

## Влияние параметров метода инверсионной вольтамперометрии на количественное определение иона висмута в фармацевтической субстанции висмута субсалицилата

Визер А.А., Ивановская Е.А.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

## The influence of the stripping voltammetry parameters on the quantitative determination of the bismuth ion in the pharmaceutical substance of bismuth subsalicylate

Vizer A.A., Ivanovskaya E.A.

Novosibirsk State Medical University

### АННОТАЦИЯ

Представлены результаты исследования условий проведения анализа активной фармацевтической субстанции (АФС) висмута субсалицилата методом инверсионной вольтамперометрии. Данный метод не является фармакопейным, но широко используется для анализа соединений висмута в других объектах. Изучено влияние основных параметров метода, в частности, начала и скорости развертки, времени и потенциала накопления, на количественное определение иона висмута в исследуемой АФС. Зависимость количественных показателей вольтамперометрического пика от начала развертки не выявлена. При изменении скорости развертки в диапазоне от 60 до 120 с высота пика изменяется пропорционально значению скорости. Определен оптимальный диапазон скорости накопления анализируемого вещества на электроде, что позволяет изменять данный параметр в ходе проведения испытания. Наибольший интерес для исследования представляет потенциал накопления, так как этот параметр оказывает наибольшее влияние на количественные характеристики пика.

Таким образом, метод инверсионной вольтамперометрии может применяться для анализа активной фармацевтической субстанции висмута субсалицилата.

**Ключевые слова:** висмута субсалицилат, инверсионная вольтамперометрия, активная фармацевтическая субстанция.

### ABSTRACT

The results of the study of the conditions for the analysis of active pharmaceutical substance (APS) of bismuth subsalicylate by the method of stripping voltammetry are presented. This method is not pharmacopoeial, but it is widely used for the analysis of bismuth compounds in other objects. The influence of the main parameters of the method, in particular, the beginning and rate of a sweep, the time and potential of accumulation, on the quantitative determination of the bismuth ion in the studied APS was investigated. The dependence of the quantitative indicators of the voltammetric peak on the beginning of the sweep was not revealed. When the sweep rate changes from 60 to 120 s, the peak height changes in proportion to the rate value. The optimal range of the analyte accumulation rate on the electrode was determined, which allows changing this parameter during the test. The accumulation potential is of the greatest interest for research since this parameter has the greatest influence on the quantitative characteristics of the peak.

Thus, the method of stripping voltammetry can be used to analyze the active pharmaceutical substance of bismuth subsalicylate.

**Keywords:** bismuth subsalicylate, stripping voltammetry, active pharmaceutical substance.

Поступила 18.06.2020  
Принята 25.07.2020

Автор, ответственный за переписку  
Визер Анна Александровна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.  
E-mail: anna.wieser@mail.ru

Received 18.06.2020  
Accepted 25.07.2020

Corresponding author  
Vizer Anna Aleksandrovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.  
E-mail: anna.wieser@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Активная фармацевтическая субстанция висмута субсалицилата применяется в медицине с 1900 г. и зарекомендовала себя как эффективное средство при лечении различных заболеваний желудочно-кишечного тракта [1]. Механизм действия основан на сочетании нескольких эффектов. Антацидный эффект висмута субсалицилата основан на прижигающем действии ионов висмута для формирования защитного слоя на поверхности язв, а также связывания энтеротоксинов, в то время как салицилат стимулирует образование простагландинов и слизи и секретирование бикарбонат-ионов в желудке. Также противовоспалительный эффект ассоциирован с антимикробным действием в отношении *Helicobacter pylori*, точный механизм которого на сегодняшний день не изучен. Кроме того, висмут связывает энтеротоксины и обеспечивает их выведение, поскольку не всасывается из кишечника, а салицилат-ион ингибирует образование простагландина в кишечнике и выделение хлорид-ионов. Эти эффекты обеспечивают противодиарейное действие лекарственного средства [2].

Несмотря на то, что висмута субсалицилат широко применяется в мире, в настоящее время лекарственные препараты, содержащие данное действующее вещество, не зарегистрированы на территории Российской Федерации. Для прохождения процедуры государственной регистрации необходимо составление проекта нормативной документации, включающего требования и методики контроля качества лекарственного средства. Частные фармакопейные статьи фармацевтической субстанции висмута субсалицилата и различных его лекарственных форм присутствуют в мировых фармакопеях, например, в Европейской фармакопее и Фармакопее США [3, 4]. В соответствии с фармакопейными статьями, количественное определение анализируют методом комплексонометрического титрования. Данные методики имеют как преимущества, так и недостатки. Висмута субсалицилат практически не растворим в воде, что затрудняет пробоподготовку. Для перевода висмута в растворенное вещество из навесок, применяемых в анализе, требуются агрессивные условия (термическое разложение, нагревание в растворах минеральных кислот) и длительное время.

Для простого и воспроизводимого анализа металлов в образцах различной природы широко применяется инверсионная вольтамперометрия. Суть этого метода, не являющегося фармакопей-

## INTRODUCTION

The active pharmaceutical substance of bismuth subsalicylate has been used in medicine since 1900 and has established itself as an effective agent in the treatment of various diseases of the gastrointestinal tract [1]. The mechanism of action is based on a combination of several effects. The antacid effect of bismuth subsalicylate is based on the cauterizing action of bismuth ions to form a protective layer on the surface of ulcers, as well as to bind enterotoxins, while salicylate stimulates the production of prostaglandins and mucus, and secretion of bicarbonate ions in the stomach. Also, the antiulcer effect is associated with antimicrobial action against *Helicobacter pylori*, the exact mechanism of which has not yet been studied. In addition, bismuth binds enterotoxins and ensures their excretion since it is not absorbed from the intestine, and the salicylate ion inhibits the formation of prostaglandin in the intestine and the release of chloride ions. These effects provide the antidiarrheal action of the drug [2].

Despite the fact that bismuth subsalicylate is widely used in the world, currently medicinal preparations containing this active substance are not registered on the Russian Federation territory. To go through the state registration procedure, it is necessary to draw up a regulatory documentation draft including the requirements and methods of quality control of the medicinal product. Individual monographs of the pharmaceutical substance of bismuth subsalicylate and its various dosage forms are present in the world pharmacopoeias, for example, in the European Pharmacopoeia and the United States Pharmacopoeia [3, 4]. In accordance with the pharmacopoeial articles, the quantitative determination is analyzed by complexometric titration. These techniques have both advantages and disadvantages. Bismuth subsalicylate is practically insoluble in water, which complicates sample preparation. To convert bismuth into a solute from weighed sample used in the analysis, aggressive conditions (thermal decomposition, heating in mineral acid solutions) and a long time are required.

Stripping voltammetry is widely used for simple and reproducible analysis of metals in samples of various natures. The essence of this method which is not a pharmacopoeial one consists of the preliminary accumulation of an analyte by electrolysis on an electrode, followed by its electrochemical dissolution at a linearly decreasing potential. The preliminary accumulation is carried out by cathodic polarization at a stationary electrode (for the determination of cations) with subsequent anodic dissolution [5]. This

ным, заключается в предварительном накоплении анализируемого вещества путем электролиза на электроде с последующим электрохимическим его растворением при линейно снижающемся потенциале. Предварительное накопление осуществляется катодной поляризацией на стационарном электроде (для определения катионов) с последующим анодным растворением [5]. Данный метод применяется в том числе для анализа крайне малых количеств катионов металлов, что особенно ценно при анализе труднорастворимых соединений.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния параметров метода инверсионной вольтамперометрии на количественное определение иона висмута в фармацевтической субстанции висмута субсалицилата.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследований применялась субстанция висмута субсалицилата производства ФГБУ Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения РАН (Новосибирск, номер серии 000001). Измерения проводились на электрохимическом анализаторе ТА-4 (ООО «НПП «Томьаналит», г. Томск) с использованием программного обеспечения VALabTx, поставляемого в комплекте. Анализ осуществлялся в двухэлектродной ячейке, в качестве рабочего электрода использовался ртутный пленочный электрод (амальгамный), в качестве электрода сравнения — хлорсеребряный. Все применяемые реактивы имели квалификацию «химически чистые» или «чистые для анализа». В качестве растворителя для приготовления раствора висмута субсалицилата и основного фонового электролита применялся водный раствор, содержащий 0.2 М азотной кислоты и 0.2 М натрия нитрата.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве основных параметров электрохимического анализатора, влияющих на сигнал, были выбраны начало и скорость развертки, время и потенциал накопления. Анализ осуществлялся путем внесения аликвоты 50 мкл раствора с концентрацией висмута субсалицилата 20 мг/л в раствор фонового электролита после регистрации вольтамперограммы фона. Типичная вольтамперограмма фонового электролита и пробы представлена на рис. 1.

*Начало развертки.* Для работы была выбрана постоянноточковая форма развертки потенциала, которая является наиболее распространенной

method is also used for the analysis of extremely small amounts of metal cations, which is especially valuable in the analysis of sparingly soluble compounds.

## AIM OF THE RESEARCH

Study of the influence of the stripping voltammetry parameters on the quantitative determination of the bismuth ion in the pharmaceutical substance of bismuth subsalicylate.

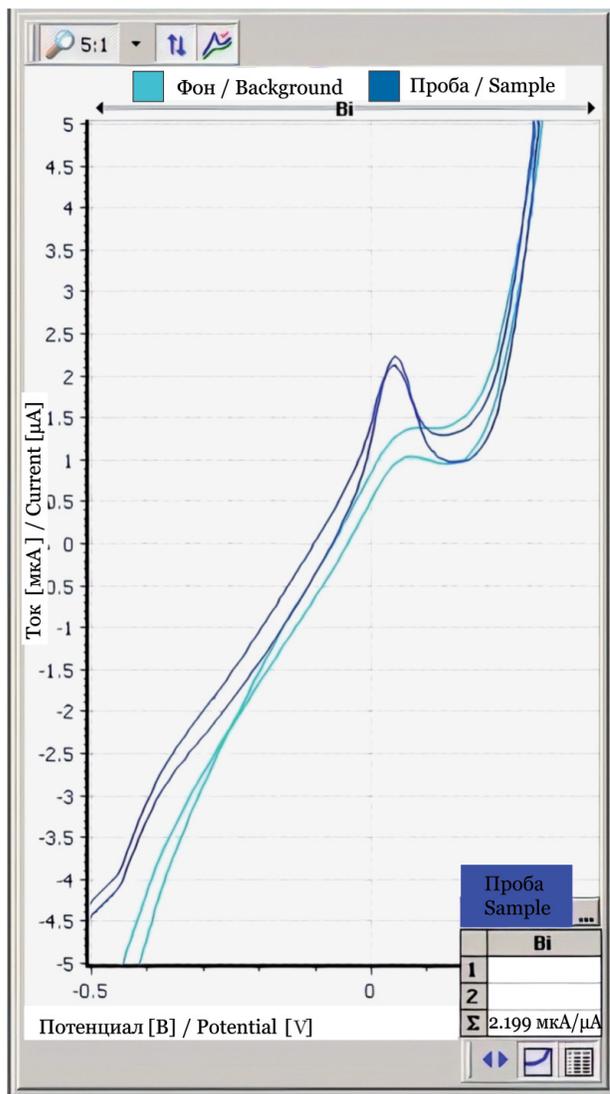
## MATERIALS AND METHODS

As an object of research, we used a bismuth subsalicylate substance produced by the Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry (Novosibirsk, series number 000001). The measurements were carried out on a TA-4 electrochemical analyzer (Tomanalit, Tomsk) using the VALabTx software supplied in the kit. The analysis was carried out in a two-electrode cell, a mercury film electrode (amalgam) was used as a working electrode, and a silver chloride electrode was used as a reference electrode. All reagents used had the qualification “chemically pure” or “pure for analysis”. An aqueous solution containing 0.2 M nitric acid and 0.2 M sodium nitrate was used as a solvent for preparing a solution of bismuth subsalicylate and the main supporting electrolyte.

## RESULTS AND DISCUSSION

As the main parameters of the electrochemical analyzer that affect the signal, we chose the beginning and rate of the sweep, time and accumulation potential. The analysis was carried out by introducing an aliquot of 50  $\mu\text{l}$  of a solution with a bismuth subsalicylate concentration of 20 mg/l into the supporting electrolyte solution after recording the background voltammogram. A typical voltammogram of the background electrolyte and sample is shown in Fig. 1.

*The beginning of the sweep.* For work, a constant-current form of a potential sweep was chosen, which is the most common in voltammetric analysis. The beginning and the end of the sweep are usually chosen so that the registration area necessarily includes the signal of the analyte, and also the amalgam of the electrodes is preserved without the metal going into solution. In a preliminary analysis, it was found that the signal of the bismuth ion is observed in the region of the potential value of about 0.1. When the value of the beginning of the sweep was changed, no clear dependence of the signal value (peak height) on the potential at the beginning of the sweep was observed (Table 1).



**Рис. 1.** Типичная вольтамперограмма висмута субсалицилата  
**Fig. 1.** Typical voltammogram of bismuth subsalicylate

в вольтамперометрическом анализе. Начало и конец развертки обычно выбирают таким образом, чтобы область регистрации обязательно включала сигнал анализируемого вещества, а также сохранялась амальгама электродов без перехода металла в раствор. При предварительном анализе было установлено, что сигнал иона висмута наблюдается в области значения потенциала около 0.1. При изменении значения начала развертки не наблюдалось четкой зависимости величины сигнала (высота пика) от потенциала в начале развертки (табл. 1).

**Скорость развертки.** Исследование влияния скорости развертки показало, что скорость развертки менее 60 с приводит к искажению формы пика. В диапазоне скорости развертки от 60 до 120 с высота пика меняется пропорционально,

**Rate of the sweep.** A study of the influence of the sweep rate showed that a sweep rate of less than 60 s leads to a distortion of the peak shape. In the range of the sweep rate from 60 to 120 s, the peak height changes proportionally, the dependence of the peak height on the sweep time is almost linear (Table 2, Fig. 2, 3).

**Accumulation time.** The accumulation time of the analyte in the sample is selected depending on the concentration of the analyte in the sample. The dependence of the signal value on the time of accumulation on the electrode cannot be linear in the entire range since the electrode surface is limitedly saturated. In addition, excessive accumulation time slows down the study, which can be critical in rapid analysis. According to the data presented in Table 3, the dependence of the peak

**Таблица 1.** Значения высоты пика, полученные при изменении начала развертки**Table 1.** Peak height values obtained by changing the beginning of the sweep

Начало развертки, В / Beginning point of the sweep, V	Высота пика, мкА / Peak height, $\mu\text{A}$
-0.4	1.043
-0.5	1.147
-0.6	1.024
-0.7	0.914
-0.8	0.871
-0.9	0.975
-1.0	1.012
-1.1	0.959
-1.2	1.096

зависимость высоты пика от времени развертки практически линейна (табл. 2, рис. 2, 3).

**Время накопления.** Время накопления определяемого вещества в пробе выбирают в зависимости от концентрации анализируемого вещества в пробе. Зависимость величины сигнала от времени накопления на электроде не может быть линейной во всем диапазоне, поскольку поверхность электрода ограничено насыщается. Кроме того, избыточное время накопления замедляет проведение исследования, что может быть критично при экспресс-анализе. Согласно данным, представленным в табл. 3, зависимость высоты пика от времени накопления является практически линейной. Время накопления свыше 180 с было признано нецелесообразным в рамках данной задачи, так как методика предназначена для количественного определения, что предполагает относительно высокую концентрацию действующего вещества. Поскольку в вольтамперометрическом анализе допускается изменение времени накопления на электроде в рамках методики, возможность изменять время в диапазоне от 60 до 180 с является важным фактором оптимизации анализа.

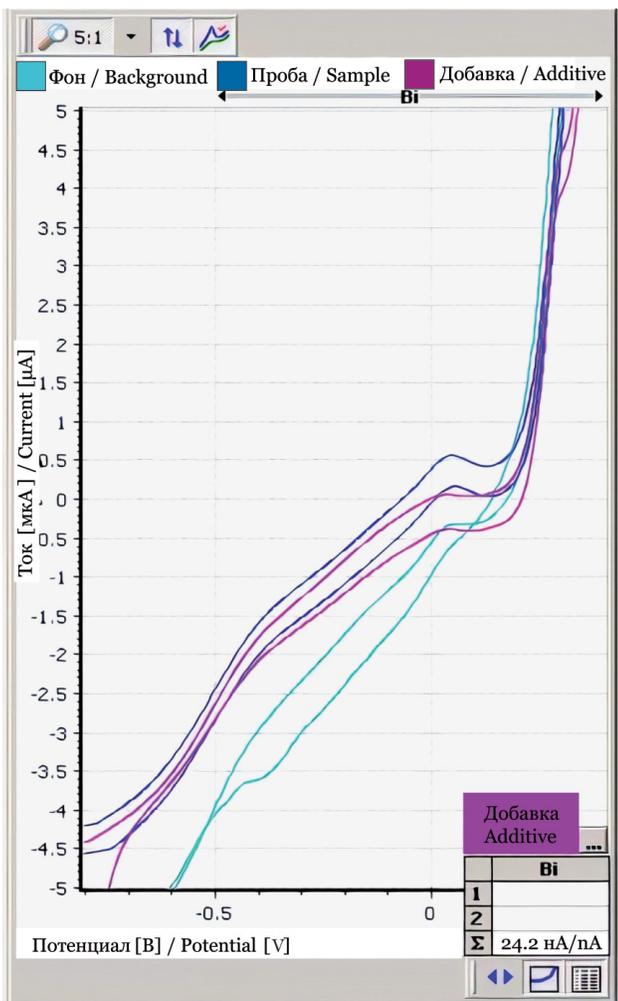
**Потенциал накопления.** Потенциал рабочего электрода должен обеспечивать наиболее полное накопление иона висмута на поверхности электрода и получение аналитического сигнала тока растворения. Значения высоты пика при по-

height on the accumulation time is practically linear. An accumulation time of more than 180 s was found to be inappropriate for this task since the technique is intended for quantitative determination, which assumes a relatively high concentration of the active substance. Since voltammetric analysis allows the change in the accumulation time on the electrode within the framework of the procedure, the ability to change the time in the range from 60 to 180 s is an important factor in optimizing the analysis.

**Accumulation potential.** The potential of the working electrode should ensure the most complete accumulation of bismuth ion on the electrode surface and obtain an analytical signal of the dissolution current. The peak height values at an accumulation potential from -0.8 to -2.5 V are presented in Table 4. The data array contains groups of values corresponding to the usual dependence of the signal magnitude on the storage potential. It should be noted that obtaining a data array in a large range of values of the accumulation potential is immediately difficult since the electrode is saturated, which requires washing the film. In voltammetric analysis on a TA-4 device, it is recommended to select the analysis conditions so that the peak height does not exceed 3.0–3.5  $\mu\text{A}$  [6]. Since the influence of the accumulation potential on the peak height is quite pronounced, it is necessary to pay attention to this fact when implementing the method.

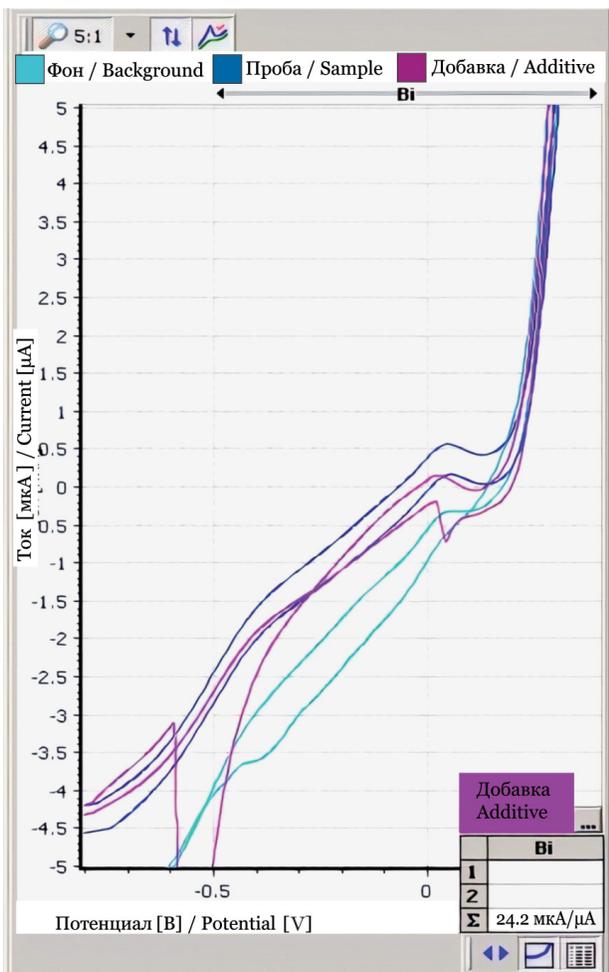
**Таблица 2.** Значения высоты пика, полученные при изменении скорости развертки**Table 2.** Peak height values obtained by changing the sweep rate

Скорость развертки, с / Sweep rate, s	Высота пика, мкА / Peak height, $\mu\text{A}$
60	0.512
80	0.729
100	1.066
120	1.294



**Рис. 2.** Вольтамперограмма висмута субсалицилата при времени развертки 20 с

**Fig. 2.** Voltammogram of bismuth subsalicylate at a sweep time of 20 s



**Рис. 3.** Вольтамперограмма висмута субсалицилата при времени развертки 40 с

**Fig. 3.** Voltammogram of bismuth subsalicylate at a sweep time of 20 s

тенциале накопления от  $-0.8$  до  $-2.5$  В представлены в табл. 4. В массиве данных присутствуют группы значений, отвечающих обычной зависимости величины сигнала от потенциала накопления. Необходимо отметить, что получение массива данных в большом диапазоне значений потенциала накопления одновременно затруднено, так как происходит насыщение электрода, требующее отмывки пленки. При вольтамперометри-

According to the results of the study, when analyzing bismuth in the pharmaceutical substance of bismuth subsalicylate by the method of stripping voltammetry under the described conditions, all the regularities usual for the method are preserved. The identified limitations are associated more with the expediency and convenience of the analysis than with any difficulties in reproducing the method itself. The most critical parameter of the method in the

**Таблица 3.** Значения высоты пика, полученные при изменении времени накопления

**Table 3.** Peak height values obtained by changing the accumulation time

Время накопления, с / Accumulation time, s	Высота пика, мкА / Peak height, $\mu\text{A}$
60	0.608
90	0.655
120	0.724
180	0.800

**Таблица 4.** Значения высоты пика, полученные при изменении потенциала накопления  
**Table 4.** Peak height values obtained by changing the accumulation potential

Потенциал накопления, В / Accumulation potential, V	Высота пика, мкА / Peak height, $\mu$ A
-0.8	1.712
-0.9	1.837
-1.0	1.943
-1.1	2.093
-1.2	2.592
-1.3	3.029
-1.4	1.363
-1.5	1.634
-1.6	1.938
-1.7	2.062
-1.8	2.158
-1.9	2.290
-2.0	2.553
-2.1	2.975
-2.2	3.095
-2.3	3.468
-2.4	3.569
-2.5	3.540

ческом анализе на приборе ТА-4 рекомендуется подбирать условия анализа таким образом, чтобы высота пика не превышала 3.0–3.5 мкА [6]. Так как влияние потенциала накопления на высоту пика достаточно выражено, при реализации методики необходимо обращать внимание на данный факт.

Согласно результатам исследования, при анализе висмута в фармацевтической субстанции висмута субсалицилата методом инверсионной вольтамперометрии в описанных условиях сохраняются все обычные для метода закономерности. Выявленные ограничения связаны скорее с целесообразностью и удобством анализа, чем с какими-либо трудностями воспроизведения самого метода. Наиболее критичным параметром метода при анализе иона висмута является потенциал накопления, приводящий к крайне выраженному количественному изменению аналитического сигнала, что и отражает специфичность и избирательность данного метода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подобранные условия (начало и скорость развертки, время и потенциал накопления) дают возможность количественного и качественного определения висмута субсалицилата с помощью

analysis of the bismuth ion is the accumulation potential which leads to an extremely pronounced quantitative change in the analytical signal, which reflects the specificity and selectivity of this method.

## CONCLUSION

The selected conditions (the beginning point and rate of the sweep, the time and accumulation potential) make it possible to quantitatively and qualitatively determine bismuth subsalicylate using an electrochemical method. In general, stripping voltammetry has great potential for use as a method for the quantitative determination of bismuth in the active pharmaceutical ingredient of bismuth subsalicylate.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

электрохимического метода. В целом инверсионная вольтамперометрия имеет большой потенциал для применения в качестве метода количественного определения висмута в активной фармацевтической субстанции висмута субсалицилата.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bierer D.W. Bismuth subsalicylate: history, chemistry, and safety // *Rev. Infect. Dis.* 1990 Vol. 12 (1). P. S3–S8. doi: 10.1093/clinids/12.supplement\_1.s3.
2. McQuaid K.R. Drugs used in the treatment of gastrointestinal diseases (Ch. 62) // B.G. Katzung, A.J. Trevor. *Basic and Clinical Pharmacology* 13<sup>th</sup> ed. San Francisco, McGraw-Hill Medical, 2014.
3. Bismuth subsalicylate 1495 (01/2008) // *European Pharmacopoeia 9.0*. Strasbourg: Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, Council of Europe. 2016. Vol. 2. P. 1854.
4. The United States Pharmacopeia 41. National Formulary 36 / The United States Pharmacopeial Convention. Rockville (MD), 2018. Vol. 1. P. 536–539.
5. Хенце Г. Полярография и вольтамперометрия. Теоретические основы и аналитическая практика / пер. с нем. А.В. Гармаша, А.И. Каменева. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. 284 с.
6. Пособие по освоению метода инверсионной вольтамперометрии и работы на вольтамперометрическом анализаторе TA-Lab. URL: <https://docplayer.ru/80492246-Posobie-po-osvoeniyu-metoda-inverсионnoy-voltamperometrii-i-raboty-na-voltamperometricheskom-analizatore-ta-lab.html>. Дата обращения: 15.09.2020.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Визер Анна Александровна** — аспирант кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Ивановская Елена Алексеевна** — д-р фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Образец цитирования:** Визер А.А., Ивановская Е.А. Влияние параметров метода инверсионной вольтамперометрии на количественное определение иона висмута в фармацевтической субстанции висмута субсалицилата // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 4. С. 30–37.

## REFERENCES

1. Bierer D.W. (1990). Bismuth subsalicylate: history, chemistry, and safety. *Rev. Infect. Dis.*, 12 (1), S3–S8. doi: 10.1093/clinids/12.supplement\_1.s3.
2. McQuaid K.R. (2014). Drugs Used in the Treatment of Gastrointestinal Diseases (Chapter 62). In: Katzung B.G., Trevor A.J.(eds.) *Basic and Clinical Pharmacology*. 13<sup>th</sup> ed. San Francisco, McGraw-Hill Medical.
3. Bismuth subsalicylate 1495 (01/2008) (2016). In *European Pharmacopoeia 9.0*. Strasbourg: Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, Council of Europe. 2, p. 1854.
4. The United States Pharmacopeia 41. National Formulary 36 (2018). In *The United States Pharmacopeial Convention*. Rockville (MD). 1, pp. 536–539.
5. Hentze G. (2008). *Polarography and Voltammetry. Theoretical Foundations and Analytical Practice* (A.V. Garmash, A.I. Kamenev, Trans.). Moscow, 284 p. In Russ.
6. A guide for mastering the method of stripping voltammetry and working on a voltammetric analyzer. TA-Lab. Retrieved September 15, 2020 from <https://docplayer.ru/80492246-Posobie-po-osvoeniyu-metoda-inverсионnoy-voltamperometrii-i-raboty-na-voltamperometricheskom-analizatore-ta-lab.html>. In Russ.

## ABOUT THE AUTHORS

**Vizer Anna Aleksandrona** — Post-graduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University.

**Ivanovskaya Elena Alekseevna** — Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Head, Department of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University.

**Citation example:** Vizer A.A., Ivanovskaya E.A. (2020). The influence of the stripping voltammetry parameters on the quantitative determination of the bismuth ion in the pharmaceutical substance of bismuth subsalicylate. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 30–37.