

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

УДК 615.214.24:543.857.6

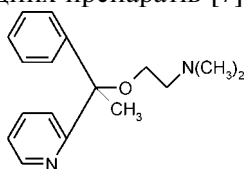
РОЗРОБКА ТВЕРДОКОНТАКТНОГО ЕЛЕКТРОДУ, СЕЛЕКТИВНОГО ДО ДОНОРМІЛУ

В.В.Болотов, І.М.Іванчук, Г.Л.Кобзар

Національний фармацевтичний університет
Івано-Франківський державний медичний університет

Розроблено твердоконтактний донорміселективний електрод з пластифікованою полівінілхлоридною мембраною, що містить як електроактивну речовину іонний асоціат доксиламіну з фосфорномолібденовою кислотою. Інтервал лінійності електродної функції знаходиться в межах $(1,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$ — $(1,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$ м, крутизна електродної функції — $58,1 \pm 0,9$ мВ. Інтервал рН працездатності електроду — 4,7-9,0. Мінімальна концентрація донормілу, що визначається, складає $3,2 \cdot 10^{-5}$ м. Робочий ресурс — не менше 1 року. Згідно з коефіцієнтами потенціометричної селективності за допомогою розробленого донорміселективного електроду можна проводити визначення донормілу у присутності Na^+ , K^+ , Zn^{2+} та Ca^{2+} . Висока чутливість електроду до димедролу не дозволяє проводити визначення донормілу у його присутності. Запропонований електрод, селективний до донормілу, може бути рекомендований до застосування в медицині і фармації.

Донорміл (доксиламіну сукцинат) — N,N-диметил-2-[1-феніл-1-(піридиніл)-етокси]-етанамін — снодійний засіб, що в Україні належить до препаратів безрецептурного відпуску на відміну від інших препаратів, що застосовуються для лікування розладів сну, і тому вельми популярний серед усіх верств населення [7, 17]. Окрім цього донорміл виявляє антигістамінну та М-холінолітичну дію, а тому іноді входить до складу комплексних протизастудних препаратів [7].



донорміл

За даними наукової літератури донорміл становить інтерес у хіміко-токсикологічному відношенні [6, 13, 14, 16]. Клінічна картина отруєнь донормілом та морфологічні зміни в організмі при

цьому не є характерними та мають багато спільного з препаратами групи бензодіазепінів та димедролом (димедрол та донорміл схожі як за фармакодинамікою, так і за хімічною структурою) [13]. Діагностика отруєнь цим препаратом, як і взагалі снодійними засобами, ускладнюється ще тим, що разом з ним застосовуються інші препарати (бензодіазепіни, фенотіазини, золпідем, варфарин, лепонекс, фенобарбітал та ін.) [6, 14, 16]. Саме тому в діагностиці цих отруєнь велике значення мають результати хіміко-токсикологічних досліджень.

Перспективним методом хіміко-токсикологічного аналізу є іонметрія з використанням іонселективних електродів [8, 10]. Вона дозволяє проводити визначення речовини за фармакологічно активною частиною молекули, не потребує використання дорогого обладнання та спеціальних допоміжних реактивів.

З метою розробки донорміселективного електроду нами були досліджені пластифіковані мембрани на основі полівінілхлориду, що містять як електроактивні речовини іонні асоціати катіону доксиламіну з аніонами гетерополюксислот структури Кеггіна (фосфорновольфрамової, кремнієвольфрамової та фосфорномолібденової). Зазначені 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 електроактивні речовини [1, 2, 9, 11].

При виборі способу конструктивного рішення щодо електроду було враховано, що твердоконтактні електроди значно більш технологічні в експлуатації, ніж електроди з рідинним внутрішнім контактом та мають кращі електроаналітичні характеристики [12, 15]. Тому на основі отриманих іонних асоціатів було розроблено мембрани саме твердоконтактних донорміселективних електродів.

Експериментальна частина

У роботі були використані наступні реактиви: доксиламіну сукцинат та срібло колоїдне (колар-

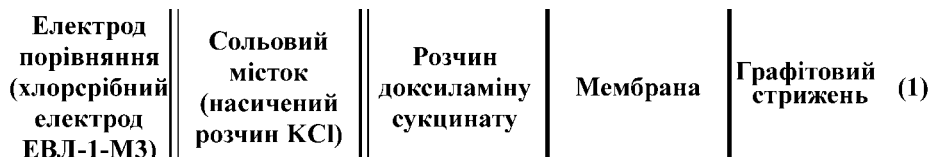


Рис. 1. Гальванічний елемент.

гол) 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 доксиламіну сукцинату у воді, 3% розчини фосфорновольфрамової та фосфорномолібденової кислоти і 4% розчин кремнієвольфрамової кислоти у воді.

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

Осади витримують у маточному розчині протягом 50–60 хв, а потім відокремлюють центрифугуванням і промивають декілька разів дистильованою водою, кожен раз піддаючи центрифугуванню. Після цього їх висушують при 60–70°C до постійної маси.

Склад мембранної композиції досліджуваних електродів наступний:

- полівінілхлорид порошкоподібний С-70 250±10 мг
- дибутилфталат 400±8 мг
- електродоактивна речовина 10±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 електромагнітною мішалкою, після чого в розчин вводять дибутилфталат, перемішують суміш протягом 3–5 хв та вводять електродоактивну речовину, знову 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 донорміселективного електроду. Корпус ІСЕ на донорміл 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 запресовано графітовий стрижень спектральної чистоти, на внутрішній торець якого гальванічно нанесено шар міді і припаяно металевий струмовідвід електроду.

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

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.

Після висушування мембрани електроди кондиціонують в 1,0 · 10⁻³ М розчині доксиламіну сукцинату протягом 5–12 діб.

Електродну функцію електродів, селективних до донормілу, вивчали з використанням гальванічного елемента (рис. 1).

Електродні функції донорміселективних електродів досліджували у розчинах доксиламіну сукцинату з концентраціями 1,0 · 10⁻⁶ — 1,0 · 10⁻² моль/л. Розчини при вимірюваннях термостатували при температурі 25±0,1°C. Вимірювання електрорушійної сили (ЕРС) елемента виконували на іономірі І-130.

Визначення межі виявлення доксиламіну сукцинату у водних розчинах запропонованим ІСЕ на препарат проводили відповідно до вимог ІUPAC [4].

Для дослідження інтервалу рН працездатності розробленого ІСЕ використовували розчини доксиламіну сукцинату в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої та в 0,1 М розчині натрію гідроксиду. Значення рН приготованих розчинів доксиламіну сукцинату контролювали потенціометрично за допомогою рН-метра рН-121 з використанням скляного електроду ЕВЛ-43-07. Концентрація розчинів доксиламіну сукцинату, що досліджувались, складала 1,0 · 10⁻⁴ моль/л.

Селективність розроблених мембран вивчали відносно іонів натрію, калію, цинку, кальцію, а також відносно димедролу. Для дослідження потенціометричної селективності використовували розчини доксиламіну сукцинату з концентрацією 1,0 · 10⁻⁴ та 1,0 · 10⁻³ моль/л, розчини димедролу з концентрацією 1,0 · 10⁻⁴, 1,0 · 10⁻³ та 1,0 · 10⁻² моль/л та розчини доксиламіну сукцинату з концентрацією 1,0 · 10⁻⁴ моль/л в розчинах калію хлориду, натрію хлориду, кальцію хлориду, цинку хлориду з концентрацією 1,0 · 10⁻² моль/л. Величини коефіцієнтів потенціометричної селективності розраховували за методом змішаних розчинів [3, 5].

Результати та їх обговорення

Попередні дослідження електроаналітичних характеристик мембран донорміселективних електродів, отриманих на основі іонних асоціатів доксиламіну з фосфорновольфрамовою, кремнієвольф-

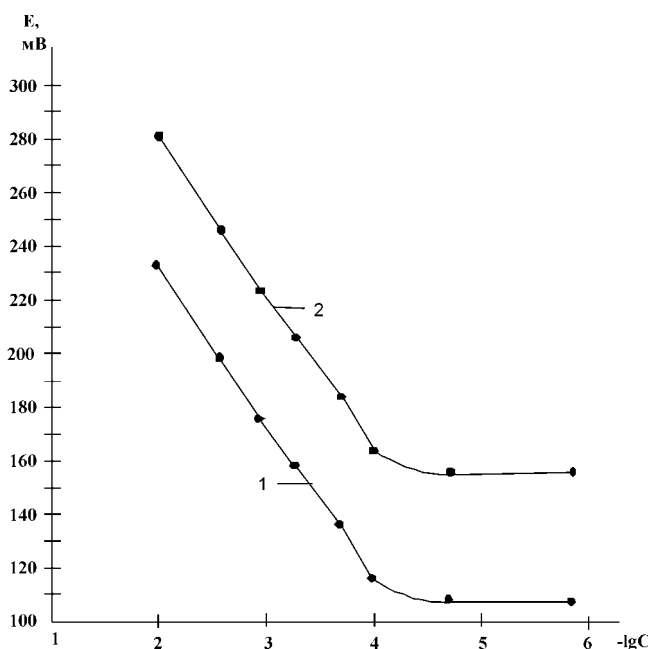


Рис. 2. Електродна функція мембран 1 та 2, чутливих до донормілу при 25°C.

рамовою та фосфорномолібденовою кислотами, показали, що найкращі електроаналітичні характеристики мають мембрани з іонним асоціатом доксиламіну з фосфорномолібденовою кислотою як електроактивною речовиною.

За результатами вимірювання ЕРС ланцюга (1) було встановлено, що електродна функція досліджуваних донормілселективних електродів (мембрани 1 та 2) лінійна в інтервалі концентрацій $(1,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$ — $(1,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$ моль/л з крутизою 58,1±0,9 мВ (рис. 2), що є величиною, близькою до теоретичної (для однозарядного катіону — 59,2 мВ при 25°C).

Мінімальна концентрація доксиламіну сукцинату, що можна визначити запропонованим електродом, складає $3,2 \cdot 10^{-5}$ М.

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

Дані табл. 1 свідчать про те, що запропонований електрод має стабільний потенціал, швидко готується до роботи, має малий час відгуку.

Таблиця 1

Основні експлуатаційні характеристики донормілселективних електродів

Характеристики	Мембрана
Тривалість кондиціонування, діб	5-7
Робочий ресурс, діб	380*
Час відгуку, с	15-20
Дрейф потенціалу, мВ/тижд.	0,3-0,5

* дослідження тривають

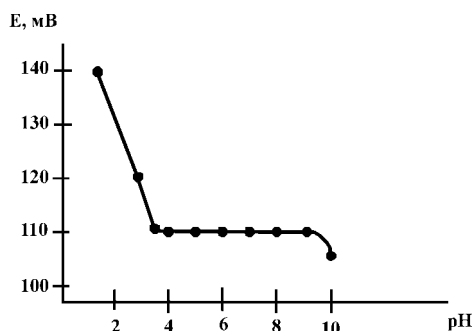


Рис. 3. Вплив рН розчинів донормілу сукцинату на ЕРС ланцюга (1) (мембрана 1).

Таблиця 2

Коефіцієнти потенціометричної селективності донормілселективного електроду

Досліджуваний іон	$K_{сел}$
Na^+	$3,0 \cdot 10^{-3}$
K^+	$3,5 \cdot 10^{-3}$
Zn^{2+}	$7,0 \cdot 10^{-2}$
Ca^{2+}	$5,0 \cdot 10^{-2}$

Результати досліджень інтервалу рН працездатності електродів наведені на рис. 3.

Вищенаведені дані свідчать, що потенціал запропонованого нами ІСЕ на донорміл стійкий в інтервалі рН 4,7-9,0.

Розраховані коефіцієнти потенціометричної селективності донормілселективного електроду наведені у табл. 2 і свідчать про те, що досліджувані іони мають вплив на потенціал донормілселективного електроду, але дозволяють проводити потенціометричне визначення донормілу в присутності Na^+ , K^+ , Zn^{2+} та Ca^{2+} за умови введення відповідних катіонів до стандартних розчинів донормілу.

По відношенню до димедролу розроблений електрод виявляє побічну електродну функцію, проте вона є нестабільною, що виключає можливість визначення донормілу у присутності димедролу.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено мембрану твердоконтактного донормілселективного електроду, що містить як електроактивну речовину іонний асоціат доксиламіну з фосфорномолібденовою кислотою та дибутилфталат як пластифікатор.

2. Досліджено електроаналітичні характеристики донормілселективного електроду; встановлено, що крутизна його електродної функції складає 58,1±0,9 мВ, інтервал лінійності — $(1,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$ — $(1,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$ М; електродна функція не змінюється в інтервалі рН 4,7-9,0; величина добового дрейфу потенціалу — не більше 0,5 мВ/доб.

3. Доведено, що згідно з коефіцієнтами потенціометричної селективності за допомогою розробленого донормілселективного електроду мож-

на проводити визначення дономілу у присутності Na^+ , K^+ , Zn^{2+} та Ca^{2+} , проте висока чутливість електроду до димедролу не дозволяє проводити визначення дономілу у його присутності.

4. Зазначений електрод можна використовувати в аналізі лікарських форм дономілу та витяжок із біологічного матеріалу з метою кількісного визначення препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зареченський М.А., Кизим О.Г., Болотов В.В. // Вісник фармації. — 2000. — №3. — С. 23-25.
2. Неон Т.А., Цыганок Л.П., Ткач В.И. // Журн. аналит. хим. — 2001. — Т. 56, №1. — С. 56-59.
3. Никольский В.П., Матерова Е.А. Ионселективные электроды. — Л.: Химия, 1980. — 240 с.
4. Номенклатурные правила ИЮПАК по химии. Т. 4. Аналитическая химия / Под ред. Ю.А.Золотова и Е.Я.Неймана. — М.: ВИНТИ, 1985. — 180 с.
5. Морф В. Принципы работы ионселективных электродов и мембранный транспорт. — М.: Мир, 1985. — 280 с.
6. Bockholdt B., Klug E., Schneider V. // Forensic Sci. Int. — 2001. — Jun. — Vol. 1, №119 (1). — P. 138-140.
7. Eccles R., Van Cauwenberge P., Tetzloff W. // J. Pharm. Pharmacol. — 1995. — Dec., №47 (12A). — P. 990-993.
8. Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology / By Marcel Decker. — New York, Toronto, Tokyo, 2002. — 3032 p.
9. El-Ansary A.L., Issa Y.M., Tag-Eldin A.S. // Electroanalysis. — 2001. — Vol. 13, №14. — P. 1203-1208.
10. European Pharmacopoeia. — 4 ed. — Council of Europe. Strasbourg, 2002. — 2416 p.
11. Gasparic Jiri. // Chem. Listy. — 2000. — Vol. 94, №5. — С. 288-291.
12. Hauser P.S., Chiang D.W. // Anal. Chim. Acta. — 1995. — Vol. 332, №2-3. — P. 241-248.
13. Koppel C., Tenczer J., Ibe K. // Hum. Toxicol. — 1987. — Sep., №37 (9). — P. 355-359.
14. Levine B., Klette K., Radentz S. // Forensic Sci. Int. — 1996. — Jul. — Vol. 31, №81 (1). — P. 73-76.
15. Nikolski B.P., Materova E.A. // Ion-Selective Electrode Rev. — 1985. — Vol. 57, №1. — P. 3-39.
16. Siek T.J., Dunn W.A. // J. Forensic Sci. — 1993. — May, №38 (3). — P. 713-720.
17. Supiyaphun P., Kerekhanjananarong V., Saengpanich S. // J. Med. Assos. Thaj. — 2003. — Jun., №86 (2). — P. 362-372.

УДК 615.214.24:543.857.6

РАЗРАБОТКА ТВЕРДОКОНТАКТНОГО ЭЛЕКТРОДА, СЕЛЕКТИВНОГО К ДОНОРМИЛУ

В.В.Болотов, И.М.Иванчук, Г.Л.Кобзарь

Разработан твердоконтактный дономилселективный электрод с пластифицированной поливинилхлоридной мембраной, содержащей в качестве электрооактивного вещества ионный ассоциат дономила с фосфорномолибденовой кислотой. Интервал линейности электродной функции находится в пределах $(1,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$ — $(1,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$ М, крутизна электродной функции — $58,1 \pm 0,9$ мВ. Интервал рН работоспособности электрода — 4,7-9,0. Минимальная определяемая концентрация дономила составляет $3,2 \cdot 10^{-5}$ М. Рабочий ресурс — не менее 1 года. Согласно коэффициентам потенциометрической селективности с помощью разработанного дономилселективного электрода можно проводить определение дономила в присутствии Na^+ , K^+ , Zn^{2+} и Ca^{2+} . Высокая чувствительность электрода к димедролу не позволяет проводить определение дономила в его присутствии. Предложенный электрод, селективный к дономилу, может быть рекомендован к применению в медицине и фармации.

UDC 615.214.24:543.857.6

THE DEVELOPMENT OF A SOLID CONTACT DONORMIL-SELECTIVE ELECTRODE

V.V.Bolotov, I.M.Ivanchuk, G.L.Kobzar

A donormil-selective solid contact electrode with the plasticized polyvinylchloride membrane containing an ionic associate of donormil with the phosphomolibdenic acid as an ionophore has been developed. The linear range of the electrode function is $(1,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$ — $(1,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$ M with a slope of $58,1 \pm 0,9$ mV/decade. The potentiometric response is in the pH range of 4,7 — 9,0. The detection limit of donormil is $3,2 \cdot 10^{-5}$ M. The working resource is more than one year. According to the potentiometer selectivity coefficients it is possible to carry out the determination of donormil in the presence of Na^+ , K^+ , Zn^{2+} and Ca^{2+} by the donormil-selective electrode developed. A high sensitivity of the electrode to dimedrole does not allow carrying out the determination of donormil in its presence. The electrode offered is ion-selective to donormil and can find an application in medicine and pharmacy.