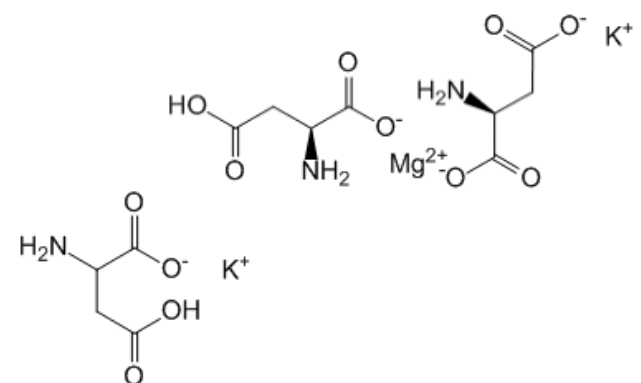


Рис. 1. Калію та магнію аспарагинат.

ммоль/л свідчить про зниження його вмісту всередині клітини на 100-200 ммоль/л [1].

Калій є мікроелементом, який знижує артеріальний тиск [3, 6, 18, 25] та має позитивний метаболічний вазопротективний та кардіопротективний вплив [25-27].

Для визначення вмісту іонів калію в біологічних об'єктах у клінічній діагностиці використовують ферментативні [11], хімічні, хроматографічні, електрохімічні та спектроскопічні методи [6, 10, 13].

Проточні системи з колориметричним детектуванням використовуються для визначення в нанолітрових об'єктах, але дозволяють визначати тільки один іон металу [10, 19]. Іонна хроматографія в поєднанні з кондуктометричним детектуванням використовувалася для визначення калію в зразках сироватки крові [10, 17]. Для одночасного визначення катіонів калію та натрію застосовано капілярний електрофорез з фотометричним або кондуктометричним детектуванням [10]. Перевагою методу вважають можливість аналізу малих об'ємів проби (декілька нанолітрів) з межами виявлення на рівні 0,2 ммоль для натрію та 30 ммоль для калію. Іон-селективні електроди використовують у медицині та клінічній діагностиці при визначенні натрію та калію в цілісній крові, сироватці, плазмі крові, сечі [16, 21]. Застосування ультрамікроелектродів для потенціометричного визначення калію дає можливість аналізу малих об'ємів проби [5, 10]. Для визначення калію відоме застосування проточних систем з іон-селективними електродами [8, 10, 24]. Перевагами атомно-спектроскопічних методів - атомно-емісійного та атомно-абсорбційного - є універсальність та експресність, що особливо важливо при аналізі великої кількості зразків. Метод полум'яної фотометрії досить широко використовується в практиці клінічних лабораторій під час визначення лужних металів у біологічних рідинах через простоту виконання та експресність [10, 22]. Проте висока вартість такого обладнання робить метод атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно пов'язаною плазмою досить обмеженим у проведенні багатоелементних досліджень [4].

Атомно-абсорбційна спектрометрія для визначення калію в біологічних об'єктах, зокрема в клінічних дослідженнях, використовується досить рідко. Як і в полум'яній фотометрії, в атомній абсорбції проявляється ефект взаємного впливу лужних металів [2, 23]. З іншого боку, сучасні атомно-абсорбційні спектрофотометри дозволяють реєструвати як поглинання, так і емісію атомів.

У роботі [20] досліджено взаємний вплив іонів калію та натрію за їхньої сумісної присутності в різних співвідношеннях методами атомно-абсорбційної та атомно-емісійної спектроскопії. Продемонстровано, що іонізаційні перешкоди, які заважають атомно-абсорбційному визначенню лужних металів, усуваються запровадженням спектроскопічного буфера - цезію хлориду. Незважаючи на більш високі межі виявлення, що досягаються атомно-абсорбційним методом, розроб-

Таблиця 1. Компоненти газової суміші та температури полум'я [10].

Паливо	Окислювач	Температура, °C
Природний газ	Повітря	1700-1900
Природний газ	Кисень	2700-2800
Азот	Повітря	2000-2100
Азот	Кисень	2550-2700
Ацетилен	Повітря	2100-2400
Ацетилен	Кисень	3050-3150
Ацетилен	Нітроген оксид	2600-2800

лена методика може бути успішно використана для визначення калію та натрію, які є макрокомпонентами біологічних об'єктів.

Для кількісного визначення калію використовують метод полум'яної атомно-емісійної фотометрії безпосередньо водного об'єкта. Цей метод є одним з різновидів спектрального аналізу, який засновано на поглинанні (абсорбція) або випромінюванні (емісія) світлової енергії атомами хімічних елементів при внесенні їх у полум'я. Поглинання і випромінювання світлової енергії пов'язане з процесами переходу атомів елементів з одного енергетичного стану в інший. Під час переходу атомів хімічних елементів з низького на більш високий енергетичний рівень світлопоглинання завжди відбувається вимушено під впливом прикладеного зовнішнього випромінювання з певною заданою частотою [28].

Аналіз методом фотометрії полум'я проводять за допомогою приладів, які називаються полум'яними фотометрами. У цьому приладі аналізований розчин за допомогою розпилювача перетворюється в аерозоль, яка впорскується в полум'я газового пальника (світільний газ, ацетилен, водень, пропан тощо), цей процес називається небулізацією.

У полум'ї відбувається випаровування розчину, іонізація розчинених речовин. За достатньої температури полум'я атоми елементів легко збуджуються і переходять у збуджений стан, що характеризується переміщенням зовнішніх (валентних) електронів на більш високі енергетичні рівні. У збудженому стані атом може перебувати лише частки секунди (10^{-7} - 10^{-8} с), після чого електрони повертаються на вихідні або близькі до них енергетичні рівні. Останній процес супроводжується виділенням порцій енергії (квантів світла), сукупність яких утворює світловий потік (випромінювання) з певною довжиною хвилі для кожного елемента. Випромінювання забарвлює полум'я, а інтенсивність його забарвлення пропорційне вмісту хімічного елемента в розчині, що використовується для цілей кількісного аналізу [9, 19].

Полум'я утворюється двома компонентами: паливом і окислювачем. Змінюється температура полум'я залежно від видів палива та окислювача та їх співвідношення. У полум'яному фотометрі природний газ використовується як паливо, а повітря є окислювачем. У таблиці 1 наведено різні види палива, окислювач і температура

полум'я.

Метою пропонованої роботи було визначення кількісного вмісту іонів калію методом полум'яної фотометрії в лікарському препараті "Панангін"® та дослідження межі точності цього методу шляхом розрахунку похибки вимірювання.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження була обрана лікарська форма - таблетки "Панангін"® №50, вкриті плівковою оболонкою виробника ВАТ "Гедеон Ріхтер" (Угорщина). Склад лікарського препарату "Панангін"® у розрахунку на 1 таблетку наступний:

140 мг магнію аспарагінату (еквівалентно 11,8 мг Mg^{2+});
158 мг калію аспарагінату (еквівалентно 36,2 мг K^+).

Методика проведення експерименту. Точну наважку препарату (одну таблетку) розтирають у фарфоровій ступці в порошок, розчиняють у воді в мірній колбі на 100,00 мл. Розчин фільтрують крізь паперовий фільтр для видалення допоміжних речовин та речовин оболонки таблетки. В одержаному фільтраті визначають кількісний вміст іонів калію на полум'яному фотометрі BWB-XP виробництва BWB Technologies (Великобританія) з використанням пропан-бутанової суміші. Даний фотометр BWB-XP використовує сучасні технології для кількісного визначення з високою точністю 5 елементів (Na, K, Li, Ca і Ba), не містить джерела іонізуючого випромінювання.

Розчин, що містить катіони калію, розбризкується в полум'я, розчинник випаровується, а іони перетворюються в атомарний стан. У полум'ї (температура близько 1800°C) збуджується невелика частка атомів. Релаксація збуджених атомів на нижчий енергетичний рівень супроводжується випромінюванням світла (фотонів) з характерною довжиною хвилі (для калію 766 нм). Інтенсивність випромінюваного світла залежить від концентрації окремих атомів у полум'ї. Очікується, що відносна точність буде в межах $\pm 1-5\%$ через характеристичні лінії випромінювання атомів газової фази в полум'ї, що усуває перешкоди від більшості інших елементів. Оскільки існують експериментальні змінні, що впливають на інтенсивність світла, випромінюваного полум'ям, результат необхідно відкалібрувати.

Таблиця 2. Приготування стандартних розчинів для аналізу.

Номер колби	Об'єм стандартного розчину 100 ppm K^+ (мл)	Об'єм дистильованої води (мл)	Концентрація стандартного розчину K^+ (ppm)
1	0,00	50,00	0,00
2	5,00	45,00	10,00
3	10,00	40,00	20,00
4	15,00	35,00	30,00
5	20,00	30,00	40,00
6	25,00	25,00	50,00

Базовий розчин KCl (1000 ppm K^+). Точну наважку 1,9080 г KCl розчиняють в приблизно 200 мл дистильованої води в мірній колбі на 1,00 л, і доводять розчинником до мітки.

Базовий розчин KCl (100 ppm K^+). 10,00 мл основного розчину KCl (1000 ppm) поміщають у мірну колбу на 100,00 мл і доводять об'єм розчину до мітки дистильованою водою.

Стандартний розчин іонів K^+ 100 ppm об'ємом 0,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0 і 25,0 мл відповідно поміщають у серію мірних колб на 50,00 мл, позначених номерами від 1 до 6. Об'єм розчину доводять до мітки дистильованою водою для отримання стандартних розчинів з концентраціями 0, 10, 20, 30, 40 і 50 ppm K^+ (табл. 2). Прилад калібрують шляхом аспірації цих розчинів у полум'я. Стандартні розчини, а також розчини із зразками, аспірують один за одним в прилад тричі в порядку зниження концентрації та записують показники приладу.

Дослідження виконано авторами як власна ініціативна робота.

Результати. Обговорення

Для проведення визначення кількісного вмісту калію проведено дослідження 5 серій дослідів, в межах однієї серії підготовлено 5 зразків досліджуваної лікарської форми.

Рандомно результати визначення вмісту калію в таблетках однієї із серій дослідів наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Кількісний вміст калію, мг у таблетках "Панангін".

№ зразка п/п	Об'єм досліджуваного розчину, мл	Концентрація K^+ , мг/л	Кількісний вміст K^+ в перерахунку на одну таблетку, мг	
			Експериментальне значення	Істинне значення
1	100,00	3,48	35,40 $\pm$ 0,15	36,20
2	100,00	3,36		
3	100,00	3,66		
4	100,00	3,58		
5	100,00	3,60		

Статистична обробка результатів аналізу проведена в межах застосування розподілу Ст'юдента. Задана надійна ймовірність $p=0,95$. Результати, одержані під час статистичної обробки вибірки, є достовірними, тобто в отриманих результатах аналізу відсутні грубі помилки. Середнє значення результату аналізу $\bar{X}=3,54 \text{ мг/л}$. Надійний інтервал середнього значення $D\bar{X}=0,15 \text{ мг/л}$. Надійний інтервал обмежує область, у середині якої при відсутності систематичних помилок знаходиться істинне значення результату аналізу із заданою ймовірністю p :

$$(\bar{X} - D\bar{X}) \leq m \leq (\bar{X} + D\bar{X}) \quad (1)$$

Істинне значення фізичної величини ідеально відображає певну властивість об'єкта та ідеально характери-

зує відповідну фізичну величину в якісному та кількісному відношенні. Оскільки істинне значення концентрації K^+ , що вимірюється, нам не відоме, то значення цієї величини ми прирівняли до значення, вказаного в інструкції до цього препарату, тобто $m = 3,62 \text{ мг/л}$. Отже, результат аналізу:

$$3,54 - 0,15 \leq m \leq 3,54 + 0,15 \quad (2)$$

Оскільки істинне значення $m = 3,62 \text{ мг/л}$ лежить всередині надійного інтервалу середнього значення, то систематична помилка методу відсутня. Відносна помилка середнього результату:

$$\bar{e} = \frac{D\bar{X}}{\bar{X}} = \frac{0,15}{3,54} \times 100\% = 4,24\% \quad (3)$$

Список посилань - References

- [1] Antonov, A. G., Arestova, N. N., & Baibarina, E. N. (2009). *Неонатология [Neonatology]*. М.: ГОЭТАР-Медиа - М.: GOETAR-Media.
- [2] Bochkov, V. N., Dobrovolskyi, A. B., Kushlynskyi, N. E., & Lohynov, V. A. (2004). *Клиническая биохимия [Clinical Biochemistry]*. М.: ГЭОТАР-МЕД - М.: GEOTAR-MED.
- [3] Escueta, A. V., & Appel, S. H. (1969). Biochemical Studies of Synapses in Vitro. II. *Potassium Transport. Biochemistry*, 8(2), 725-733.
- [4] Fedorova, O. A. (2014). Препараты калия и магния в современной клинической практике [Potassium and magnesium preparations in modern clinical practice]. *Український часопис - Ukrainian magazine*, 1(99), 71-79.
- [5] Garvin, G. L. (1993). A simple method to determine millimolar concentrations of sodium in nanoliter samples. *Kidney Int.*, 44, 875-880.
- [6] Garvin, G. L. (1989). Picomolar quantitation of potassium using a continuous-flow apparatus. *Kidney Int.*, 36, 726-729.
- [7] Huagh, Chou-Long, & Kuo, Elisabet. (2007). Mechanism of Hypokalemia in Magnesium Deficiency. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18, 2649-2652.
- [8] Kaufman, J. S., Costello, T. P., & Hamburger, R. J. (1990). Measurement of Na and K in nanoliter droplets by ion-specific microelectrodes. *Kidney Int.*, 38, 525-528.
- [9] Kelner, R., Merme, Zh.-M., Otto, M., & Vydmer, H. M. (2004). *Аналитическая химия. Проблемы и подходы. (Т. 2). [Analytical chemistry. Problems and approaches. (V. 2).]* М.: Мир - М.: Peace.
- [10] Khavezov, Y., & Tsalev, D. (1983). *Атомно-абсорбционный анализ [Atomic absorption analysis]*. Л.: Химия - L.: Chemistry.
- [11] Kheil, V., Kobershtein, R., & Tsavta, B. (2001). *Референтные пределы у взрослых и детей. Преаналитические предосторожности [Reference limits in adults and children. Preanalytical Precautions]*. М.: Лабпресс - М.: Labpress.
- [12] Korneev, M. M., Bogmat, L. F., & Nikonova, V. V. (2009). *Влияние добового артеріального тиску на формування уражень органів мішеней у підлітків із первинною артеріальною гіпертензією [The influence of daily blood pressure on the formation of lesions of target organs in adolescents with primary arterial hypertension]*. *Артеріальна гіпертензія - Arterial hypertension*, 1(3), с. 86-95.
- [13] LaRosa Christopher, J. (2013). *Bartter Syndrome and Gitelman Syndrome*. URL: <http://www.merckmanuals.com>
- [14] Levitin, Ye. Ya., Vedernikova, I. O., Koval, A. O., & Kryskiv, O. S. (2017). *Біоактивність неорганічних сполук. Навчальний посібник [Bioactivity of inorganic compounds. Tutorial]*. Харків: НФаУ - Kharkiv: NFaU.
- [15] Mazniak, N. V., Verkhoturova, A. P., Losev, V. N., & Zama, T. N. (2012). Определение натрия и калия в биологических объектах методами атомно-абсорбционной и атомно-эмиссионной спектроскопии [Determination of sodium and potassium in biological objects by atomic absorption and atomic emission spectroscopy]. *Journal of Siberian Federal University. Chemistry*, 3(5), 320-330.
- [16] Moroz, H. Z., & Sedchenko, I. V. (2015). Калій в сучасній медицині: від теорії до клінічної практики [Potassium in modern medicine: from theory to clinical practice]. *Терапія - Therapy*, 1(94), 17.
- [17] Morozova, L. (2021). Control of potassium concentration in fertilizing tomatoes in protected soil. *Sciences of Europe*, 64, 21-26. <http://doi.org/10.24412/3162-2364-2021-64-3-21-26>.
- [18] Murashko, V. V., & Strutynskyi, A. V. (2007). *Електрокардіографія [Electrocardiography]*. М.: МЕДпресс-информ - М.: MEDpress-inform.
- [19] Reznikov, A. A., Mulykovskaia, E. P., & Sokolov, Y. Iu. (1970). *Методы анализа природных вод [Natural water analysis methods]*. М.: Недра - М.: Bosom.
- [20] Sica, D. A., & Stuthers, A. D. (2002). Importance of Potassium in Cardiovascular Disease. *The Journal of Clinical Hypertension*, 4, 203.
- [21] Stocking, C. J., Slater, J. M., Unwin, R., Walter, S., & Folkard, E. (1999). An automated technique for the simultaneous determination of cations in nanoliter volumes. *Kidney International*, 56, 338-343.
- [22] Subramanya, A. R., & Ellison, D. H. (2014). Distal convoluted tubule. *Clin J Am Soc Nephrol*, 9(12), 2147-63. doi: 10.2215/CJN.05920613
- [23] Terada, Y., & Knepper, M. A. (1989). Continuous-flow quantitation of Na+ and K+ in nanoliter samples using chromogenic macrocyclic ionophores. *Am. J. Physiol.*, 257, 893-898.
- [24] Thienpont, L. M., Van Nuwenborg, J. E., & Stockl, D. (1995). Ion chromatography as potential reference methodology for the determination of total sodium and potassium in human serum. *J. Chromatogr. A.*, 706, 443-450.
- [25] Tkachenko, B. Y. (2005). *Нормальная физиология [Normal physiology]*. М.: Медицина - М.: Medicine. 568-569.
- [26] Tkachenko, N. A. (2010). Роль магнія в ліченні і профілактиці серцево-судинних захворювань [The role of magnesium in the treatment and prevention of cardiovascular diseases]. *Рациональная фармакотерапия - Rational pharmacotherapy*, 2(15), 61-63.
- [27] Tkachenko, V. I., & Bahro, T. O. (2016). Роль калію та магнію при лікуванні серцево-судинних захворювань [The role of potassium and magnesium in the treatment of cardiovascular diseases]. *Ліку України - Medicines of Ukraine*, 3(199), 33-36.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Запропонована методика кількісного визначення іонів K^+ в лікарському засобі "Панангін" належить до галузі знань з аналітичної та фармацевтичної хімії та призначена для контролю якості лікарських препаратів, які містять калій.

За результатами дослідження можна стверджувати, що запропонований метод полум'яної фотометрії дає відтворювані та правильні результати та може бути рекомендований до використання у фармацевтичному аналізі для визначення іонів K^+ .

[28] Zhukov, A. F., Kolosova, Y. F., & Kuznetsov, V. V. (2001).
Аналитическая химия. Физические и физико-химические методы анализа [Analytical chemistry. Physical and

physico-chemical methods of analysis]. М.: Химия - М.: Chemistry.

QUANTITATIVE DETERMINATION OF POTASSIUM IONS BY FLAME PHOTOMETRY IN THE DRUG "PANANGIN"

Yushchenko T. I., Morozova L. P.

Annotation. Determination of the quantitative content of potassium ions by flame photometry in the drug "Panangin"® produced by "Gedeon Richter" Plc (Hungary) and study the accuracy of this method by calculating the measurement error. The drug "Panangin"® was used in the form of film-coated tablets. The filtrate was quantified with potassium ions on a BWB-XP flame photometer using a propane-butane mixture. Calibration of the device was performed using solutions of potassium chloride of the following concentrations: 1,00, 10,00, 25,00 and 50,00 mg / l, the reference solution was deionized water. The quantitative content of potassium ions was measured using flame photometry. The proposed method of quantitative determination of K⁺ ions in the drug "Panangin"® belongs to the analytical and pharmaceutical chemistry and is intended for quality control of drugs containing potassium. According to the results of the study, we can see that the method of flame photometry gives reproducible results.

Keywords: potassium, cardioprotector, vasoprotector, flame photometry, drug analysis, atomic emission, light radiation.
