

УДК 615.246.8:577.352.523

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТВЕРДОКОНТАКТНОГО ЛОПЕРАМИДСЕЛЕКТИВНОГО ЭЛЕКТРОДА

В.В.Болотов, М.А.Зареченский, В.Г.Ткаченко

Национальный фармацевтический университет,
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: press@ukrifa.kharkov.ua

Ключевые слова: лоперамид; ионселективный электрод; ионометрия; токсикологический анализ; нитрокобальтат натрия

Разработан состав мембранны твердоконтактного лоперамидселективного электрода для определения концентрации лоперамида в водно-спиртовых растворах. Предлагаемый электрод может найти применение в химико-фармацевтической промышленности, при проведении фармацевтического и химико-токсикологического анализа.

SOLIDCONTACT LOPERAMIDESELECTIVE ELECTRODE DEVELOPMENT AND EXAMINATION

V.V.Bolotov, M.A.Zarechensky, V.G.Tkachenko

Compound membrane of solidcontact loperamideselective electrode for determination loperamide concentration in alcohol solution has been designed. Suggested ion-selective electrode to loperamide can find application in a chemical-pharmaceutical industry, pharmaceutical and chemical and toxicological analysis.

РОЗРОБКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТВЕРДОКОНТАКТНОГО ЛОПЕРАМІДСЕЛЕКТИВНОГО ЕЛЕКТРОДУ

В.В.Болотов, М.А.Зареченский, В.Г.Ткаченко

Розроблено склад мембрани твердоконтактного лоперамідселективного електроду для визначення концентрації лопераміду у водно-спиртових розчинах. Запропонований електрод може знайти застосування в хіміко-фармацевтичній промисловості, фармацевтичному і хіміко- токсикологічному аналізі.

Лоперамид (имодиум) находит широкое применение в медицинской практике как эффективное антидиарейное средство [1]. Интерес к лоперамиду в химико-токсикологическом отношении связан с многочисленными случаями отравления этим препаратом [2]. Для его аналитического контроля в субстанции и лекарственных формах (таблетках, капсулах) используются методы: УФ-, ИК-спектроскопии [3], ТСХ [4], ВЭЖХ [5]. В последние годы существенно возрос интерес к использованию ионометрии и ионоселективных электродов в фармацевтическом анализе [6-9]. Однако ионометрический анализ лоперамида усложняется его низкой растворимостью в водных растворах $<1,95 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³ [10]. В водно-спиртовых растворах растворимость лоперамида увеличивается до $2,6 \cdot 10^{-2}$ моль/дм³ [10], что делает возможным его ионометрический анализ в этих средах. Однако в доступной нам литературе мы не нашли сведений об ионоселективных электродах на лоперамид. В связи с этим становится актуальной разработка лоперамидселективного электрода и методик ионометрического анализа с его помощью.

С целью разработки лоперамидселективных электродов для ионометрического анализа в водно-спиртовых средах были исследованы пластифицированные диоктилфталатом, дигидрофталатом поливинилхлоридные мембранны, содержащие

в качестве электродоактивного вещества ионные ассоциаты лоперамида с гетерополикислотами — Н₃[PMo₁₂O₄₀], Н₃[PW₁₂O₄₀], Н₄[SiMo₁₂O₄₀], Н₄[SiW₁₂O₄₀], а также с На₃[Co(NO₂)₆]. Указанные кислоты и соли растворимы в водно-спиртовых растворах и дают с рядом органических катионов малорастворимые соединения в водных и водно-спиртовых растворах; они растворимы в органических растворителях пластификаторах. Это позволяет использовать их в качестве электродоактивных веществ мембран ионоселективных электродов [11-16].

Все разрабатываемые электроды приготавливали твердоконтактными, так как они обладают более высокими эксплуатационными характеристиками по сравнению с жидкоконтактными [17].

Предварительные исследования электродоаналитических характеристик мембранны лоперамидселективных электродов на основе ионных ассоциатов лоперамида с Н₃[PMo₁₂O₄₀], Н₄[SiW₁₂O₄₀] и На₃[Co(NO₂)₆] показали, что наилучшими характеристиками обладают мембранны, содержащие в качестве электродоактивного вещества ионный ассоциат лоперамида с На₃[Co(NO₂)₆]. Поэтому все дальнейшие исследования проводили только с указанным электродоактивным веществом.

Состав ассоциата лоперамида с На₃[Co(NO₂)₆] устанавливали потенциометрическим титровани-

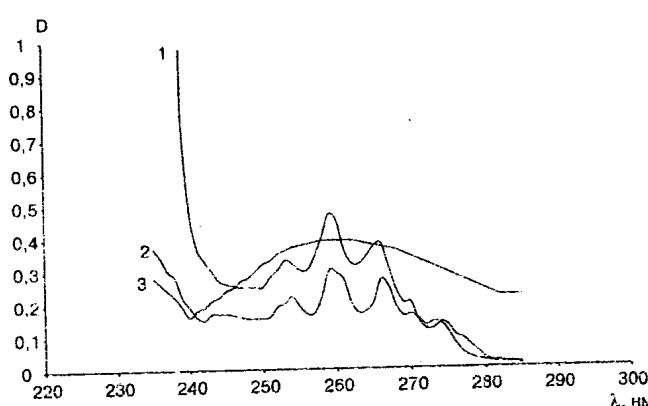
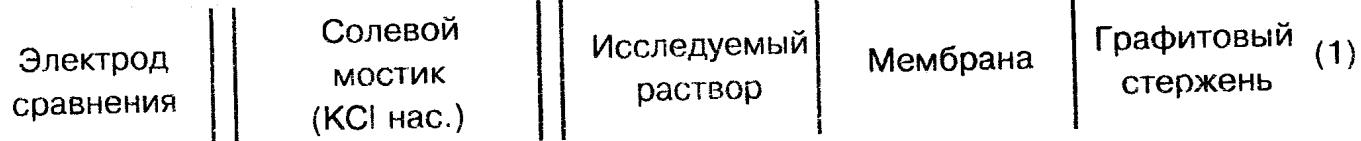
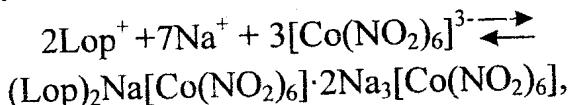


Рис. 1. УФ-спектри поглощення розчинів: лопераміда (1), електроактивного речовини (2), гексанітрокобальтата натрія (3).



Схема

ем лоперамида свежеприготовленним розчином $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$ з лоперамідселективним індикаторним електродом. При цьому було встановлено, що співвідношення лоперамід (Lop): $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6] = (2,0 \pm 0,5 : 3,0 \pm 0,5)$ при $n=5$ і $P=0,95$ відповідає наступному взаємодействію:



де: Lop^+ — катіон лоперамида.

Ісследования взаимодействия лоперамида с $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$ проводили также спектрофотометрически в УФ области: 235–285 нм. Для этого были сняты УФ-спектры водно-спиртовых растворов: $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$ ($C=2,48 \cdot 10^{-4}$ моль/дм 3), лоперамида ($C_{\text{Lop}}=7,79 \cdot 10^{-4}$ моль/дм 3) и насыщенного раствора электроактивного вещества. Из приведенных спектров (рис. 1) следует, что УФ-спектры исходных реагентов и насыщенного раствора образовавшегося соединения аналогичны.

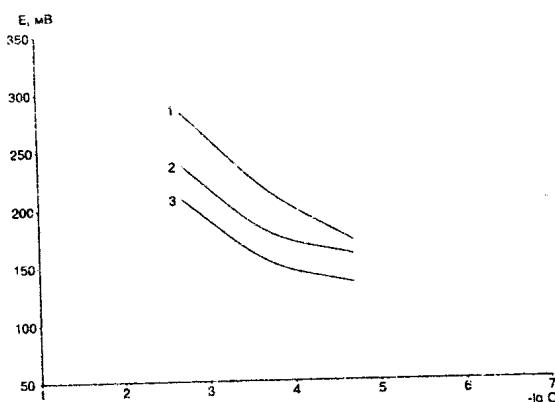


Рис. 2. Залежність електродної функції лоперамідселективного електрода від концентрації водно-спиртового розчину: (1) –30%, (2) –35%, (3) –40%.

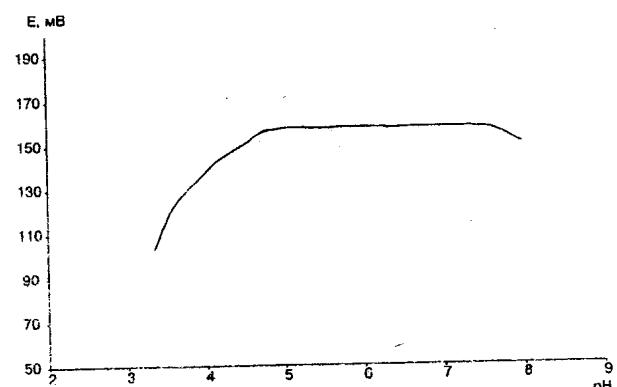


Рис. 3. Вплив pH на величину потенціала лоперамідселективного електрода при однаковій концентрації лопераміда.

Це вказує на те, що в утворюваному продукті збереглися хромофорні системи исходних реагентів і, слідоватимо, між компонентами існує лише електростатичне взаємодействіе, т.е. це вказує на іонно-ассоціативний характер взаємодії лоперамида з $[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]^{3-}$. Входящий в склад асоціата катіон натрія обумовлює чутливість лоперамідселективного електрода до катіону натрія. Це було установлено експериментально: в інтервалі концентрації хлориду натрія $2,0 \cdot 10^{-2} — 2,0 \cdot 10^{-3}$ моль/дм 3 крутізна електродної функції становить 57,4 мВ, що близко до теоретичного значення (59,2 мВ) для однозарядного катіона.

По результатам змірювань ЕДС цепі (1) в 30%–40% водно-спиртових розчинах лоперамида було встановлено, що найбільший інтервал лінійності електродної функції лоперамідселективного електрода набувається в 30% водно-спиртовому розчині лоперамида з крутізною 59,5 мВ, т.е. з близькою до теоретичної для однозарядного катіона (59,2 мВ) при 25°C (рис. 2). Інтервал лінійності становить $(2,0 \pm 0,2) \cdot 10^{-3} — (4,0 \pm 0,4) \cdot 10^{-5}$ М і може бути описано лінійним уравненням:

$$E = (438,0 \pm 0,5) + (59,39 \pm 0,3) \lg C_{\text{Lop}},$$

де: Е — ЕДС цепі (1), мВ; C_{Lop} — концентрація розчинів лоперамида, моль/дм 3 .

Розрахований коефіцієнт кореляції в заданому інтервалі концентрацій становив 0,9935, що відповідає строгій лінійності електродної функції в цьому інтервалі концентрацій лоперамида.

Мінімально вимірювана концентрація лоперамида в 30% водно-спиртовому розчині, встановлена графічним методом, становить $1,5 \cdot 10^{-5}$

Таблиця 1

Значення $K_{\text{сел}}$ лоперамидселективного електрода

Мешаючі іоны	$K_{\text{сел}}$
Na^+	$3,6 \cdot 10^{-1}$
K^+	$1,1 \cdot 10^{-1}$

моль/дм³. Время отклика электрода не превышает 20-25 с. Непрерывный рабочий ресурс электрода — 30-35 суток. Такой срок работы электрода связан с вымыванием из мембраны электроактивного вещества и органического растворителя-пластификатора, что характерно при работе мембранных ионоселективных электродов в неводных средах [18].

Исследования зависимости потенциала лоперамидселективного электрода от pH раствора при постоянном значении $C_{\text{Lop}} = 2 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³ показывает, что в интервале pH 4,75-7,5 потенциал электрода существенно не изменяется (рис. 3). Это позволяет в этом диапазоне pH не проводить предварительного забуферивания анализируемых растворов при выполнении ионометрического анализа. Суточный дрейф потенциала исследованного электрода не превышает 2 мВ.

Рассчитанные коэффициенты потенциометрической селективности $K_{\text{сел}}$ лоперамидселективного электрода представлены в табл. 1.

Експериментальна части

В работе были использованы следующие реактивы: лоперамид фармакопейной чистоты, этиловый спирт 96%, кислоты: фосфорномолибденовая, кремневольфрамовая, гексанитрокобальтат натрия, дибутилфталат, диоктилфталат, нитробензол, циклогексанон, порошкообразный поливинилхлорид марки С-70, активированный уголь — все реактивы квалификации “ч. д. а.”.

Синтез электроактивного вещества

В качестве исходных компонентов для получения электроактивного вещества использовали $2,0 \cdot 10^{-3}$ моль/дм³ растворы лоперамида гидрохлорида и $2,0 \cdot 10^{-3}$ моль/дм³ растворы соответствующих реагентов: фосфорномолибденовой, кремневольфрамовой кислот и натрия гексанитрокобальтата. В качестве растворителя для указанных реагентов применяли 30% водно-спиртовый раствор.

К растворам этих реагентов прибавляли избыточное количество раствора лоперамида. Полученные осадки отделяли от жидкой фазы центрифугированием и промывали дистиллированной водой до отрицательной реакции на хлорид-ион (с нитратом серебра). После этого осадки высушивали до постоянной массы при температуре 50-60°C.

Приготування мембрани композиції

Оптимальний состав мембранных композиций представлен в табл. 2.

В сухой блюкс помещали 4-5 см³ циклогексанона, нагревали его до 45-50°C и небольшими пор-

Таблиця 2

Оптимальний состав мембраних композицій

Компоненты мембрани	Содержание, мг
Поливинилхлорид ПЖ-С-70	250 ± 10
Пластификатор	400 ± 10
Электроактивное вещество	20 ± 1
Уголь активированный мелкодисперсный ОУ-А	5 ± 1

циями при непрерывном перемешивании с помощью электромагнитной мешалки вводили в него порошкообразный поливинилхлорид. Перемешивание проводили до полного растворения поливинилхлорида. Затем в раствор вводили пластификатор, перемешивали смесь в течение 2-3 минут и вводили электроактивное вещество. Смесь перемешивали до растворения электроактивного вещества, а затем добавляли высокодисперсный активированный уголь. Полученную смесь гомогенизировали в течение 30-40 минут.

Ізготовлення твердоконтактного електрода

Конструктивно лоперамидселективный электрод представляет собой полихлорвиниловий стержень диаметром 10 мм и длиной 100 мм. Внутри этого стержня высушенено 2 соосных канала: первый диаметром 3 мм и длиной 90 мм и второй диаметром 5 мм до конца стержня. В канал большего диаметра запрессован стержень из графита спектральної чистоти, на внутренний торец которого гальванически нанесен слой меди и припаян вывод электрода. На наружный торец запрессованного графитового стержня, предварительно сошлифованного заподлицо с корпусом электрода, наносили по каплям слой мембрани композиції. Нанесений слой высушивали при температуре 25-30°C, а затем вновь наносили гомогенизованную композицію. Операцию повторяли до образования мембрани толщиной 0,4-0,5 мм.

После высыхания мембрани электроды кондиционировали в $2,0 \cdot 10^{-3}$ моль/дм³ водно-спиртовом растворе лоперамида гидрохлорида в течение 3 суток.

Исследование электроаналитических характеристик приготовленных мембран в водно-спиртовых растворах лоперамида проводили с использованием электрохимической цепи, показанной на схеме.

Измерение ЭДС цепи (1) выполняли на иономере И-130.

Электродную функцию лоперамидселективного электрода исследовали в интервале концентраций $2 \cdot 10^{-3}$ — $1 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³ лоперамида. Растворы при измерениях термостатировали при 25°C.

Влияние pH водно-спиртового раствора лоперамида на электродную функцию лоперамидселективного электрода изучали в интервале pH 3,0-8,0 при постоянной концентрации лоперамида, равной $2 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³. Показатель pH водно-спир-

того раствора устанавливали потенциометрически, а pH водно-спиртовых растворов лоперамида определяли с использованием стеклянного электрода ЭСЛ-43-07, проградуированного относительно водных стандартных буферных растворов.

Влияние на электродную функцию лоперамид-селективного электрода концентрации этилового спирта в водно-спиртовых растворах лоперамида изучали в интервале концентраций 30%-40%.

Величины коэффициентов потенциометрической селективности определяли методом бионных потенциалов [18].

Выводы

1. Осуществлен синтез электроактивного вещества для мембраны лоперамид-селективного электрода на основе лоперамида и $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$. Ме-

тодом потенциометрического титрования растворов лоперамида раствором $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$ с помощью разработанного лоперамид-селективного электрода установлено, что указанные вещества реагируют в соотношении (2:3) и полученному веществу приписана формула:



Ионно-ассоциативный характер связи в полученном соединении подтвержден УФ-спектрами.

2. Разработан состав мембранны ионоселективных электролов на лоперамид. Исследованы электроаналитические характеристики лоперамид-селективного электрода и установлено, что крутизна электродной функции составляет $59,5 \pm 2$ мВ, интервал линейности $-4,0 \cdot 10^{-5} - 2,0 \cdot 10^{-3}$ моль/дм³, рабочий ресурс электрода — не менее 30 суток. Работоспособность электрода сохраняется в интервале pH 4,75-7,50.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ericsson C.D. // *Infect. Dis. Clin. North Am.* — 1998. — №12. — P. 285-303.
2. Clancy T., Korberly C., Temple B. et al. // *J. Toxicol.* — 1997. — Vol. 35, №1. — P. 11-20.
3. Leung C.P., Au-Yeung C.Y. // *J. Chromatogr.* — 1988. — Vol. 449, №5. — P. 341-344.
4. Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceutical body fluids and post-mortem material. — London: The Pharm. Press, 1986. — 1223 p.
5. Ganbmann A., Klingmann J., Burhenne Y. et al. // *Chromatographia*. — 2001. — Vol. 53, №11/12. — P. 656-660.
6. Кулапина Е.Н., Баринова О.В. // Хим.-фарм. журн. — 1997. — №12. — С. 40-45.
7. European Pharmacopoeia. Suppl. / 3 Ed. — Council of Europe Strasbourg, 1998. — P. 1191.
8. Encyclopedia of Pharmaconical Technology / Mercel Dekker. — New York, Toronto, Tokio, 2002. — 3032 p.
9. Bakker E., Telting-Diaz M. // *Anal. Chem.* — 2002. — Vol. 74, №12. — P. 2781-2800.
10. The Merk index an Encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. / 13 Ed. — Whitehouse Station, NJ, 2001. — P. 898.
11. Болотов В.В., Зареченский М.А., Мороз В.П. // Фізіологічно активні речовини. — 2000. — №2 (28). — С. 75-77.
12. Зареченский М.А., Болотов В.В. // Фізіологічно активні речовини. — 2001. — №2 (32). — С. 41- 46.
13. Li Juan Peng, Meng Liang Wen, Yun Yao. // *J. Pharm. and Biomed. Anal.* — 2002. — Vol. 30, №3. — P. 667-673.
14. El-Ansary A.L., Issa Y.M., Tag-Eldin A.S. // *Electroanalysis*. — 2001. — Vol. 13, №14. — P. 1203-1208.
15. Wagiha H. Machmoud. // *Anal. Chim. Acta*. — 2001. — Vol. 436, №2. — P. 199-206.
16. Gasparic Jiri. // *Chem. Listy*. — 2000. — Vol. 94, №5. — С. 288-291.
17. Hauser P. S., Chiang D. W. // *Anal. Chim. Acta*. — 1995. — Vol. 332, №2-3. — P. 241-248.
18. Никольский Б.П., Матерова Е.А. Ионоселективные электролды. — Л.: Химия, 1980. — 240 с.

Надійшла до редакції 06.05.2003 р.