

Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Кабачним

УДК 615.235:577.352.523:541.135.5

РОЗРОБКА ТВЕРДОКОНТАКТНОГО ЕЛЕКТРОДА, СЕЛЕКТИВНОГО ДО БРОМГЕКСИНУ

В.В.Болотов, М.А.Зареченський, Л.Ю.Клименко, В.П.Мороз

Національний фармацевтичний університет

Розроблено твердоконтактний бромгексинселективний електрод з пластифікованою полівінілхлоридною мембраною, що містить як електродоактивну речовину іонні асоціати бромгексину з фосфорновольфрамовою кислотою. Інтервал лінійності електродної функції знаходиться в межах $(2,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$ – $(5,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-3}$ М, крутизна електродної функції — $59,4 \pm 0,9$ мВ. Інтервал рН працездатності електрода — 3,90–4,35. Мінімальна концентрація бромгексину, яка визначається, складає $6,4 \pm 0,2 \cdot 10^{-5}$ М. Робочий ресурс — не менше 2 місяців. Запропонований електрод, селективний до бромгексину, може бути рекомендований до застосування в медицині і фармації.

Бромгексин — N-(2-аміно-3,5-дибромбензил)-N-метилциклогексиламіну гідрохлорид широко застосовується для лікування гострих і хронічних захворювань бронхів. Інтерес до нього викликаний наявністю у даного препарату муколітичного (секретолітичного), відхаркуючого і слабого протикашльового ефектів. Крім того, препарат здатний стимулювати утворення сурфактанту [15, 17].

На сьогодні для кількісного аналізу бромгексину використовують об'ємні методи (кислотно-основне [13] та нітритометричне [7] титрування), високоефективну рідинну [18] та газорідинну [20] хроматографію, спектрофотометрію, екстракційно-фотометричний [1] та атомно-абсорбційний методи [10]. Перспективним методом фармацевтичного аналізу є іонметрія з використанням іонселективних електродів [8, 12, 13]. Вона дозволяє проводити визначення речовини за фармакологічно активною частиною молекули, не потребує використання дорогого обладнання та спеціальних допоміжних реактивів.

У літературі описаний бромгексинселективний електрод [19], у якому як електродоактивну речовину використовували іонні асоціати бромгексину з тетрафенілборатом. Діапазон лінійності електродної функції цього електрода — $1 \cdot 10^{-6}$ – $1 \cdot 10^{-1}$ М, крутизна електродної функції — 57 мВ. Однак наведений в літературі [19] діапазон лінійності

електродної функції викликає сумніви, оскільки неможливо отримати водні розчини бромгексину з концентрацією $1 \cdot 10^{-1}$ моль/л. Згідно з літературними даними [9] розчинність бромгексину у воді становить $1,250$ ($9,6 \cdot 10^{-3}$ моль/л), що підтверджується нашими дослідженнями. За нашими даними стабільними є розчини бромгексину гідрохлориду з концентрацією $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

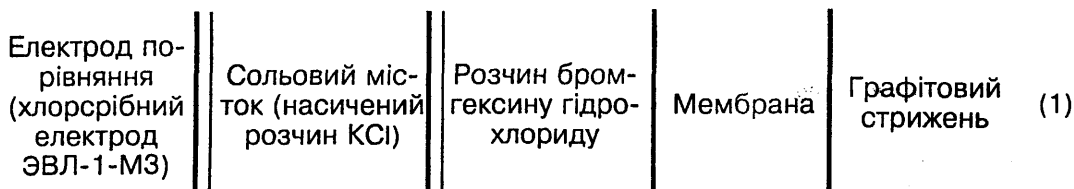
З метою розробки бромгексинселективного електрода нами були досліджені пластифіковані мембрани на основі полівінілхлориду, що містять як електродоактивні речовини іонні асоціати катіона бромгексину з аніонами гетерополікислот структури Кеггіна (фосфорновольфрамової, кремнієвольфрамової та фосфорномолібденової). Значені аніони утворюють з багатьма органічними катіонами важкорозчинні у воді комплекси, які, однак, розчинні в органічних розчинниках. Відомо, що отримані асоціати мають досить високі іонообмінні характеристики: обмінну ємність і кінетику обміну, що дозволяє використовувати їх у пластифікованих мембранах ІСЕ як електродоактивні речовини [2, 4, 11, 14].

При виборі способу конструктивного виконання електрода було враховано, що твердоконтактні електроди значно більш технологічні в експлуатації, ніж електроди із рідинним внутрішнім контактом і мають кращі електроаналітичні характеристики [16, 21]. Тому на основі отриманих іонних асоціатів були розроблені мембрани саме твердоконтактних бромгексинселективних електродів.

Експериментальна частина

У роботі були використані наступні реактиви: бромгексину гідрохлорид та срібло колоїдне (коларгол) фармакопейної чистоти, фосфорновольфрамова, кремнієвольфрамова та фосфорномолібденова кислоти, дибутилфталат, циклогексанон, порошкоподібний полівінілхлорид марки С-70 — усі реактиви кваліфікації "ч.д.а."

Синтез електродоактивних речовин. Готують 2% розчин бромгексину гідрохлориду в метанолі, 3% розчини фосфорновольфрамової та фосфорномолібденової кислоти і 4% розчин кремнієвольфрамової кислоти у воді.



Схема

Для отримання електродоактивних речовин масою біля 1 г у хімічний стакан місткістю не менше 200 см³ вміщують 25 см³ виготовленого розчину бромгексину гідрохлориду і при безперервному перемішуванні вводять 50 см³ розчину осаджувача (розчини фосфорновольфрамівної, фосфорномолібденової або кремнієвольфрамівної кислот).

Осади витримують у маточному розчині 50-60 хв, а потім відокремлюють центрифугуванням і промивають декілька разів дистильованою водою до негативної реакції на хлорид-іон (з нітратом срібла) у промивній воді, кожен раз піддаючи центрифугуванню. Після цього їх висушують при 60-70°C до постійної маси.

Склад мембранної композиції досліджуваних електродів наступний:

- полівінілхлорид порошкоподібний С-70 220±10 мг
- дибутилфталат 400±8 мг
- електродоактивна речовина 40±0,2 мг
- срібло колоїдне (коларгол) 8±0,2 мг

Технологія приготування мембранної композиції. В сухому бюксі розчиняють полівінілхлорид в 5 см³ циклогексанону при температурі 40-50°C при безперервному перемішуванні магнітною мішалкою, після чого в розчин вводять пластифікатор, перемішують суміш протягом 3-5 хв та вводять електродоактивну речовину, суміш перемішують до розчинення електродоактивної речовини, а потім додають срібло колоїдне (стабілізатор потенціалу мембрани у зоні утворення твердого контакту). Всю суміш гомогенізують протягом 1 години.

Конструкція твердоконтактного бромгексинселективного електрода. Корпус ІСЕ на бромгексин являє собою поліхлорвініловий стрижень діаметром 10 мм і довжиною 120 мм. В середині цього стрижня висвердлено 2 співосних канали: перший діаметром 3 мм і довжиною 90 мм і другий діаметром 5 мм до кінця стрижня. У канал більшого діаметра запресований графітовий стрижень спектральної чистоти, на внутрішній торець якого гальванічно нанесений шар міді і припаяний металічний струмовідвід електрода.

Гомогенізовану мембранну композицію наносять краплями на полірований торець графітового стрижня, задалегідь запресованого врівень з торцем корпусу електрода.

Нанесений склад висушують при температурі 25-30°C, а потім знову наносять гомогенізовану масу. Операцію повторюють до утворення мембрани товщиною 0,5±0,1 мм.

З метою зашкодити взаємодії хлорид-іонів зі сріблом ряд мембран після висушування покривали захисною плівкою (суміш, що відповідає складу мембранної композиції, але не містить коларголу та електродоактивної речовини).

У подальшому дослідження проводилися як для електродів, вкритих захисною плівкою (мембрани 2-3), так і для електродів без неї (мембрана 1).

Після висушування мембрани електроди кондиціонують в 5,0 · 10⁻³ М розчині бромгексину гідрохлориду протягом 5-12 діб.

Електродну функцію електродів, селективних до бромгексину гідрохлориду, вивчали з використанням гальванічного елемента (див. схему).

Електродні функції бромгексинселективних електродів досліджували у розчинах бромгексину гідрохлориду з концентраціями 4,0 · 10⁻⁵-5,0 · 10⁻³ моль/л. Досліджувані розчини підкислювали 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти до рН 4,0. Значення рН приготованих розчинів бромгексину контролювали потенціометрично за допомогою рН-метра рН-121 з використанням скляного електрода ЕВЛ-43-07. Розчини при вимірах термостатували при 25±0,1°C. Виміри електрошушійної сили (ЕРС) елемента виконували на іономірі І-130.

Визначення межі виявлення бромгексину гідрохлориду у водних розчинах запропонованими ІСЕ на препарат проводили відповідно до вимог ІUPAC [6].

Для дослідження інтервалу рН працездатності ІСЕ на бромгексин гідрохлорид використовували ацетатні буферні розчини з рН від 2,0 до 4,45 [3], а також 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої (рН 1,1), кислотність яких контролювали потенціометрично. Концентрація розчинів бромгексину, що досліджувались, — 1,0 · 10⁻³ моль/л.

Селективність розроблених мембран вивчали відносно сахарози, що є основною допоміжною речовиною в лікарських формах бромгексину. Для дослідження потенціометричної селективності використовували розчини бромгексину гідрохлориду та цукру з концентрацією 1,0 · 10⁻³ моль/л. Величини коефіцієнтів потенціометричної селективності розраховували за методом бііонних потенціалів [5].

Результати та їх обговорення

Попередні дослідження електроаналітичних характеристик мембран бромгексинселективних електродів, отриманих на основі іонних асоціатів бромгексину з фосфорновольфрамівною, кремнієвольфрамівною та фосфорномолібденовою кисло-

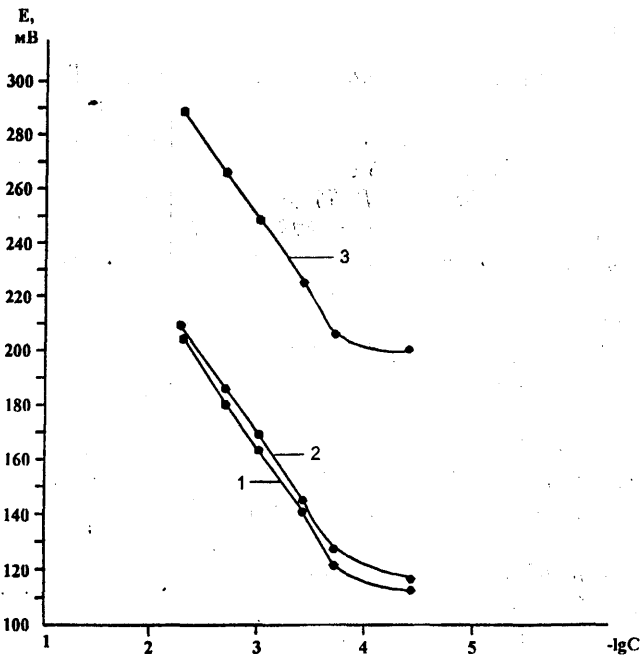


Рис. 1. Електродна функція мембран 1-3, чутливих до бромгексину гідрохлориду при 25°C.

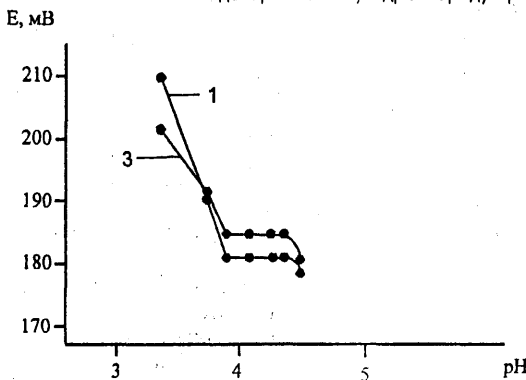


Рис. 2. Вплив рН розчинів бромгексину гідрохлориду на ЕРС ланцюга (1) (мембрани 1, 3).

тами, показали, що найкращі електроаналітичні характеристики мають мембрани з іонними асоціатами бромгексину з фосфорновольфрамовою кислотою як електроактивною речовиною.

За результатами виміру ЕРС ланцюга (1) було встановлено, що електродна функція досліджуваних бромгексинселективних електродів лінійна в інтервалі концентрацій $(2,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$ – $(5,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-3}$ моль/л з крутизою $59,4 \pm 0,9$ мВ (рис. 1), що є величиною, близькою до теоретичної (для однозарядного катіона — 59,2 мВ при 25°C).

Мінімальна концентрація бромгексину гідрохлориду, що можна визначити запропонованим електродом, складає $6,17 \cdot 10^{-5}$ М (мембрана 1) та $6,61 \cdot 10^{-5}$ М (мембрани 2-3).

У табл. 1 наведені основні експлуатаційні характеристики запропонованих бромгексинселективних електродів.

Дані табл. 1 свідчать про те, що електроди 1-3 мають високостабільний потенціал, швидко готуються до роботи, мають малий час відгуку.

Таблиця 1

Основні експлуатаційні характеристики бромгексинселективних електродів

Характеристики	Мембрана	
	без захисної плівки 1	з захисною плівкою 2-3
Тривалість кондиціонування, дїб	5	7
Робочий ресурс, дїб	80*	75*
Час відгуку, с	5	7
Дрейф потенціалу, мВ/тижд.	0,5	0,3

* дослідження тривають

Таблиця 2

Коефіцієнти потенціометричної селективності бромгексинселективного електрода до сахарози

Мембрана	$\lg K_{сел}$
1 (без захисної плівки)	-1,28
2-3 (з захисною плівкою)	-1,33

Розраховані коефіцієнти потенціометричної селективності бромгексинселективного електрода до сахарози наведені у табл. 2 і свідчать про те, що сахароза практично не заважає визначенню концентрації іонів бромгексину.

Результати досліджень інтервалу рН працездатності електродів наведені на рис. 2.

Вищенаведені дані свідчать, що потенціал запропонованого нами ІСЕ на бромгексин стійкий в інтервалі рН 3,90-4,35, тому рекомендовано підкислювати досліджувані розчини 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до рН 4,0-4,1 або готувати розчини на ацетатній буферній суміші з вказаним значенням рН.

ВИСНОВКИ

1. Розроблена мембрана твердоконтактного бромгексинселективного електрода, яка містить як електроактивну речовину іонні асоціати бромгексину з фосфорновольфрамовою кислотою.

2. Досліджені електроаналітичні характеристики бромгексинселективного електрода; встановлено, що крутизна його електродної функції складає $59,4 \pm 0,9$ мВ, інтервал лінійності — $(2,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$ – $(5,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-3}$ М; електродна функція не змінюється в інтервалі рН 3,90-4,35; величина добового дрейфу потенціалу — не більше 0,5 мВ/доб.

3. Встановлено, що електроди з захисною плівкою дещо менш чутливі (мінімальна концентрація, що визначається, складає $6,61 \cdot 10^{-5}$ М, в той час як для електрода без плівки — $6,17 \cdot 10^{-5}$ М; час відгуку — 7 с та 5 с відповідно), але мають більш стабільний потенціал (добовий дрейф — 0,3 мВ).

4. Доведено, що сахароза в умовах експерименту не заважає визначенню бромгексину за допомогою розробленого бромгексинселективного електрода.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болотов В. В., Полуян С. М., Костіна Т. А. // *Фізіологічно активні речовини*. — 2000. — №2 (30). — С. 48-51.
2. Зареченський М. А., Кизим О. Г., Болотов В. В. // *Вісник фармації*. — 2000. — №3. — С. 23-25.
3. Лурье Ю. *Справочник по аналитической химии*. — М.: Химия, 1989. — 448 с.
4. Неон Т. А., Цыганок Л. П., Ткач В. И. // *Журн. аналит. хим.* — 2001. — Т. 56, №1. — С. 56-59.
5. Никольский В. П., Матерова Е. А. *Ионселективные электроды*. — Л.: Химия, 1980. — 240 с.
6. Номенклатурные правила ИЮПАК по химии. — Т. 4. *Аналитическая химия / Под ред. Ю.А.Золотова и Е.Я.Неймана*. — М.: ВИНТИ, 1985. — 180 с.
7. Arafat T. // *Anal. Lett.* — 1990. — Vol. 23, №2. — P. 311-326.
8. Bakker E., Telting-Diai M. // *Anal. Chem.* — 2002. — Vol. 74, №12. — P. 2781-2799.
9. Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals body fluids and postmortem material. — London: The Pharm. Press, 1986. — 1200 p.
10. Eisman M., Gallego M., Valcarcel M. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 1993. — Vol. 11 (4-5). — P. 301-305.
11. El-Ansary A. L., Issa Y. M., Tag-Eldin A. S. // *Electroanalysis*. — 2001. — Vol. 13, №14. — P. 1203-1208.
12. *Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology / By Marcel Decker*. — New York, Toronto, Tokyo, 2002. — 3032 p.
13. *European Pharmacopea*. — 4 ed. — Council of Europe. — Strasbourg, 2002. — 2416 p.
14. Gasparic Jiri. // *Chem. Listy*. — 2000. — Vol. 94, №5. — С. 288-291.
15. Gobbels M. J., Spitznas M. // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1994. — Vol. 350. — P. 385-391.
16. Hauser P. S., Chiang D. W. // *Anal. Chim. Acta*. — 1995. — Vol. 332, №2-3. — P. 241-248.
17. Improvement of some pharmaceutical properties of drugs by cyclodextrin complexation. 3. Bromhexine hydrochloride // *Pharmazie*. — 1995. — Vol. 50 (6). — P. 408-410.
18. Johansson M., Lenngren S. // *J. Chromatogr. Biomed. Appl.* — 1988. — Vol. 432, №3. — P. 243-252.
19. Khalil S., Elrabiehi M. M. // *Microchem. J.* — June 1999. — Vol. 62, №2. — P. 237-243.
20. Lau O. W., Cheung I. M. // *Analyst*. — 1990. — Vol. 115 (10). — P. 1349-1353.
21. Nikolski B. P., Materova E. A. // *Ion-Selective Electrode Rev.* — 1985. — Vol. 57, №1. — P. 3-39.

УДК 615.235:577.352.523:541.135.5

РАЗРАБОТКА ТВЕРДОКОНТАКТНОГО ЭЛЕКТРОДА, СЕЛЕКТИВНОГО К БРОМГЕКСИНУ

В.В.Болотов, М.А.Зареченский, Л.Ю.Клименко, В.П.Мороз
 Разработан твердоконтактный бромгексинселективный электрод с пластифицированной поливинилхлоридной мембраной, содержащей в качестве электродоактивного вещества ионные ассоциаты бромгексина с фосфорновольфрамовой кислотой. Интервал линейности электродной функции находится в пределах $(2,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$ – $(5,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-3}$ М, крутизна электродной функции — $59,4 \pm 0,9$ мВ. Интервал рН работоспособности электрода — 3,90–4,35. Минимальная определяемая концентрация бромгексина составляет $6,4 \pm 0,2 \cdot 10^{-5}$ М. Рабочий ресурс — не менее 2 месяцев. Предложенный электрод, селективный к бромгексину, может быть рекомендован к применению в медицине и фармации.

UDC 615.235:577.352.523:541.135.5

DEVELOPMENT OF SOLID CONTACT BROMHEXINE SELECTIVE ELECTRODE

V.V.Bolotov, M.A.Zarechensky, L.Yu.Klimenko, V.P.Moroz
 Bromhexine selective solid contact electrode with the plasticized polyvinylchloride membrane containing ionic associates of bromhexine with phosphotungstic acid as ionophore has been developed. The linear range of the electrode function is $(2,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$ – $(5,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-3}$ M with a slope of $59,4 \pm 0,9$ mV/decade. The potentiometric response is independent of the pH of the solution in the pH range 3,90–4,35. The detection limit of bromhexine concentration is $6,4 \pm 0,2 \cdot 10^{-5}$ M. The working resource is not less 2 months. The bromhexine selective electrode proposed can find an application in medicine and pharmacy.