

УДК 541.64

ТВЕРДОКОНТАКТНЫЙ ИОНОСЕЛЕКТИВНЫЙ ЭЛЕКТРОД ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУПРАСТИНА

**М.А. Феофанова, С.С. Рясенский, Д.С. Сергеев,
Н.В. Баранова, Г.И. Мантров**

Тверской государственный университет
Кафедра неорганической и аналитической химии

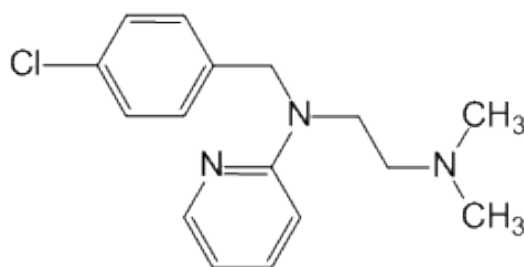
Создан твердоконтактный ионоселективный электрод с полианилиновым трансдюсером, обратимый к иону супрастина.

Ключевые слова: ионоселективный электрод, супрастин, трансдюсер, полианилин.

На сегодняшний день проблема определения и идентификации активного вещества в лекарственных формах является актуальной в связи с мощным развитием фармацевтической науки и, как следствие, появлением и регистрацией огромного количества лекарственных веществ.

Среди широко применяемых в медицине в качестве противогистаминного и противоаллергического средства выделяется супрастин (хлоропирамина гидрохлорид), относящийся к группе лекарственных антигистаминных препаратов первого поколения [1; 2]. Его выпускают в различных лекарственных формах: в виде таблеток по 0.025 г, раствора для инъекций, 1%-ной мази или крема.

С химической точки зрения супрастин является гетероциклическим азотсодержащим соединением с химическим названием N-[(4-Хлорфенил) метил]-N', N'-диметил-N-2-пиридилил-1,2-этандиамина (в виде хлорида), структурная формула которого представлена ниже.



Р и с . 1 . Структурная формула хлоропирамина

Аналитический контроль супрастина осуществляется в основном титриметрическими методами анализа [2], которые трудоемки, не достаточно чувствительны и специфичны. В то же время методики, используемые в фармацевтическом анализе, должны быть избирательными, специфическими и пригодны для экспресс-анализа.

Для решения этой задачи представляет интерес использование метода прямой потенциометрии (ионометрии), являющегося удобным, простым и доступным, обладающего высокой селективностью и точностью определения с использованием ионоселективных электродов (ИСЭ) [3]. В то же время известно, что замена внутреннего электрода сравнения на ионо-электронный трансдюсер позволяет улучшить некоторые метрологические характеристики ИСЭ.

Целью нашей работы явилось создание твердоконтактного ионоселективного электрода с полианилиновым трансдюсером, обратимого к иону супрастина.

Экспериментальная часть

В работе использовали супрастин (Sup) фармакопейной чистоты. Для синтеза электродактивного вещества (ЭАВ) применяли молибдофосфорную кислоту квалификации «ч.д.а.», поливинилхлорид (ПВХ) использовали марки ПВХ-С-7059-М, диоктилфталат (ДОФ) (сорт высший) и циклогексанон технический. Перед использованием циклогексанон очищали перегонкой, остальные реактивы использовали без предварительной очистки. Полианилин (ПАНИ) синтезировали в соответствии с рекомендациями [4; 5] методом окислительной полимеризации.

В качестве электродактивного вещества (ЭАВ) использовали ионный ассоциат молибдофосфорной кислоты, который был получен сливанием водных растворов, содержащих эквимольные количества Sup и молибдофосфорной кислоты. Осадок промывали водой до отрицательной реакции на ионы хлора и высушивали при комнатной температуре. Полученный таким образом ЭАВ использовали для изготовления ионоселективной мембраны по методике, описанной ранее [6]. Состав полученной мембраны (в массовых %): 5 – ЭАВ, 40 – ПВХ, 55 – ДОФ. Толщина мембраны – 0.5 мм.

Для стабилизации электрического потенциала на границе ионоселективная мембрана – токоотвод использовали трансдюсер в виде пластифицированной мембраны, содержащей ПАНИ. Состав этой мембраны (в массовых %): ПАНИ – 20, ПВХ – 40, ДОФ – 40; толщина – 1 мм. Методика изготовления данной мембраны не отличается от описанной в работе [6].

Для изготовления ИСЭ в цилиндрический корпус (внешний диаметр 12 мм и толщина стенки 1 мм) из ПВХ помещали графитовый токоотвод, затем наносили последовательно методом полива сначала

мембрану с ионно-электронным трансдюсером, а потом, ионоселективную мембрану. Схема ИСЭ изображена на рис.2.

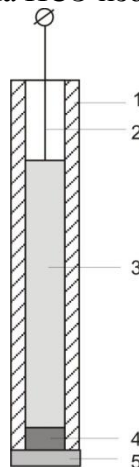


Рис. 2. Схема ИСЭ с трансдюсером с откликом на супрастин: 1– корпус из ПВХ; 2– гибкий металлический вывод; 3–графитовый токоотвод; 4– мембрана с трансдюсером; 5-ионоселективная мембрана с ЭАВ.

Для определения электродных характеристик изготовленного ИСЭ использовался иономер И-130 и электрохимическая ячейка изображённая на схеме. Все измерения проводились относительно хлорсеребряного электрода сравнения при ионной силе $I=0.1$.

Схема электрохимической ячейки:



Электродная функция ИСЭ представлена на рис. 3:

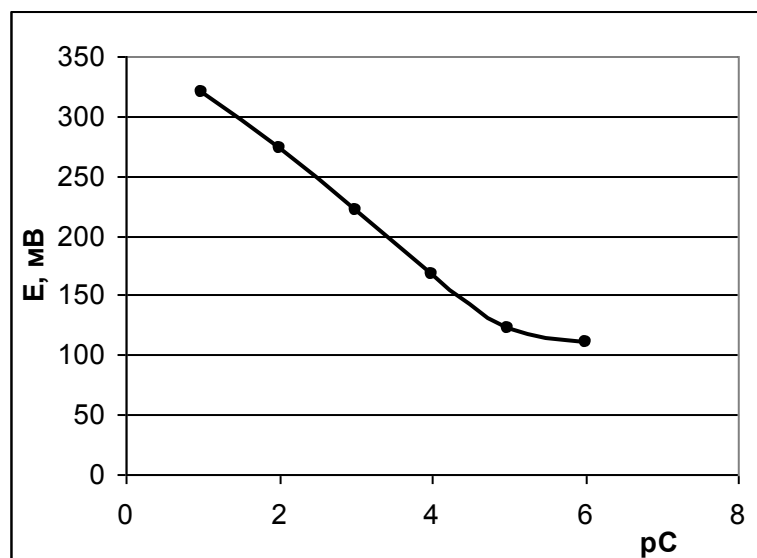


Рис. 3. Электродная функция ИСЭ. рН= 4.01, Т = 20 °С, I= 0.1, С (моль/л)

Методом наименьших квадратов было найдено, что в интервале рС Sup от 2 до 5 при рН 4.01 экспериментальные точки электродной функции ИСЭ удовлетворительно аппроксимируются уравнением прямой с угловым коэффициентом -50мВ/рС. Коэффициент корреляции равен -0.9995. Абсолютная величина углового коэффициента несколько ниже теоретической, но это не препятствует практическому использованию ИСЭ [3; 7 – 9].

Молекула супрастина, содержащая диэтиламиногруппу, обладает основными свойствами, при этом имеет место подвижное равновесие между нейтральными молекулами и катионами, положение которого, зависящее от рН среды, естественно, весьма заметно влияет на потенциал ИСЭ. На рис. 4 представлена зависимость потенциала ИСЭ от рН среды при постоянной исходной концентрации Sup.

Как видно, рабочий диапазон рН, в котором величина потенциала практически не изменяется, лежит в пределах от 3 до 6. При рН>6 наблюдается значительное падение потенциала ИСЭ, обусловленное, вероятно, уменьшением концентрации катионов Sup.

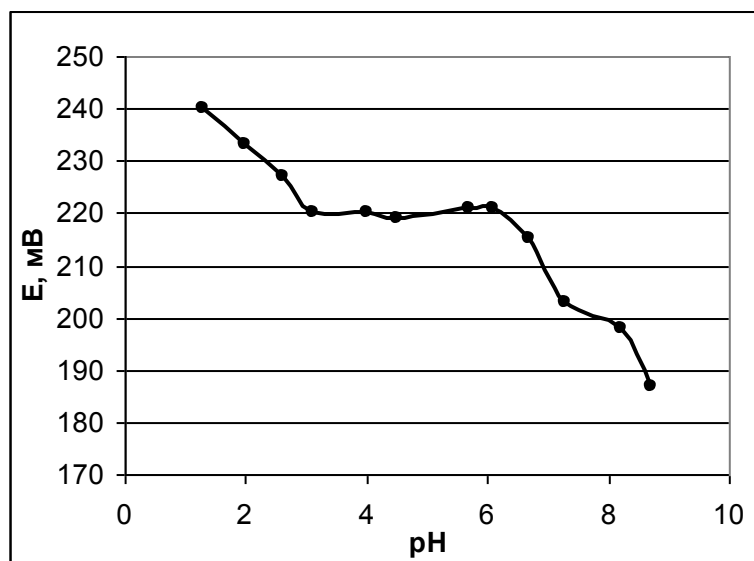


Рис. 4. Зависимость потенциала ИСЭ от pH; $C(\text{Dox} \cdot \text{HCl}) = 10^{-3}$ моль/л

Основные характеристики ИСЭ? определенные в соответствии с рекомендациями [10], представлены в табл. 1. Время, в течение которого сохранялась работоспособность электрода составляло около 4 месяцев что значительно больше, чем в [3].

Таблица 1

Основные характеристики ИСЭ для определения супрастина

Крутизна электродной функции, мВ/рС	Диапазон линейности функции $E=f(pC)$ при pH раствора ~4,0; (C, моль/л)	Нижний предел обнаружения	Рабочий диапазон pH	Время отклика, с
-50	рС от 3.0 до 5,5	рС 5,5	3 – 6	<20

Известно, что некоторые лекарственные формы вместе с Sup могут содержать ионы Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , более того, часто анализ проводят в растворе, содержащем эти ионы, которые могут исказить отклик ИСЭ. Поэтому мы определили коэффициенты селективности ИСЭ по методу смешанных растворов, описанному в [10]. Коэффициенты селективности представлены в табл.2, из которой видно, что указанные катионы практически не влияют на работу ИСЭ.

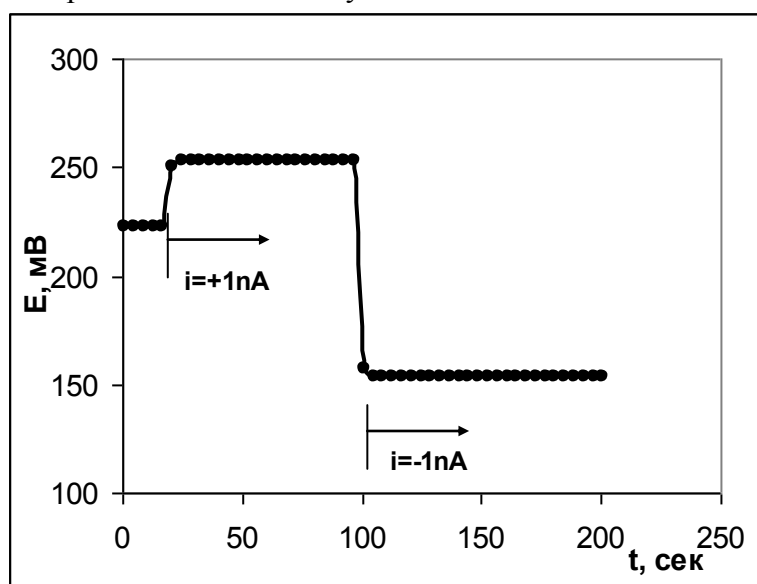
Таблица 2

Коэффициенты селективности ИСЭ к некоторым катионам

Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺
1·10 ⁻³	1·10 ⁻³	5·10 ⁻⁴	7·10 ⁻⁴

Как следует из литературных источников, введение трансдюзера в конструкцию ИСЭ способствует значительной стабилизации его потенциала. Информацию о долгосрочной стабильности отклика ИСЭ позволяет получить метод хронопотенциометрии [9; 10], заключающийся в пропускании через ИСЭ и дополнительный (вспомогательный) электрод небольшого поляризующего тока во время проведения ионометрических измерений. Измерения проводились при поляризующем токе 1 нА. Результаты этого эксперимента представлены на рис. 5.

Из рис. 5 видно, что подача поляризующего тока +1нА отражается на хронопотенциограмме в виде скачка потенциала $\approx +30$ мВ, но далее со временем потенциал остаётся стабильным. Аналогичные изменения потенциала наблюдались при изменении направления поляризующего тока, при этом потенциал уменьшался на 30 мВ относительно исходного значения с сохранением стабильности во времени. После выключения поляризующего тока, потенциал ИСЭ постепенно возвращался к исходному значению.

Рис. 5. Хронопотенциограммы ИСЭ при $C(\text{Sup})=10^{-3}\text{M}$ с трансдюзером

Для оценки возможности практического использования изготовленного ИСЭ было проведено определение содержания Sup в

готовой лекарственной форме («Супрастин» (производство Egis, Венгрия), таблетки по 0,025 г) методом прямой ионометрии.

Результаты представлены в табл. 3. Из таблицы видно, что указанное производителем количество Sup хорошо согласуется с результатом анализа, а доверительный интервал имеет величину, обычную для метода прямой ионометрии.

Таблица 3

Результаты определения содержания супрастина в препарате
Sup (n=5; P=0.95)

Найдено, x_{cp} , г	Дисперсия S^2 , г ²	Доверительный интервал среднего результата Δx_{cp} , г	Метод анализа
0.024	$5 \cdot 10^{-6}$	± 0.002	Ионометрия
0.026	$2 \cdot 10^{-6}$	± 0.001	Потенциометрическое титрование

Для подтверждения достоверности результатов были проведены дополнительные исследования методом потенциометрического титрования. Для анализа использовался в качестве исходного тот же исходный раствор, что и для метода прямой ионометрии. В молекуле Sup имеется ион хлора, содержание которого (а следовательно, и содержание Sup) можно определить аргентометрически (титрант 0.1 или 0.05 М раствор нитрата серебра). Потенциометрическое титрование этим методом проводили в соответствии с [11]. Результаты исследований представлены в табл. 3. Как видно из таблицы, найденные значения содержания Sup двумя независимыми методами, хорошо согласуются. Применение F-критерия для обработки полученных результатов показало, что небольшие отклонения средних значений обусловлены случайными факторами.

Список литературы

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: ООО «Новая волна». 2002. Т. 1. 275 с.
2. Государственная фармакопея СССР. М.: Медицина. 1986. 1080 с.
3. Харитонов С.В., Зарембо В.И. // Химия и химическая технология. 2006. № 49. Вып.1. С. 28–36.
4. Горелов И.П., Рясенский С.С. // Физико-химия полимеров: синтез, свойства и применение. Тверь: Твер.гос.ун-т. 2005. № 11. С.224–230.
5. Тарасевич М.Р., Орлов Ф.Б. Электрохимия полимеров. М.: Химия, 1990.

6. Камман К. Работа с ионоселективными электродами. М.: Мир, 1980. 283 с.
7. Горелов И.П., Рясенский С.С., Картамышев С.В., Федорова М.В. // Журн. аналит. химии. 2005. Вып. 60(1). С.74–78.
8. Горелов И.П., Толокнова Т.В. // Журн. аналит. химии. 1995. Т. 50. № 3. С. 298–300.
9. Кулапина Е.Г., Снесарев С.В. // Журн. аналит. химии. 2012. Т. 67. № 2. С. 198–202.
10. Корица И., Штулик Й. Ионоселективные электроды. М.: Мир. 1989.
11. Золотов Ю.А. Основы аналитической химии. М.: Высш. шк. 2001. С. 315–316.

SOLID-STATE ION-SELECTIVE ELECTRODE FOR DETERMINING SUPRASTIN

**M.A. Feofanova, S.S. Ryasenskii, G.I. Mantrov, D.S. Sergeev,
N. V. Barfnova**

Tver state University
Department of inorganic and analytical chemistry

Created with solid-state ion-selective electrode polyaniline transducer reversible ion-suprastin.

Key words: *ion-selective electrode, suprastin, transducer, polyaniline.*

Об авторах:

ФЕОФАНОВА Мариана Александровна - кандидат химических наук, доцент, кафедра неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, e-mail: m000371@mail.ru

РЯСЕНСКИЙ Сергей Станиславович – кандидат химических наук, доцент, кафедра неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, e-mail: p000199@mail.ru

СЕРГЕЕВ Дмитрий Сергеевич – студент магистратуры 2-го года обучения химико-технологический факультет Тверского государственного университета

БАРАНОВА Надежда Владимировна – кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, nbaranova78@mail.ru.

МАНТРОВ Геннадий Иванович – кандидат химических наук, доцент, кафедра неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, e-mail: geman28@mail.ru