

УДК 615.45:541.135.5:54.062]001.53

## РОЗРОБКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТВЕРДОКОНТАКТНОГО МІРАМІСТИНСЕЛЕКТИВНОГО ЕЛЕКТРОДУ

В.В.Болотов, Г.Л.Кобзар, М.А.Зареченський

Національний фармацевтичний університет,  
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: gkobzar@ukr.net

*Ключові слова:* мірамістин; іонселективний електрод; іонометричне визначення; метод іонометрії

**Розроблений твердоконтактний мірамістинселективний електрод із пластифікованою полівинілхлоридною мембраною, яка містить як електродоактивну речовину іонний асоціат мірамістину з фосфорномолібденовою кислотою. Інтервал лінійності електродної функції розробленого електроду знаходиться в межах  $1 \cdot 10^{-5}$ - $7,5 \cdot 10^{-4}$  М, крутість —  $59,6 \pm 1,2$  мВ/рС, інтервал рН працездатності електроду — 5,0-11,0.**

### **SOLIDCONTACT MIRAMISTINE-SELECTIVE ELECTRODE DEVELOPMENT AND EXAMINATION** **V.V. Bolotov, G.L.Kobzar, M.A.Zarechensky**

**Miramistine-selective solidcontact electrode with the plasticized polyvinylchloride membrane was designed. The electrode contains an ionic associate miramistine with a phosphomolybdic acid as ionophore and responds to miramistine in a linear range  $1 \cdot 10^{-5}$ - $7,5 \cdot 10^{-4}$  M with a slope  $59,6 \pm 1,2$  mV/decade. The potentiometric response is independent on the pH of the solution in the pH range 5,0-11,0.**

### **РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТВЕРДОКОНТАКТНОГО МИРАМИСТИНСЕЛЕКТИВНОГО ЭЛЕКТРОДА**

**В.В.Болотов, Г.Л.Кобзарь, М.А.Зареченский**

**Разработан твердоконтактный мирамистинселективный электрод с пластифицированной поливинилхлоридной мембраной, содержащей в качестве электродоактивного вещества ионный ассоциат мирамистина с фосфорномолибденовой кислотой. Интервал линейности электродной функции разработанного электрода находится в пределах  $1 \cdot 10^{-5}$ - $7,5 \cdot 10^{-4}$  М, крутизна —  $59,6 \pm 1,2$  мВ/рС, интервал рН работоспособности электрода — 5,0-11,0.**

Мірамістин (МРМ) — міристамідопропілдиметилбензил амонію хлорид — четвертинний амонієвий антисептик, який застосовується для лікування гнійних ран, опіків, захворювань, що передаються статевим шляхом, грибкових інфекцій шкіри і випускається промисловістю у вигляді 0,01% розчинів, аерозолів і 0,5% багатокомпонентних мазей [1].

На сьогодні для кількісного аналізу субстанції МРМ застосовують метод кислотно-основного титрування в неводному середовищі (ВФС 42-2047-91), для аналізу розчинів і мазей — метод фотометрії (ФС 42У-1/37-187-97). Обмеженість кількості існуючих методів обумовлює необхідність їхньої додаткової розробки.

Робота присвячена розробці мембранного мірамістинселективного електроду (МРМ-СЕ), який може бути використаний для іонометричного визначення МРМ в лікарських формах. Метод іонометрії характеризується вибірковістю, експресністю, простотою виконання, що сприяє його широкому застосуванню як у нашій країні, так і за кордоном [2-7].

При виборі конструкції електроду ми віддали перевагу твердоконтактному типу, тому що електроди з твердим контактом, як правило, мають більш високі експлуатаційні характеристики [8]. Як електродоактивні речовини використовували асоціати МРМ із гетерополіаніонами структури Кеггіна, нерозчинні у воді, але при цьому розчинні в органічних розчинниках. Як розчинник-пластифікатор використовували діоктилфталат, а як стабілізатори потенціалу на границі розділу — систему мембрана — графітовий стрижень — активоване вугілля або препарат колоїдного срібла — коларгол.

Основні електроаналітичні властивості мембран МРМ-СЕ, виготовлених на основі асоціатів МРМ із різними гетерополіаніонами структури Кеггіна, наведені в табл. 1.

Згідно з наведеними даними для подальших досліджень була вибрана група електродів, які містять як електродоактивну речовину асоціат МРМ із фосфорномолібденовою кислотою (тип 1). Як видно з табл. 1, відмітними характеристиками таких мембран є більш близьке до теоретичної

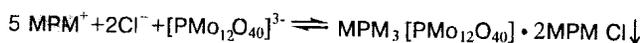
Електродоаналітичні властивості мембран МРМ-СЕ

| Характеристики                           | Гетерополікислоти, на основі яких синтезовані електродоактивні речовини (стабілізатори) |  |  |  |   |
|--|---|--|--|--|---|
|  | H <sub>3</sub> [PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> ]<br>(коларгол)                       | H <sub>3</sub> [PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> ]<br>(вугілля) | H <sub>3</sub> [PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> ]<br>(коларгол) | H <sub>4</sub> [SiMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> ]<br>(коларгол) | H <sub>4</sub> [SiW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> ]<br>(коларгол) |
|  | Тип 1а  | Тип 1б   | Тип 2  | Тип 3  | Тип 4   |
| Інтервал лінійності, моль/л              | 1,0·10 <sup>-5</sup> -7,5·10 <sup>-4</sup>  | 1·10 <sup>-5</sup> -1·10 <sup>-3</sup>                           | 2,5·10 <sup>-5</sup> -7,5·10 <sup>-4</sup>                       | 1·10 <sup>-5</sup> -7,5·10 <sup>-4</sup>                           | 5·10 <sup>-6</sup> -7,5·10 <sup>-4</sup>                          |
| Крутизна електродної функції, мВ/рС      | 59,6±1,2  | 59,5±3,0   | 50,7±0,7   | 51,7±4,9   | 47,9±0,8  |
| Межа визначення, моль/дм <sup>3</sup>    | 9·10 <sup>-6</sup>  | 5,5·10 <sup>-6</sup>   | 4,5·10 <sup>-6</sup>   | 3·10 <sup>-6</sup>   | 4,3·10 <sup>-6</sup>  |
| Час встановлення рівноважного потенціалу | 2-3 хв  | 5-6 хв   | 2-3 хв   | 2-3 хв   | 2-3 хв  |
| Інтервал лінійності рН                   | 5,0-11,0  | 2,3-8,0  | 2,4-7,2  | 2,0-7,0  | 2,0-8,0   |

( $S_{теор} = 59,2$  мВ/рС при 25°C) значення електродної функції. У порівнянні з електродами, які містять в якості стабілізатора потенціалу активоване вугілля, в електродів з коларголом спостерігається менший час встановлення рівноважного потенціалу і його менший дрейф. Оскільки на точність та експресність кількісного аналізу ці фактори чинять вагомий вплив, для подальшого використання нами був рекомендований електрод типу 1а.

Графічний вид електродної функції МРМ-СЕ (тип 1а) наведений на рис. 1.

Склад асоціату МРМ з H<sub>3</sub>[PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>] встановлювали методом потенціометричного титрування розчину МРМ розчином відповідної кислоти з використанням розробленого МРМ-СЕ як індикаторного. При цьому було встановлено, що МРМ з H<sub>3</sub>[PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>] реагує у співвідношенні (5,2±0,4):1,0 при  $p = 5$  і  $P = 0,95$ , що описується наступним рівнянням:



Утворення осаду такого складу можна пояснити співосадженням МРМ Cl з МРМ<sub>3</sub>[PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>]. Склад осаду був підтверджений методом гравіметрії шляхом багатократного промивання осаду водою, а також методом фотометрії шляхом по-

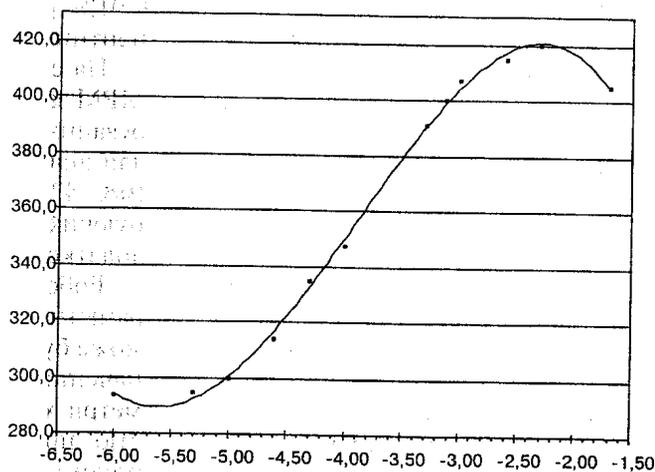


Рис. 1. Електродна функція мірамістинселективного електроду (тип 1а).

рівняння оптичної щільності розчинів асоціату взятого до і після промивання.

За результатами даних досліджень було встановлено, що після багатократного промивання водою склад електродоактивної речовини відповідає формулі:



При вивченні взаємодії МРМ з H<sub>3</sub>[PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>] методом УФ-спектроскопії було встановлено, що в спектрі електродоактивної речовини зберігаються характерні для фосфорномолібденової кислоти смуги поглинання в області 47800-47000 см<sup>-1</sup> (209-212 нм), обумовленої переносом заряду  $-\text{O}=\text{Mo}$  та в області 42500 см<sup>-1</sup> (235 нм), обумовленої переносом заряду  $-\text{O}-\text{Mo}$  [9]. УФ-спектри МРМ, фосфорномолібденової кислоти і синтезованого на їхній основі електродоактивної речовини наведені на рис. 2. Адитивний характер спектра електродоактивної речовини по відношенню до спектрів МРМ і H<sub>3</sub>[PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>] свідчить про асоціативний характер взаємодії утворюючих його компонентів.

Розрахунок розчинності у воді електродоактивної речовини проводили з використанням мінімальної межі виявлення МРМ за допомогою МРМ-СЕ. У даному випадку мінімальна межа виявлення обумовлена розчинністю електродоактивної речовини з утворенням її насиченого розчину в тонкому шарі на межі розподілу фаз: мембрана —

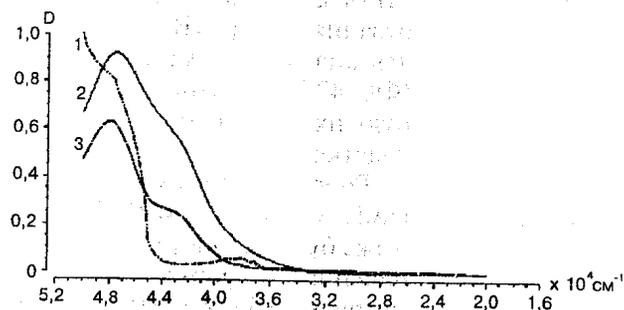


Рис. 2. УФ-спектри: 1. Мірамістин (1·10<sup>-4</sup> М водневий розчин); 2. Фосфорномолібденова кислота (1·10<sup>-5</sup> М водневий розчин); 3. Електродоактивна речовина (насичений водневий розчин).

Таблиця 2

Коефіцієнти потенціометричної селективності мірамістинселективних електродів

| Катіони            | K <sup>+</sup>     | Na <sup>+</sup>    | Ca <sup>2+</sup>   | Zn <sup>2+</sup>   |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| K <sub>nc</sub>    | 2·10 <sup>-3</sup> | 2·10 <sup>-3</sup> | 7·10 <sup>-4</sup> | 6·10 <sup>-4</sup> |
| lg K <sub>nc</sub> | -2,70              | -2,79              | -3,15              | -3,20              |

досліджуваний розчин [10]. Значення, визначені за цим принципом, склали (1,9±0,8) · 10<sup>-6</sup> моль/л. Добуток розчинності (K<sub>s</sub>) асоціату з урахуванням його стехіометрії описується рівнянням:

$$K_s = \frac{1}{3} (C_{\min MPM}^+)^4,$$

де C<sub>min MPM</sub><sup>+</sup> — нижня межа визначення МРМ за допомогою МРМ-СЕ.

Розрахована за цим значенням величина K<sub>s</sub> складає (8,7±5,3) · 10<sup>-24</sup> при n=6 і P=0,95.

Значення коефіцієнтів потенціометричної селективності досліджуваних мембран до деяких катіонів наведені в табл. 2.

Оскільки значення величини K<sub>s</sub> значно менше одиниці, можливе іонометричне визначення МРМ у присутності зазначених катіонів.

Оскільки МРМ є поверхнево-активною речовиною, верхня межа електродної функції для МРМ-СЕ обумовлена міцелоутворенням у розчині аналізованої речовини. Виходячи з цього, знайдене за графіком електродної функції значення критичної концентрації міцелоутворення для МРМ при 25°С складає (1,8±0,3) · 10<sup>-3</sup> моль/л.

#### Експериментальна частина

У роботі використовували наступні реактиви: мірамістин, активоване вугілля, коларгол — усі фармакопейної чистоти; фосфорномолібденову, фосфорновольфрамову, кремнієвомолібденову, кремнієвовольфрамову кислоти, діоктилфталат, циклогексанон, порошкоподібний полівінілхлорид марки С-70, хлороформ — кваліфікації х.ч. та ч.д.а.

**Синтез електродоактивних речовин.** Для одержання електродоактивних речовин використовували 0,01 М розчин МРМ і 0,01 М розчини відповідних кислот у воді: Н<sub>3</sub>[РМ<sub>12</sub>О<sub>40</sub>], Н<sub>3</sub>[РW<sub>12</sub>О<sub>40</sub>], Н<sub>4</sub>[SiМ<sub>12</sub>О<sub>40</sub>], Н<sub>4</sub>[SiW<sub>12</sub>О<sub>40</sub>]. До 10 см<sup>3</sup> розчинів цих кислот додавали 60 см<sup>3</sup> (надлишкову кількість) розчину МРМ. Осади відділяли центрифугуванням і промивали дистильованою водою до негативної реакції на хлорид-іон та МРМ, після чого висушували до постійної маси в сушильній шафі при температурі 50-60°С.

Таблиця 3

Склад мембранних композицій досліджуваних електродів

| Компоненти мембрани                               | Вміст, мг    |
|---|--------------|
| Полівінілхлорид С-70                              | 250±10       |
| Пластифікатор (діоктилфталат)                     | 400±10       |
| Електродоактивна речовина                         | 10±0,2       |
| Вугілля активоване дрібнодисперсне ОУ-А/ коларгол | 8±0,2/16±0,5 |

**Технологія приготування мембранної композиції.** У сухий бюкс вносили 2-3 см<sup>3</sup> циклогексанону, нагрівали до 40-50°С і при постійному перемішуванні невеликими порціями додавали полівінілхлорид до його повного розчинення. В отриманий розчин вводили діоктилфталат, перемішували суміш протягом 3-5 хв і вводили електродоактивну речовину. Після її розчинення до складу композиції вводили коларгол або активоване вугілля. Отриману суміш гомогенізували протягом 1 години.

Склад мембранних композицій досліджуваних електродів наведений у табл. 3.

**Конструкція твердоконтактного МРМ-СЕ.** Корпус МРМ-СЕ являє собою твердий полівінілхлоридний стрижень довжиною близько 10 см і діаметром близько 10 мм. У центрі стрижня висвердлений канал діаметром 2 мм і довжиною 70 мм і далі співосно з ним розташований канал діаметром 6 мм, у який запресований графітовий стрижень спектральної чистоти. Внутрішній торець графітового стрижня гальванічно покритий шаром міді, до якого припаяний мідний провід із штекером для підключення до іономіра. Зовнішній торець графітового стрижня обшліфований під рівень з корпусом електроду. На торець корпусу електроду з графітовим стрижнем наносили по 3-4 краплі мембранної композиції і залишали до повного висихання, після чого цю операцію повторювали, доки товщина мембрани не досягла ~0,5 мм. Після висихання мембрани електроду її кондиціювали в 1 · 10<sup>-3</sup> М розчині МРМ протягом 3-5 діб. Зберігали електроди в 1 · 10<sup>-4</sup> М розчині МРМ. При тривалому зберіганні електродів (більше 1 місяця) може спостерігатися зниження крутизни електродної функції. В цьому випадку електроди витримували в насиченому розчині електродоактивної речовини не менше доби, а перед вимірами електроди кондиціювали в 1 · 10<sup>-3</sup> М розчині МРМ протягом 1 години.



Рис. 3. Гальванічний ланцюг, який використовували для дослідження електродних властивостей мембрани в розчинах МРМ.

Дослідження електродних властивостей мембрани в розчинах МРМ проводили з використанням гальванічного ланцюга (див. рис. 3).

Електродні функції МРМ-СЕ досліджували в розчинах МРМ із концентраціями  $1,0 \cdot 10^{-6}$ – $1,0 \cdot 10^{-2}$  моль/л. Розчини термостатували при температурі 25°C. Вимірювання електрорушійної сили (ЕРС) ланцюга виконували на іонмірі І-130.

Залежність потенціалу МРМ-СЕ від величини рН середовища вивчали в розчинах з різними значеннями рН, але з постійною концентрацією МРМ —  $1 \cdot 10^{-3}$  моль/л. Для цього готували два розчини МРМ зазначеної концентрації, рН яких відповідно складала 1,0 і 11,0. Спочатку вимірювали ЕРС ланцюга у розчині з рН=11,0, потім до досліджуваного розчину невеликими порціями додавали розчин з рН=1,0, фіксуючи при цьому отримане значення рН і ЕРС.

Величини коефіцієнтів потенціометричної селективності визначали за методом змішаних розчинів [11].

Дослідження УФ-спектрів для дослідження властивостей електроактивних речовин проводили на спектрофотометрі Specord M-80 при товщині шару 1 см.

## Висновки

1. Розроблені мембрани твердоконтактних мі<sup>2</sup>рамістинселективних електродів, які містять в якості електроактивних речовин іонні асоціати мірамістину з фосфорномолібденовою, фосфорновольфрамовою, кремнієвомолібденовою або кремнієвомольфрамовою кислотами. Встановлено, що оптимальною є електроактивна речовина на основі асоціату МРМ з фосфорномолібденовою кислотою.

2. Досліджені властивості розробленої мембрани; встановлено, що крутість електродної функції складає  $59,6 \pm 1,2$  мВ/рС, інтервал лінійності електродної функції —  $1 \cdot 10^{-5}$ – $7,5 \cdot 10^{-4}$  М, межа виявлення —  $9 \cdot 10^{-6}$ , час встановлення рівноважного потенціалу — 2-3 хв, значення коефіцієнтів потенціометричної селективності для катіонів  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  і  $Zn^{2+}$  знаходяться в межах  $6 \cdot 10^{-4}$ – $3 \cdot 10^{-3}$ , інтервал рН працездатності електроду — 5,0–11,0.

3. Критична концентрація міцелоутворення для мірамістину, знайдена за методом прямої потенціометрії складає  $(1,8 \pm 0,3) \cdot 10^{-3}$  моль/л (0,11 ± 0,02%).

## Література

1. Лікарські препарати України. 1999-2000 / Колектив авторів. У 3-х томах. — Т. 2. — Л-У. — Х.: Прапор, 1999. — 638 с.
2. Rizk M.S., Abdel-Ghani N.T., El Nashar R.M. // *Microchemical J.* — 2001. — Vol. 70, №2. — P. 93-101.
3. Magda M. Ayad, Abdalla Shalaby, Hisham E. Abdellatef et al. // *J. Pharmac. and Biomed. Analysis.* — 2002. — Vol. 29, №1-2. — P. 247-254.
4. El-Ragehy N.A., El-Kosasy A.M., Abbas S.S. et al. // *Anal. Chim. Acta.* — 2000. — Vol. 418, №1. — P. 93-100.
5. Issa Y.M., Rizk M.S., Shoukry A.F. et al. // *Talanta.* — 1994. — Vol. 41, №1. — P. 135-141.
6. Shamsipur M., Jalali F., Haghgoos S. // *J. Pharmac. and Biomed. Analysis.* — 2002. — Vol. 27, №6. — P. 867-872.
7. Ивон Т.А., Цыганок Л.П., Ткач В.И. // *Журн. аналит. химии.* 2001. — Т.56, №1. — С. 56-59.
8. Hauser P.S., Chiang D.W. // *Anal. Chim. Acta.* — 1995. — Vol. 332, №2-3. — P. 241-248.
9. Ткач В.И. Гетерополианиони як аналітичні реагенти на азотвмісні органічні речовини: Монографія. — Дніпропетровськ: Вид-во ДДУ, 1995. — 196 с.
10. Морф В. Принципы работы ионселективных электродов и мембранный транспорт / Пер. с англ. — М.: Мир, 1985. — 280 с.
11. Никольский В.П., Матерова Е.А. Ионселективные электроды. — Л.: Химия, 1980. — 240 с.

Надійшла до редакції 04.04.2004 р.