

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 541.134

DOI 10.26456/vtchem2021.4.19

ЦЕТИРИЗИН-СЕЛЕКТИВНЫЕ ЭЛЕКТРОДЫ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕТЕРОПОЛИКИСЛОТ И ИХ АНАЛИТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Г.И. Мантров, М.А. Феофанова, Е.М. Грачев,
А.А. Крылов, М.И. Скобин

Тверской государственной университет, г. Тверь

Описана конструкция и электроаналитические характеристики ионселективного электрода (ИСЭ) для количественного определения цетиризина. В качестве электродноактивных соединений в ИСЭ были использованы ионные ассоциаты цетиризина с фосфорновольфрамовой (ФВК), фосфорномолибденовой (ФМК) и кремний вольфрамовой кислотами (КВК). Проведено потенциометрическое определение цетиризина (Cet) в фармацевтических препаратах.

Ключевые слова: электрод, потенциометрия, мембрана, электродная функция.

Цетиризин – ((±)-(2-(4-((4-хлорфенил) фенилметил)-1-пиперазинил) этокси) уксусная кислота в виде гидрохлорида (рис. 1. далее цетиризин). Брутто-формула – $C_{21}H_{25}ClN_2O_3$. Является рацемической смесью L- и D- энантиомеров, физиологической активностью обладает R-энантиомер — левоцетиризин, действующие дозы для которого в два раза ниже, чем у рацемического цетиризина. Цетиризин входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

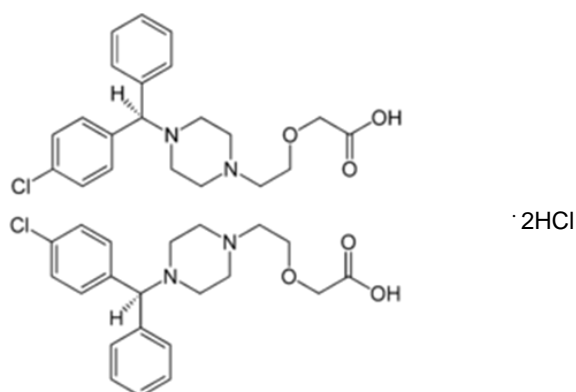


Рис. 1. Структурная формула цетиризина гидрохлорида

Влияет на раннюю стадию аллергических реакций, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления на "поздней" стадии аллергической реакции, уменьшает миграцию эозинофилов. [1].

Для качественного и количественного анализа многих лекарственных веществ описано использование методов: УФ-спектроскопии [2], микробиологического [3], вольтамперометрического [4], [5]. Эти методы требуют значительного времени для подготовки пробы к анализу, а также использования дорогостоящего оборудования. В настоящее время для анализа многих лекарственных веществ предложены надёжные ионоселективные электроды (ИСЭ), которые наряду со значительным упрощением аналитической процедуры позволяют получить достаточно высокую чувствительность и низкую погрешность измерений. Для ряда антигистаминных препаратов, таких как супрастин, фенкарол, созданы и изучены ИСЭ на основе ионных ассоциатов с гетерополикислотами[9]. В связи с выше изложенным целью нашей работы явилось создание ИСЭ с откликом на ион цетиризина и изучение его характеристик.

Экспериментальная часть

Использовали цетиризин фармакопейной чистоты. Для синтеза электродактивного вещества применяли гетеро-поликислоты (ФВК, ФМК, КВК) квалификации ч.д.а. . Наличие в молекуле цетиризина третичных атомов азота и карбоксильной группы позволяет перевести их в малорастворимые ионные ассоциаты с гетеро-поликислотой путем осаждения из водных растворов. Образовавшиеся осадки ионных ассоциатов промывали до нейтральной реакции среды раствора над осадком, отделяли центрифугированием и высушивали при комнатной температуре. Согласно результатам квантовомеханического моделирования (пакет Jaguar программного обеспечения Maestro) и учитывая стерический фактор, а также природу цетиризина можно предположить, что гетерополикислота и цетиризин ассоциируются в соотношении 1 к 2.

Полученный таким образом ЭАВ использовали для изготовления ионоселективных мембран по методике, описанной ранее [6]. Состав использованных ионоселективных мембран (% по массе): 5 - ЭАВ, 40 - ПВХ, 55 - ДОФ. Для изготовления ИСЭ в цилиндрический корпус из ПВХ помещали токоотвод, который имел гибкий металлический вывод для присоединения к иономеру. (рис. 2)

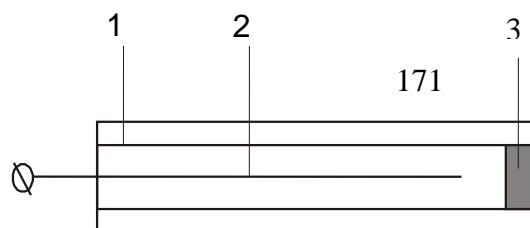
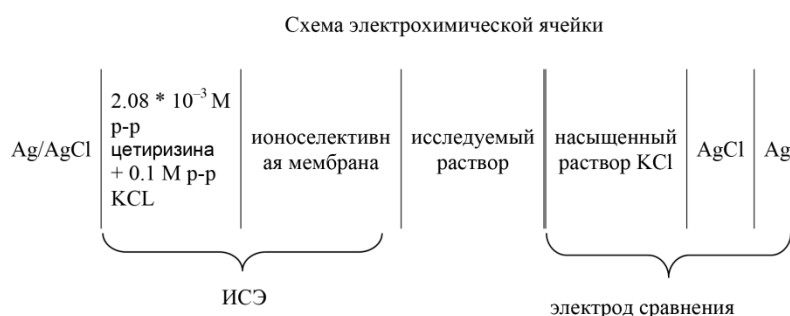


Рис. 2. Схема ИСЭ, 1– корпус из ПВХ, 2– токоотвод, 3– ионоселективная мембрана

Для определения электродных характеристик, изготовленных ИСЭ использовался иономер И-130 и электрохимическая ячейка, изображённая на схеме.



Результаты и их обсуждения

Электродная функция ИСЭ представлена на рис. 3.

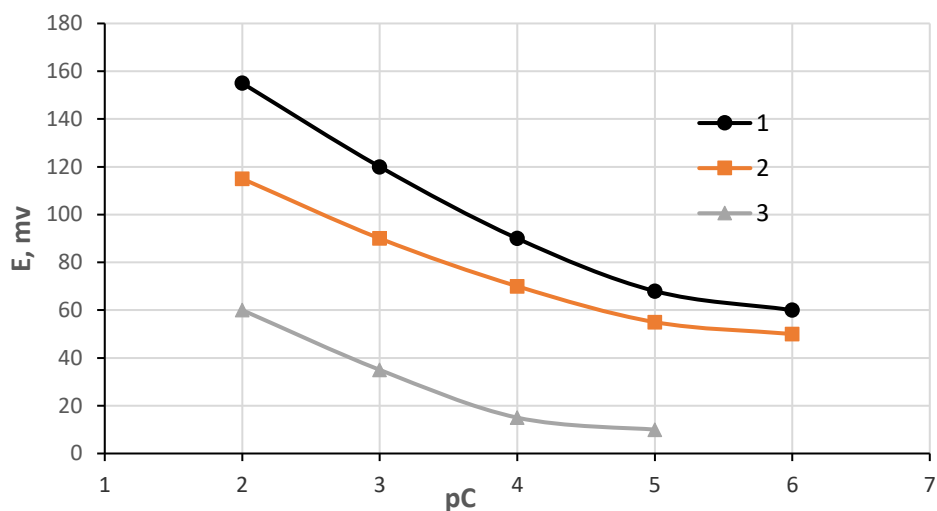


Рис. 3. Зависимость потенциала ИСЭ (Е) от концентрации (рС) водного раствора цетиризина. (1- ЭАВ на основе ФВК; 2- ЭАВ на основе ФМК; 3- ЭАВ на основе КВК)

Из представленных результатов видно, что в интервале рС 2–5 (2-4) экспериментальные точки описываются уравнением прямой. Линейный участок электродной функции наряду с близкой к нернстовской величиной её крутизны свидетельствует о возможности практического использования ИСЭ для определения цетиризина. Основные метрологические характеристики ИСЭ представлены в табл. 1.

Таблица 1

Основные метрологические характеристики ИСЭ для определения цетиризина

ЭАВ на основе	Диапазон линейности рС	Крутизна электродной функции, мВ/рС	Рабочий диапазон рН	Время отклика, с
ФВК	2-5	35,0	3,0 – 5,0	5
ФМК	2-5	27,0	4,0 – 6	6
КВК	2-4	25,0	4,0 – 6	8

Из приведенных данных видно, что электрод, где в качестве ЭАВ был использован ионный ассоциат цетиризина с ФВК имеет лучшие характеристики по сравнению с другими электродами. Снижение показателей для ИСЭ в ряду ФВК, ФМК и КВК связано, по-видимому, с различной растворимостью соответствующих ионных ассоциатов.

Известно, что во многих биологических жидкостях могут присутствовать в значительных количествах катионы биометаллов, которые могут исказить отклик ИСЭ. Поэтому мы определили коэффициенты селективности ИСЭ к некоторым катионам методом смешанных растворов [7]. Коэффициенты селективности представлены в табл. 2, из которой видно, что Na^+ , K^+ , Ca^{2+} практически не влияют на работу ИСЭ.

Таблица 2

Логарифмы коэффициентов селективности для ИСЭ с ионными ассоциатами цетиризина с ФВК, КВК, ФМК

Мешающие ионы	Mg^{2+}	K^+	Ca^{2+}
ИСЭ(ФВК)	-1,2	-1,4	-1,9
ИСЭ(ФМК)	-1,4	-1,3	-1,7
ИСЭ(КМК)	-1,1	-1,4	-1,7

Для оценки возможности практического использования, изготовленного ИСЭ было проведено определение содержания цетиризина в готовой лекарственной форме «Цетиризин-акрихин» (Производство ПОЛЬФАРМА Фармацевтический завод, АО, Польша).

Все измерения проводились в среде буферного раствора pH=4,01 (бифталат калия) методами прямой потенциометрии(ПП) и потенциометрического титрования(ПТ). В методе ПТ титрование цетиризина проводили 10⁻¹ М раствором ФВК, который стандартизовали согласно [8]. Объем титранта в точке эквивалентности определяли методом второй производной, используя пакет Origin Pro. Содержание цетиризина в лекарственном препарате рассчитывали по закону эквивалентов. Результаты представлены в табл. 3. Из нее видно, что взятые и найденные значения находятся в хорошем соответствии, а доверительный интервал имеет величину, обычную для методов прямой потенциометрии и потенциометрического титрования.

Таблица 3

Результаты определения содержания цетиризина методом прямой потенциометрии и потенциометрическим титрованием в препарате «Цетиризин-акрихин»

Взято, г	Найдено, г ПП	Найдено, г ПТ
0,01	0,007±0,002	0,0090±0,001

Литература

1. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care — London: Royal College of Physicians, 2008. — P. 86. — ISBN 9781860163333
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008.
3. Захаренко А.Г., Данюшенкова Н.М., Окулич В.К.//Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2007. № 1. С. 42-47.
4. Ali K. Attia, Waheed M. Salem and Mona A. Mohamed// Acta Chimica Slovenica. October 2015, 62, p. 1-7
5. Mojtaba Hadi, Haniyeh Poorgholi, Hossein Mostaanzadeh// S. Afr. J. Chem., 2016, 69, 132-139
6. Холощенко Н.М., Рясенский С.С., Горелов И.П.//Хим.-фарм. журн. 2005. № 40(5). С. 54-56.
7. Корыта И., Штулик Й. Ионоселективные электроды. М.: Мир, 1989.
8. Богословский В. В., Якушина Е. В., Лозинская Л. А., Артемьев А. В.// АС СССР № 1 686 344 А1, опубл. 23.10.1991
9. Харитонов С. В., Зарембо В. И.//Химия и химическая технология. 2006. №49(1). С. 28-31

Об авторах:

МАНТРОВ Геннадий Иванович – кандидат химических наук, доцент, кафедра неорганической и аналитической химии Тверской государственной университет, e-mail: mantrov.gi@tversu.ru

ФЕОФАНОВА Мариана Александровна – кандидат химических наук, доцент, кафедра неорганической и аналитической химии Тверской государственной университет, e-mail: feofanova.ma@tversu.ru

ГРАЧЕВ Егор Максимович – студент химико-технологического факультета Тверской государственной университет, e-mail: kasha592@yandex.ru

СКОБИН Михаил Игоревич – ассистент кафедры неорганической и аналитической химии Тверской государственной университет, e-mail: Skobin.MI@tversu.ru

КРЫЛОВ Анатолий Анатольевич - ассистент кафедры неорганической и аналитической химии Тверской государственной университет, e-mail: Krylov.AA@tversu.ru

CETIRIZINE SELECTIVE ELECTRODES BASED ON HETEROPOLY ACID DERIVATIVES AND THEIR ANALYTICAL APPLICATIONS

**G. I. Mantrov, M. A. Feofanova, E. M. Grachev,
A.A. Krylov, M.I. Skobin**

Tver State University, Tver

The construction and electroanalytical characteristics of ion-selective electrode (ISE) for cetirizine are described. Ion pair of cetirizine with heteropoly acids were tested as electroactive materials for ionometric sensor controls. The ISE was used for direct potentiometry of cetirizine.

Keywords: *ion-selective electrode, complexes, sensor, potentiometry*