

С. В. Картамышев, М. В. Кузнецова, С. С. Рясенский, И. П. Горелов

**ТВЕРДОТЕЛЬНЫЕ ИОНОСЕЛЕКТИВНЫЕ ЭЛЕКТРОДЫ,
ОБРАТИМЫЕ К АНАПРИЛИНУ**

Тверской государственный университет

Изготовлены твердотельные ионоселективные электроды, обратимые к анаприлину. Электроды показывали крутизну электродной функции, близкую к нернстовской. ИСЭ с трансдюсером поли(*o*-фенилендиамином) имел линейную электродную функцию в интервале $2,2 \cdot 10^{-5} - 4,0 \cdot 10^{-2}$ моль \cdot дм⁻³ анаприлина, ИСЭ с трансдюсером поли(*o*-аминофенолом) – $7,1 \cdot 10^{-6} - 4,0 \cdot 10^{-2}$ моль \cdot дм⁻³. Оптимальный диапазон pH от 2 до 8. Неорганические катионы практически не оказывали мешающего влияния. Электроды использованы для потенциометрического определения анаприлина в фармацевтических препаратах.

Одним из важнейших β -адреноблокирующих препаратов, применяющихся для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, является анаприлин — (\pm)1-изопропиламино-3-(1-нафтокси)пропанола-2 гидрохлорид (APR \cdot HCl или APRH⁺ \cdot Cl⁻) [1]. Для его определения используются такие хроматографические методы, как газожидкостная хроматография [2] и ВЭЖХ [3].

Альтернативным средством фармацевтического анализа является потенциометрия с использованием ионоселективных электродов (ИСЭ), поскольку этот метод характеризуется простотой и экспрессностью. В последние годы были разработаны мембранные ИСЭ для определения анаприлина [4–5]. Наряду с достоинствами, данные ИСЭ имеют такие существенные недостатки, как узкий рабочий интервал pH, невысокую селективность. К тому же мембрана электрода находится в постоянном контакте с внутренним раствором, из-за чего могут ухудшаться ее электрохимические характеристики, и, следовательно, сокращаться срок службы ИСЭ. Этого можно избежать, если обеспечить переход от ионной проводимости к электронной с помощью электропроводного полимера (ЭПП), не прибегая к использованию внутреннего электрода сравнения. Подобные твердотельные ионоселективные электроды с ионоэлектронными трансдюсерами описаны в [6, 7].

Целью настоящей работы явилось создание твердотельного ИСЭ для определения анаприлина, изучение его характеристик и разработка методики ионометрического определения анаприлина. В качестве трансдюсера были использованы электропроводные полимеры поли(*o*-фенилендиамин) (ПФДА) и поли(*o*-аминофенол) (ПАФ).

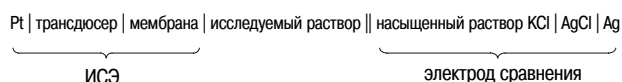
Экспериментальная часть

В работе использовали анаприлин фармакопейной чистоты, динатриевую соль фосфорновольфрамовой кислоты (ФВК) х.ч., диоктилфталат (ДОФ) ч.д.а., поливинилхлорид (ПВХ) марки С-70 х.ч., *o*-фенилендиамин (ФДА), очищенный перекристаллизацией из водного раствора, *o*-аминофенол (АФ), очищенный пере-

кристаллизацией и пересаживанием из водного раствора серной кислоты. Синтез ЭПП проводили методом электрохимической полимеризации [8] исходного мономера в растворе H₂SO₄, используя установку, состоящую из потенциостата ПИ-50-1, программатора ПР-8 и двухкоординатного самописца XY Recorder 4103. Диапазон циклирования потенциала был от –200 до 800 мВ при скорости развертки 25 мВ/с. Концентрация ФДА (АФ) составляла 0,1 моль/л, H₂SO₄ – 2 моль/л.

В качестве рабочего электрода использовали Pt электрод, на основе которого далее был изготовлен твердотельный ИСЭ, вспомогательного электрода — графитовый стержень, электродом сравнения служил хлорсеребряный электрод. В процессе электрохимического синтеза на платиновом электроде образовывалась пленка ЭПП (ПФДА или ПАФ), толщина которой зависела от времени электролиза.

Электродноактивное вещество (ЭАВ) получали осаждением анаприлина из его водного раствора динатриевой солью ФВК, образовавшийся осадок ионного ассоциата промывали до отрицательной реакции на ионы Cl⁻, отфильтровывали на воронке Бюхнера и высушивали при комнатной температуре. Пластифицированные мембраны имели следующий состав (в масс. %): ПВХ — 32 %, ДОФ — 63 %, ЭАВ — 5 %. Аналогичный состав мембраны был использован нами ранее [4]. Для получения твердотельного ИСЭ полученную мембрану наносили на Pt электрод, покрытый слоем ЭПП. Для определения электродных характеристик использовали иономер ЭВ-74 и электрохимическую ячейку:

*Результаты и их обсуждение*

Известно, что методом циклической вольтамперометрии из анилина, *o*-фенилендиамин, пиррола и других соединений можно получить соответствующие ЭПП [8].

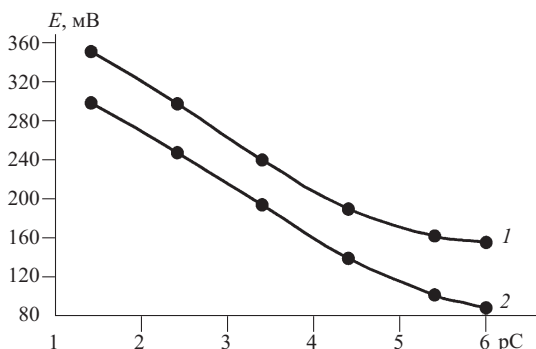


Рис. 1. Электродные функции твердотельных ИСЭ с трансдюсерами из ПФДА (1) и ПАФ (2)

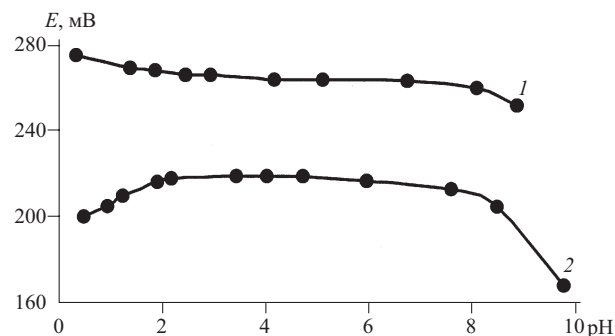


Рис. 2. Зависимость E от pH при концентрации анаприлина $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Для твердотельных ИСЭ с трансдюсерами из ПФДА (1) и ПАФ (2)

Таблица 1
Метрологические характеристики ИСЭ для определения анаприлина

Трансдюсер	Наклон функции, мВ/рС	Диапазон линейности, М	Нижний предел обнаружения, М	Время отклика, с
ПФДА	54	$4,0 \cdot 10^{-2} - 2,2 \cdot 10^{-5}$	$8,5 \cdot 10^{-6}$	10 – 15
ПАФ	53	$4,0 \cdot 10^{-2} - 7,1 \cdot 10^{-6}$	$2,8 \cdot 10^{-6}$	15 – 20

Таблица 2
Коэффициенты селективности ИСЭ к некоторым ионам

Трансдюсер	Na^+	K^+	NH_4^+	Ca^{2+}	Mg^{2+}
ПФДА	$4,0 \cdot 10^{-4}$	$4,5 \cdot 10^{-4}$	$4,5 \cdot 10^{-4}$	$1,6 \cdot 10^{-4}$	$2,4 \cdot 10^{-4}$
ПАФ	$1,3 \cdot 10^{-4}$	$2,2 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-4}$	$5,6 \cdot 10^{-5}$	$7,9 \cdot 10^{-5}$

Основываясь на данных [9], первоначально были изготовлены ИСЭ, представляющие собой платиновые электроды, покрытые слоем ЭПП, в структуру которых в процессе электросинтеза включались ионы $APRH^+$. Однако такая конструкция не позволила получить ИСЭ с приемлемыми характеристиками. Поэтому в конечном итоге ЭПП были использованы не в качестве полимерной матрицы, а в качестве трансдюсера для ионоселективной мембраны. Электродные функции данных твердотельных ИСЭ показаны на рис. 1. Как видно из рисунка, достаточно протяженные линейные участки позволяют использовать полученные ИСЭ для количественного определения анаприлина. Метрологические характеристики этих ИСЭ представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что, хотя диапазон линейности полученных твердотельных ИСЭ несколько уже по сравнению с ИСЭ в [4], они позволяют получить более высокую крутизну характеристики и меньшее время отклика.

Изучение зависимости потенциала ИСЭ от pH исследуемого раствора при постоянной концентрации APR показало, что рабочий диапазон pH , в котором величина E_{APR} остается постоянной, у твердотельных

Таблица 3
Определение анаприлина в готовой лекарственной форме методом прямой потенциометрии ($n = 5; P = 0,95$)

Трансдюсер	Взято, г	Определено X_i , г	Статистическая обработка
ПФДА	0,040	0,039	$\bar{X} = 0,0404$, $S^2 = 1,3 \cdot 10^{-6}$, $S = 0,0011$, $S_{\bar{x}} = 4,92 \cdot 10^{-4}$, $\pm \Delta \bar{X} = 0,0014$, $\bar{\varepsilon} = 3,47$
		0,040	
		0,042	
		0,040	
		0,041	
ПАФ	0,040	0,041	$\bar{X} = 0,0402$, $S^2 = 1,7 \cdot 10^{-6}$, $S = 0,0013$, $S_{\bar{x}} = 5,81 \cdot 10^{-4}$, $\pm \Delta \bar{X} = 0,0016$, $\bar{\varepsilon} = 3,98$
		0,042	
		0,039	
		0,041	
		0,039	

ИСЭ на основе ПФДА и ПАФ составляет pH 2 – 8 (рис. 2), что существенно шире, чем для традиционных мембранных электродов. Уменьшение потенциала при $pH > 8$, по-видимому, связано с уменьшением концентрации катионов $APRH^+$. Данный интервал pH вполне достаточен для определения анаприлина практически в любых объектах. Для создания требуемых значений pH могут быть использованы любые подходящие буферные растворы.

Изучение селективности изготовленных ИСЭ по отношению к важнейшим неорганическим катионам, часто встречающимся в биосистемах (Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}), осуществляли методом смешанных растворов [10]. Рассчитанные значения коэффициентов селективности представлены в табл. 2. Как видно, все изученные катионы практически не мешают определению анаприлина, а селективность к ним изученных твердотельных ИСЭ выше, чем у обычных мембранных электродов [4].

Для подтверждения возможности аналитического использования изготовленных ИСЭ было проведено определение содержания анаприлина в готовых лекарственных формах методом прямой потенциометрии. Результаты анализа представлены в табл. 3, из которой видно, что они характеризуются достаточно высокой точностью и воспроизводимостью.

Методика определения анаприлина в таблетках.

Измельченную таблетку препарата растворяют в 20 – 25 мл дистиллированной воды, фильтруют в мерную колбу емкостью 100 мл, промывают фильтр несколько раз, добавляют 10 – 20 мл буферного раствора с pH 5 и раствор в колбе разбавляют до метки дистиллированной водой. В ячейку переносят 20 – 30 мл полученного раствора, погружают в него ИСЭ и электрод сравнения и измеряют ЭДС при постоянном перемешивании. Предварительно строят градуировочный график в диапазоне концентраций анаприлина, указанном в табл. 1, по которому и находят содержание анализируемого препарата.

При анализе растворов для инъекций содержимое ампулы переносят в мерную колбу емкостью 100 мл и далее проводят анализ, как указано выше.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 1, Медицина, Москва (2000), сс. 254 – 256.
2. R. E. Kates and C. L. Jones, *J. Pharm. Sci.*, **66**(10), 1490 – 1496 (1977).
3. Т. В. Сапрыгина, Ю. Р. Петросян, А. Б. Казарян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **23**(9), 1143 – 1146 (1989).
4. С. В. Картамышев, С. С. Рясенский, И. П. Горелов, *Хим.-фарм. журн.*, **6**(5), 52 – 53 (2002).
5. H. Y. Aboul-Bnein and Xian Xiang Sun, *Analysis*, **28**, 855 – 858 (2000).
6. J. Vobacka, *Anal. Chem.*, **71**(21), 4932 – 4937 (1999).
7. И. П. Горелов, С. С. Рясенский, *Сенсор*, **1**(10), 2 – 13 (2004).
8. G. K. Chandler and D. Pletcher, *Electrochemistry*, **10**, 7 (1985).
9. Д. В. Свиридов, Н. П. Гапоник, *Докл. АН Беларуси*, **36**(1), 60 – 62 (1992).
10. И. Корыга, К. Штулик, *Ионоселективные электроды*, Мир, Москва (1989), сс. 93 – 99.

Поступила 14.07.03

ALL-SOLID-STATE ION-SELECTIVE ELECTRODES REVERSIBLE TO PROPRANOLOL

S. V. Kartamyshev, M. V. Kuznetsova, I. P. Gorelov, S. S. Ryasensky

Tver State University

Novel all-solid-state ionselective electrodes which are reversible to propranolol, have been constructed. The electrodes showed near-Nernstian response. Electrode with transducer of poly(o-phenyldiamine) showed linear response to propranolol concentration range from 2.2×10^{-5} to 4.0×10^{-2} mole \times dm $^{-3}$, and electrode with transducer of poly(o-aminophenol) showed from 7.1×10^{-6} to 4.0×10^{-2} mole \times dm $^{-3}$. The optimum pH range was 2 to 8. There were negligible interferences from a number of inorganic cations. The electrodes were successfully used for potentiometric determination of propranolol in pharmaceutical preparations.