

УДК 541.134

ЭКСПРЕСС – МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИД» В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

С.С. Рясенский, А.В. Питык

Тверской государственный университет
кафедра неорганической и аналитической химии

Показана возможность определения лекарственного препарата Лидокаина гидрохлорид в биологических системах с использованием экспериментального электрода. Найдены его основные метрологические характеристики, подтверждена возможность практического использования электрода для экспресс-анализа препарата Лидокаина гидрохлорид.

Ключевые слова: *ионоселективный электрод, полианилин, лидокаина гидрохлорид.*

Введение. В современном фармацевтическом анализе лекарственных препаратов возникает необходимость их экспресс-определения. Для этих целей часто применяется потенциометрия с использованием ионоселективных электродов. В качестве примера препарата, экспресс-анализ которого представляется важной задачей, можно привести лидокаина гидрохлорид, который обладает местноанестезирующим и антиаритмическим свойствами, стабилизирует клеточные мембраны, блокирует натриевые каналы, увеличивает проницаемость мембран для ионов калия. Местноанестезирующее действие обусловлено блокадой вольтажзависимых натриевых каналов, что препятствует генерации импульсов в окончаниях чувствительных нервов и проведению импульсов по нервным волокнам. Этот препарат подавляет проведение не только болевых импульсов, но и импульсов другой модальности. Он применяется при всех видах местной анестезии: инфильтрационной, проводниковой и поверхностной. Анестезирующее действие лидокаина в 2—6 раз сильнее, чем прокаина (действует быстрее и дольше – до 75 мин). Выводится данный препарат с желчью и почками.

Для изучения фармакинетики важно иметь надежный химический сенсор для непрерывного мониторинга лидокаина в биологических системах, поэтому целью настоящей работы являлось создание надежного химического сенсора на ион лидокаина.

В литературе описан мембранный ионоселективный электрод (ИСЭ) с откликом на ион лидокаина [1]. Авторы в качестве ионоселективной мембраны использовали поливинилхлоридную мембрану с электродноактивным веществом в виде ионного ассоциата лидокаина с молибдофосфорной кислотой. По основным

метрологическим характеристикам данный электрод соответствует обычным мембранным электродам с внутренним электродом сравнения. В то же время в литературе описаны твердотельные ИСЭ с ионно-электронным трансдюсером [2; 3; 4]. Ионно-электронный трансдюсер позволяет согласовать ионную проводимость ионоселективной мембраны и ионную проводимость металлического токоотвода и улучшить некоторые метрологические характеристики ИСЭ. В качестве таких ионно-электронных трансдюсеров многие авторы рекомендуют использовать электропроводные полимеры, например полианилин (ПАНИ).

Однако, вероятно, ПАНИ не самый оптимальный ионно-электронный трансдюсер, т.к. величина потенциала на границе металл – ПАНИ сильно зависит от величины рН раствора, а это свойство мешает использованию данного полимера в качестве ионно-электронного трансдюсера для твердотельных ИСЭ. Поэтому нами была проведена модификация ПАНИ для устранения этого эффекта.

Материалы и методы. При создании ионоселективного электрода необходимо было нанести тонкую пленку ПАНИ на поверхность платиновой подложки, для чего мы использовали метод электрохимического окисления методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) [5]. При этом циклирование потенциала рабочего электрода осуществлялось в интервале от $-0,2$ В до $+0,8$ В. Процесс циклирования заканчивали при достижении 50 циклов. В качестве подложки использовался платиновый электрод площадью 1 мм^2 . В качестве электролита применяли раствор, содержащий $0,2$ моль/л анилина и 5 моль/л $\text{CH}_2\text{Cl-COOH}$. В качестве электрода сравнения и вспомогательного электрода использовались хлорсеребряный и графитовый электрод соответственно.

При всех измерениях в качестве электрода сравнения также использовался хлорсеребряный электрод. Измерения осуществлялись на рН-метре рН-410. Температуру (25°C) во время измерений поддерживали при помощи термостата.

Результаты и обсуждение. Нанесение пленки полианилина на подложку проводили методом циклической вольтамперометрии. Циклическая вольтамперограмма (ЦВА) представлена на рис. 1.

Из рис. 1 видно, что в процессе циклирования потенциала от цикла к циклу возрастает как катодный, так и анодный пики, это свидетельствует о том, что происходит рост пленки ПАНИ на поверхности микроэлектрода. Визуально мы наблюдали появление пленки темно-зеленого цвета на платиновой подложке. После этого электрод с нанесенной на него пленкой ПАНИ мы прокипятили в щелочном растворе натриевой соли монохлоруксусной кислоты. После этой операции отклик электрода на рН составил около 4 мВ/рН , т.е.

потенциал данного электрода не зависит от величины рН. Вероятно, это связано с замещением атома водорода на группы $-CH_2-COOH$.

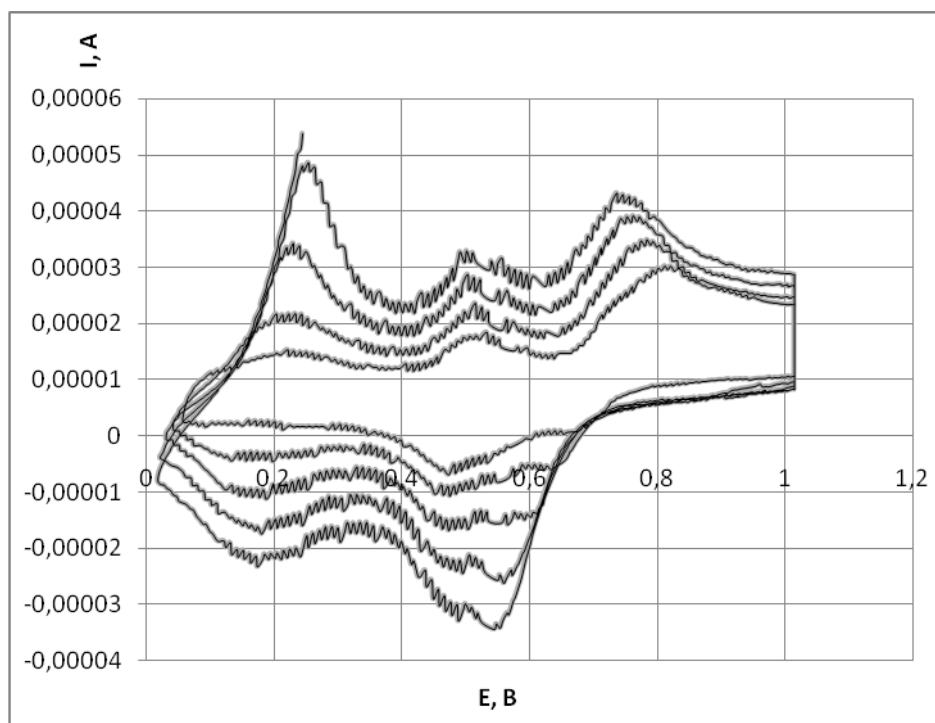


Рис. 1. Кривая ЦВА при нанесении пленки ПАНИ на Pt подложку

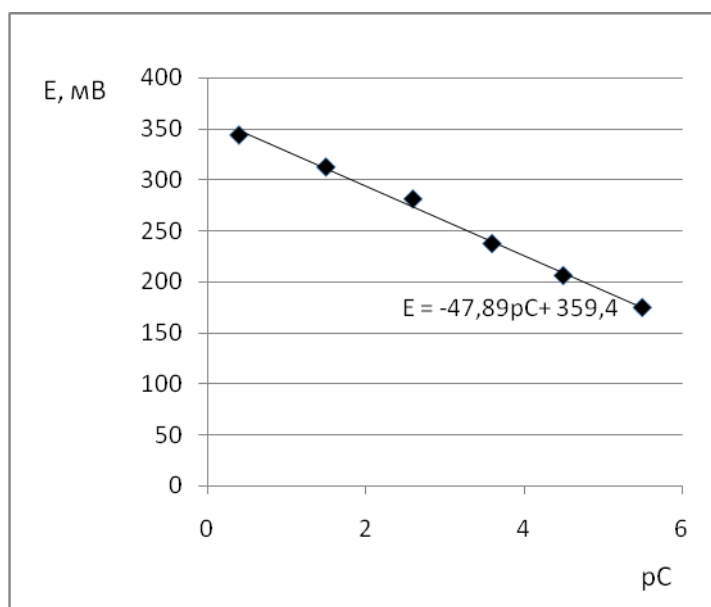
Отсутствие отклика на величину рН в сочетании с ионно-электронной проводимостью, возможно позволит создать надежный твердотельный электрод, поэтому электрод с нанесенной на него пленкой ПАНИ мы использовали в качестве основы для изготовления ИСЭ. Для этого сверху пленки ПАНИ мы нанесли ионселективную мембрану, имевшую обычный состав, т.е. ЭАВ – 5%, ДФ – 56%, ПВХ – 39%. В итоге, получилась конструкция, изображенная на рис.2.

Снятая электродная функция изготовленного электрода представлена на рис. 3.

Как видно из рисунка, электрод имеет линейный диапазон рС 0,37 – 5,37. Гипотеза линейности в этом интервале была подтверждена с использованием критерия Фишера. Крутизна электродной функции составляет около 48 мВ/рС. Эта величина несколько ниже теоретического значения, однако ряд авторов допускает снижение крутизны для сложных органических катионов. В процессе измерений время отклика не превышает 20 с. В целом диапазон линейности электродной функции и ее крутизна позволяют надеяться на успешное практическое использование изготовленного ИСЭ.



Р и с . 2. Твердотельный мембранный ионоселективный электрод с откликом на ион лидокаина



Р и с . 3. Электродная функция ИСЭ

Одной из важнейших характеристик ИСЭ является стабильность потенциала во время измерения. Для оценки этого параметра мы использовали хронопотенциометрию, т.е. в процессе измерений ИСЭ подвергался воздействию поляризующего тока величиной около 1 нА. Выбор поляризующего данной величины обусловлен тем, что для большинства современных иономеров величина протекающего тока во время измерений не превышает этого значения. Результаты хронопотенциометрических измерений представлены на рис. 4.

Как видно из рис. 4, после подачи поляризующего ток, как отрицательной, так и положительной полярности дрейфа потенциала не наблюдалось. Это свидетельствует о том, что выбранный ионно-электронный трансдюсер способствует стабильности потенциала между металлической подложкой и ионоселективной мембраной. Другим важным параметром является рабочий диапазон рН. Для данного электрода было обнаружено, что рабочий диапазон рН составляет 1,5 – 7,5. Столь значительный рабочий диапазон рН, вероятно, позволит использовать данный электрод в различных биологических и технологических системах.

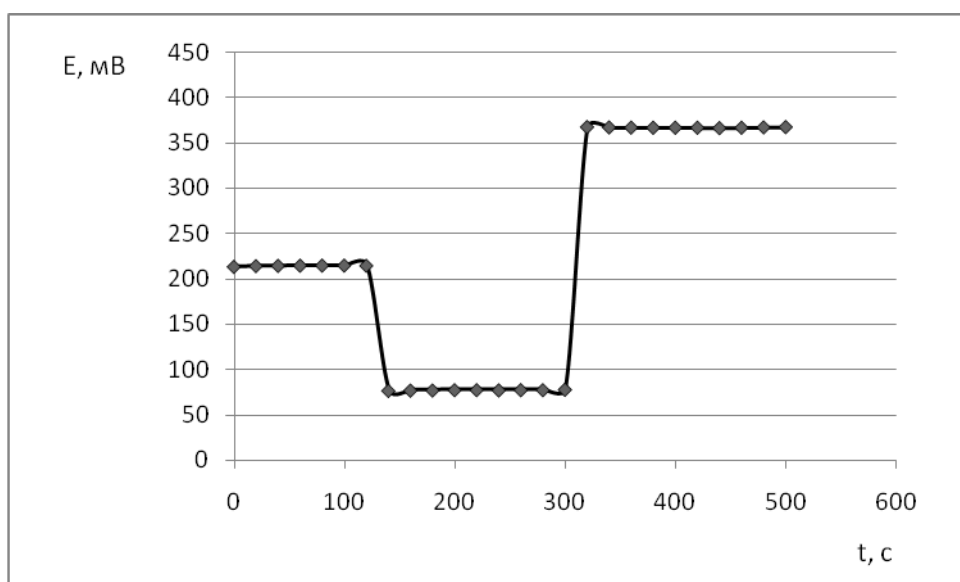
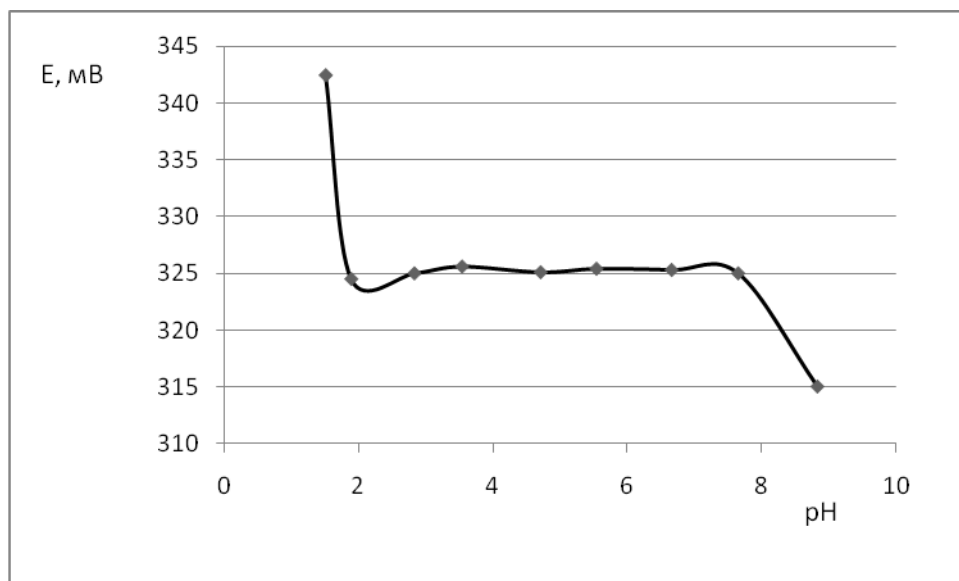


Рис. 4. Хронопотенциограмма



Р и с . 5. Зависимость потенциала ИСЭ от величины рН

При практических измерениях очень важно знать коэффициент селективности к некоторым мешающим ионам, в качестве которых мы выбрали K^+ , Na^+ , Ca^{2+} . Определение мешающих ионов производили методом смешанных растворов. Коэффициенты селективности имеют величины для K^+ , Na^+ , Ca^{2+} соответственно 0,1; 0,08; $1 \cdot 10^{-3}$.

Таблица 1

Результаты определения содержания лидокаина гидрохлорида в готовых лекарственных формах

Название лекарственной формы	Взято, моль/л	Найдено,	X, моль/л	S^2, r^2	ΔX , моль/л
Лидокаина гидрохлорид	0,085	0,086 0,087 0,085	0,086	$4,0 \cdot 10^{-6}$	0,001
	0,425	0,423 0,424 0,425	0,424	$4,0 \cdot 10^{-6}$	0,001

В целом селективность изготовленного электрода не слишком высока. Она в основном обусловлена свойствами ионоселективной мембраны и не сильно отличается от значений для подобного ИСЭ обычной конструкции. Однако, найденные коэффициенты позволяют надеяться на успешное использование данного электрода для анализа

готовых лекарственных форм, некоторых биологических и химических систем.

Для подтверждения возможности использования ИСЭ мы провели потенциометрический анализ готовой лекарственной формы. Результаты измерения представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, взятые и найденные значения находятся в хорошем соответствии. При этом доверительный интервал составляет около 4%, что хорошо согласуется с погрешностью потенциометрических измерений однозарядных ионов.

Для подтверждения возможности использования электрода для определения лидокаина гидрохлорида в биологических системах, мы провели его определение в моче здорового человека. Результаты представлены в табл. 2.

Экспериментальный ИСЭ показал устойчивую работу в исследуемой биологической жидкости, при этом доверительный интервал не превышал обычных для ионометрии значений.

Важным параметром любого ИСЭ является время жизни, которое для мембранных электродов обычной конструкции составляет несколько месяцев. Изготовленный нами электрод сохранял работоспособность более 6 месяцев.

Таблица 2

Результаты определения лидокаина гидрохлорида в моче

Введено, моль/л	Найдено, моль/л	X, моль/л	S ² , моль ² /л ²	ΔX, моль/л
1,4 · 10 ⁻⁴	1,4 · 10 ⁻⁴ 1,6 · 10 ⁻⁴ 1,5 · 10 ⁻⁴	1,5 · 10 ⁻⁴	4 · 10 ⁻⁶	0,1 · 10 ⁻⁴
1,5 · 10 ⁻⁴	1,5 · 10 ⁻⁴ 1,5 · 10 ⁻⁴ 1,6 · 10 ⁻⁴	1,5 · 10 ⁻⁴	4 · 10 ⁻⁶	0,1 · 10 ⁻⁴
1,7 · 10 ⁻⁴	1,7* 10 ⁻⁴ 1,9* 10 ⁻⁴ 1,8* 10 ⁻⁴	1,8 · 10 ⁻⁴	4 · 10 ⁻⁶	0,1 · 10 ⁻⁴

Заключение. Изготовленный ИСЭ можно считать пригодным для непрерывного мониторинга содержания лидокаина гидрохлорида в некоторых биологических системах. Можно считать, что данный электрод имеет хорошие перспективы для коммерциализации. Таким образом, можно считать, что цель данной работы достигнута в полном объеме.

Список литературы

1. Столяров Д.В., Башкина О.А. Твердотельный электрод с откликом на ион лидокаина // Тез. докл. 14-й Рос. студ. науч. конф., посв. 80-летию со дня рожд. проф. В. Ф. Барковского. Екатеринбург. 2004 С. 62 – 63.
2. Рясенский С.С., Груздков Д.В., Щербакова Т.А. Твердотельные электроды для определения некоторых лекарственных средств. // Вестн. ТвГУ. Сер. Биология и экология, 2008. вып. 7, №7, С. 73 – 75.
3. Горелов И.П., Рясенский С.С., Картамышев С.В., Федорова М.В. Твердотельный ионоселективный электрод с ионно-электронным трансдюсером для определения хлордиазепоксиды // Журн. аналит. химии. 2005. Т. 60, № 1, С. 74 – 78.
4. Холошенко Н.М., Рясенский С.С., Горелов И.П. Твердотельный ионоселективный электрод с ионно-электронным трансдюсером для определения дофамина. // Хим.-фармацевт. журн. 2005. Т. 39, № 1, С. 42 – 44.
5. Тарасевич М.Р., Орлов Ф.Б., Школьников Е.И. Электрохимия полимеров. М., 1990.

ELECTRODE FOR THE EXPRESS - ANALYSIS OF DRUGS

«LIDOCAINE HYDROCHLORIDE»

S.S. Ryasenskii, A.V. Pityk

Tver State University
Department of Inorganic and Analytical Chemistry

The possibility of determining lidocaine hydrochloride in biological liquids with the use of experimental electrode is shown. Its main metrological characteristics are defined; the possibility of practical use electrodes for express-analysis of a drug «lidocaine hydrochloride» is confirmed.

Keywords: *ion-selective electrode, polyaniline, lidocaine hydrochloride.*

Об авторах:

РЯСЕНСКИЙ Сергей Станиславович – кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической и аналитической химии ТвГУ, декан химико-технологического факультета ТвГУ, e-mail: p000199@mail.ru

ПИТЫК Анна Валерьевна – студентка магистратуры кафедры неорганической и аналитической химии ТвГУ.