

## ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГРУППЫ РИМАНТАДИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВОГО ИОНСЕЛЕКТИВНОГО ЭЛЕКТРОДА

М.В. Вахрушкина, В.М. Никольский

ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет», г. Тверь

Описано создание твердотельного ионселективного электрода с трансдьюсером из электропроводного полимера для идентификации лекарственных веществ группы римантадина. Проведено потенциометрическое определение действующего вещества в лекарственных формах различных фирм.

**Ключевые слова:** *твердотельный ионселективный электрод, римантадин, конструкция электрода*

Равновесные электрохимические методы анализа лекарственных веществ (ЛВ), такие как прямая потенциметрия и потенциометрическое титрование, являются перспективными для определения лекарственных препаратов. Эти методы отличаются простотой и экспрессностью, сочетают в себе высокую селективность и достаточную точность определения. Потенциометрические датчики способны функционировать в режиме проточного анализа, их можно миниатюризировать для использования в качестве микро- и ультрамикроразъемных электродов. С помощью таких датчиков возможна надежная идентификация практически любых ЛВ, что может обеспечить эффективный контроль их подлинности.

В настоящей работе описано создание твердотельного ионселективного электрода (ТИСЭ) с трансдьюсером из электропроводного полимера (ЭПП) для идентификации ЛВ группы римантадина.

Римантадин — лекарственное средство из группы противовирусных препаратов, которые используются для лечения и профилактики гриппа.

Создание полимерных фотоэлектрических модулей для анализа ЛВ описано в патентной литературе [1,2].

В качестве высокопроводящих протонных твердых электролитов особый интерес представляет класс неорганических соединений с комплексными анионами сложного строения – гетерополисоединений (ГПС). Одним из наиболее изученных в настоящее время

представителей гетерополисоединений является фосфорновольфрамовая гетерополикислота (ФВК), высший кристаллогидрат которой обладает рекордной среди твердых электролитов протонной проводимостью, достигающей 0,18 См/см при комнатной температуре. Высокие значения проводимости характерны не только для гетерополикислот, но и для их солей, в том числе средних солей, не содержащих в своем составе протонов, гидратированные формы которых принято считать основными носителями заряда в таких электролитах.

В процессе формирования электродактивного вещества (ЭАВ) использовали ионный ассоциат римантадина гидрохлорида с фосфорновольфрамовой кислотой. Для получения ассоциата промышленную фосфорновольфрамовую гетерополикислоту очищали с помощью эфирной экстракции из насыщенного водного раствора. В насыщенный водный раствор ФВК добавляли несколько капель дымящей азотной кислоты и смешивали с избытком диэтилового эфира. Слой эфира, содержащий ФВК, отделяли на делительной воронке и после промывания 0,1 М раствором соляной кислоты, эфир отгоняли. Синтез аммонийной соли проводили нейтрализацией раствора карбоната аммония раствором гетерополикислоты. Аммонийная соль ФВК нерастворима в воде.

Полученное ЭАВ использовали для изготовления ионселективной мембраны на основе поливинилхлорида (ПВХ-70) и пластификатора – диоктилфталата (ДОФ).

Полимеры, пригодные для мембран ТИСЭ, должны отвечать ряду требований. Эти полимеры должны быть механически прочными и в то же время эластичными – либо благодаря присущей им низкой температуре стеклования, либо благодаря добавленному пластификатору. Они должны легко подвергаться обработке, оставаться стабильными в пределах разумного диапазона температур, например от 0 до 50°C, должны быть инертными химически, иметь стабильную молекулярную массу, быть нерастворимыми в воде и стойкими к гидролизу, по крайней мере, до pH 8–9. К таким полимерам и относится ПВХ. Пластификаторы в мембранах ТИСЭ играют двойственную роль: они служат растворителями для ионофоров и придают ПВХ. Температура стеклования ПВХ весьма велика и варьирует от 85 до 102 °C в зависимости от средней молекулярной массы конкретного образца полимера. Поэтому для получения эластичных пленок из ПВХ требуется подходящий пластификатор. Чистый ПВХ склонен к спонтанному растрескиванию, поэтому пластификатор способствует также механической устойчивости мембран. Сопоставление свойств различных пластификаторов для выбора наилучшего привело нас к

выбору диоктилфталата (ДОФ) как оптимального. Это связано с тем, что именно ДОФ применяется в процессе изготовления медицинского пластика, резино-технических изделий, различных лакокрасочных материалов, ПВХ компаундов [3].

При содержании в таких композициях поливинилхлорида более 40% резко возрастает электрическое сопротивление мембраны и показания вольтметра, регистрирующего мембранный потенциал, становятся нестабильными. При содержании поливинилхлорида менее 17% мембрана теряет механическую прочность и непригодна для использования. При содержании римантадина гидрохлорида более 5% происходит высаливание электродно-активного вещества в мембране и теряются его электродные характеристики. При содержании электродно-активного вещества менее 0,27% теряется прямолинейный характер электродной функции и потенциал нестабилен. Оптимальное соотношение компонентов для получения ионселективной мембраны (% по массе):

- поливинилхлорид -40;
- диоктилфталат -55;
- электродактивное вещество – 5.

Процесс получения мембран осуществляли в закрытом бюксе на 50 мл. К отвешенным 2 г ПВХ приливали 6 мл ДОФ и перемешивали смесь на магнитной мешалке до полного смачивания пластификатором поливинилхлорида. Затем приливали 20 мл циклогексанона и нагревали смесь при перемешивании до температуры 50-60°C. После полного растворения поливинилхлорида в полученный раствор вносили навеску 0,1 г электродактивного вещества и перемешивали 5-10 мин. Далее раствор выливали в стеклянную чашку Петри диаметром 10 см и оставляли в теплом месте на 3-4 дня до получения эластичной пленки толщиной примерно 1 мм. Полученную мембрану хранили в эксикаторе.

Для стабилизации потенциала на границе токоотвод – ионселективная мембрана была изготовлена промежуточная мембрана с ионно-электронным трансдьюсером, в качестве которого был выбран полианилин (ПАНи). ПАНи синтезирован по традиционной схеме методом окислительной полимеризации анилина [4].

Процесс получения промежуточной мембраны осуществляли по той же технологии, что и для получения ионселективной мембраны. Состав промежуточной мембраны (% по массе):

- поливинилхлорид -50;
- диоктилфталат -35;
- полианилин – 5.

Конструкция изготовленного ТИСЭ представлена на рис. 1:



Рис. 1. Конструкция экспериментального ИЭСЭ

Важнейшей характеристикой любого ионселективного электрода является диапазон линейности и крутизна электродной функции. Для созданного ИЭСЭ был построен график зависимости потенциала электрода от логарифма концентрации водного раствора римантадина изображенный на рис. 2.

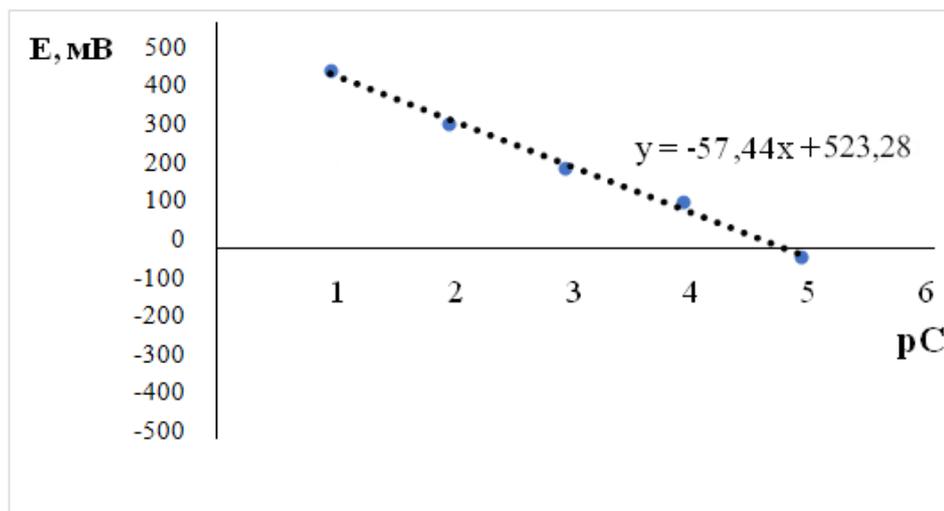


Рис. 2. Электродная функция экспериментального электрода

Из графика на рис. 2 видно, что электродная функция линейна на протяжении от 1 до 5 рС. Это позволяет использовать ТИСЭ для практических целей. При этом крутизна электродной функции около 57 мВ/рС. Эта величина несколько ниже нернстовской, но несмотря на это, для сложных органических катионов допускают снижение этой величины.

Важнейшей характеристикой ИСЭ является рабочий диапазон рН. Проведённые нами исследования изображены в виде графической зависимости потенциала электрода от рН на рис. 3.

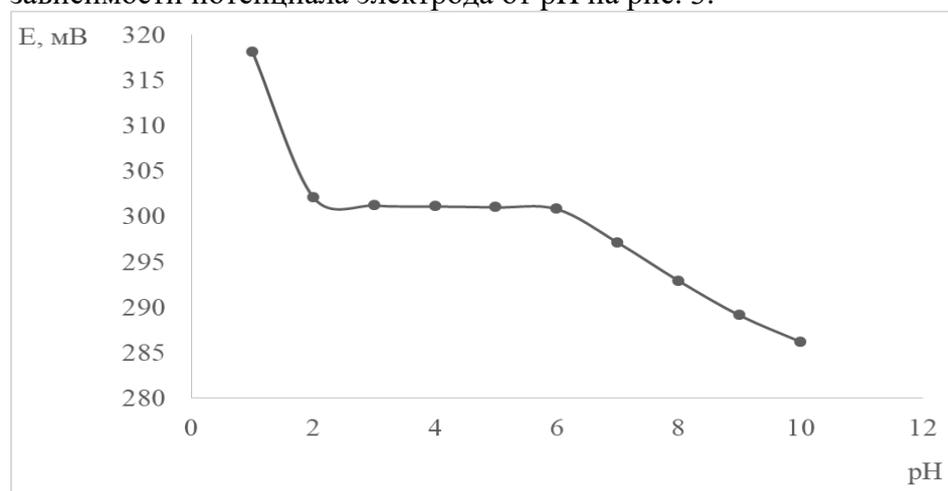


Рис. 3. Зависимость  $E = f(\text{pH})$  ТИСЭ. Концентрация римантадина 0,025 моль/л

Из рис. 3 следует, что в диапазоне рН 2 – 6 потенциал электрода не зависит от рН. Следовательно, данный электрод может быть использован для анализа лекарственных форм римантадина.

Для подтверждения возможности практического использования твердоконтактного электрода мы решили определить содержание римантадина в препаратах различных фирм (Римантадин Авексима, Римантадин Актитаб, Римантадин Велфарм и Римантадин Кидс). Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты определения римантадина в готовых лекарственных формах

Название лекарственной формы	Взято, г	Найдено, г
Римантадин Авексима	0,100	0,097±0,003
Римантадин Актитаб	0,100	0,096±0,004
Римантадин Велфарм	0,100	0,098±0,002
Римантадин Кидс	0,100	0,096±0,004

Из табл. 1 видно, что взятые и найденные значения находятся в хорошем соответствии, доверительный интервал составляет около 4 %, что обеспечивает надежную идентификацию ЛВ на базе римантадина методом прямой ионометрии.

### Список литературы

1. Патент на изобретение №2519937 РФ. Полимерный фотоэлектрический модуль и способ его изготовления. А.Н. Терехов, С.А. Радин. 2014. Опубл. 20.06.2014.
2. Патент на полезную модель №175208 РФ. Электрохимический твердотельный чувствительный элемент. А.С. Радин, М.А.Феофанова, Ю.А. Малышева, С.С. Рясенский 2017. Опубл. 28.11.2017.
3. Печенкина И. А., Михельсон К. Н. // Электрохимия. 2015. Т. 51. №2. С.115-126.
4. Горелов И.П., Холошенко Н.М., Рясенский С.С. // Химическая физика. 2007. Т. 26. № 4. С. 105-109.

### Об авторах:

Вахрушкина Мария Валерьевна – студентка 1 курса магистратуры Тверского государственного университета, e-mail: [amaranth14@mail.ru](mailto:amaranth14@mail.ru)

Никольский Виктор Михайлович – доктор химических наук, профессор кафедры неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, E-mail: [p000797@tversu.ru](mailto:p000797@tversu.ru)

## POTENTIOMETRIC DETERMINATION OF MEDICINES OF THE RIMANTADINE GROUP USING A NEW IONSELECTIVE ELECTRODE

**M.V. Vakhrushkina, V.M. Nikolskiy**

*Tver State University*

The creation of a solid-state ion-selective electrode with a transducer from an electrically conductive polymer for the identification of drugs of the rimantadine group is described. The potentiometric determination of the active substance in the dosage forms of various companies was carried out.

**Keywords:** *solid-state ion-selective electrode, rimantadine, electrode design.*