

С. В. Харитонов

ИОНОСЕЛЕКТИВНЫЕ ЭЛЕКТРОДЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ 5-НИТРОФУРАНА

Тверской государственный университет

В работе описана конструкция и электроаналитические характеристики ионоселективных электродов (ИСЭ) для количественного определения фурацилина, фурадонина и фурагина. В качестве электродноактивных соединений в ИСЭ были испытаны ионные ассоциаты лекарственных веществ с катионом N,N,N,N-тетрадециламмония. ИСЭ имели диапазон линейности электродной функции от 10^{-5} до 10^{-1} моль/л, угол наклона электродной характеристики 51 – 58 мВ/рС, предел обнаружения – до 5×10^{-6} моль/л. Разработанные ИСЭ использовали для анализа лекарственных форм фурацилина, фурадонина и фурагина методом прямой потенциометрии.

Химиотерапевтические препараты нитрофурановой группы широко используются в медицинской практике в качестве эффективных антимикробных средств, действующих как на грамположительные, так и на грамотрицательные микроорганизмы [1]. Большинство методов, рекомендуемых Государственной Фармакопеей для количественного определения нитрофурановых антисептиков (НФА) основаны на использовании гравиметрического или фотоколориметрического методов после предварительной пробоподготовки, что значительно увеличивает время анализа [2].

Потенциометрия с ионоселективными электродами (ИСЭ) по-прежнему остается в ряде случаев доступным и экспрессным методом количественного определения лекарственных препаратов (ЛП) в готовых лекарственных формах, промышленном химико-фармацевтическом сырье и полупродуктах, в крови, сыворотке и ряде других объектов.

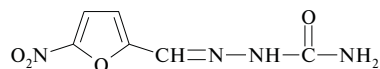
Целью настоящей работы явилось создание и исследование ИСЭ для определения некоторых ЛП группы НФА, содержащих фрагменты гидантоина и семикарбазона с подвижными атомами водорода (фурацилин, фурадонин, фурагин), способными к отщеплению с образованием анионов, что позволяет перевести их в соответствующую солевую форму и использовать в качестве ионообменника мембран ИСЭ.

Экспериментальная часть

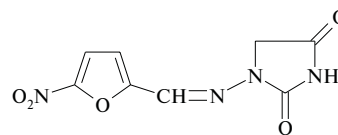
В работе использовали лекарственные препараты ряда НФА фармакопейной чистоты: фурацилин (Fur), фурадонин (Furd) и фурагин (Furg). Структурные формулы ЛП представлены ниже. Наличие в молекулах ЛП подвижного атома водорода, способного к отщеплению, использовали для их перевода в растворимую форму путем взаимодействия со щелочью (KOH).

Синтез электродноактивных соединений (ЭАС) для мембран ИСЭ проводили следующим образом. К хлороформным растворам хлорида N,N,N,N-тетрадециламмония (ТДА) добавляли избыток водных растворов калиевых солей НФА. Смесь интенсивно перемешивали в течение часа для обеспечения как можно более полного протекания обменной реакции. После

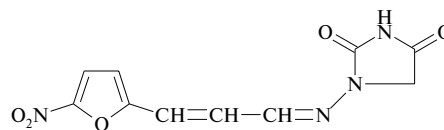
расслаивания хлороформную фракцию отделяли в делительной воронке, растворитель отгоняли в вакууме (при 25 °С), а образующийся в испарителе остаток использовали в качестве ЭАВ. Его состав подтверждали спектральными методами.



Фурацилин (5-нитрофурурола семикарбазон)



Фурадонин (N-(5-нитро-2-фурурилен)-1-аминогидантоин)



Фурагин (N-(5-нитро-2-фурил)аллилиденаминогидантоин)

Исходные растворы калиевых солей НФА готовили по точным навескам на фоне боратного буферного раствора, более разбавленные — последующим разведением исходных с потенциометрическим контролем значений их pH. Пластифицированные мембраны имели следующий состав (в масс. %): ПВХ — 30 %; МР — 65 %, ЭАС — 5 %. В ряде случаев в состав мембраны вводили липофильную добавку — тетрафенилборат тетрадециламмония (ТТ). Перед применением ИСЭ кондиционировали в растворе соответствующего ЛП с концентрацией 0,01 М.

Для регистрации электродных характеристик использовали электрохимическую ячейку:

Ag	AgCl	1×10^{-2} М раствор НФА + 1×10^{-2} М раствор KCl	Ионоселективная мембрана	Исследуемый раствор	Насыщенный раствор KCl	AgCl	Ag
----	------	---	--------------------------	---------------------	------------------------	------	----

Потенциометрические измерения проводили на электронном цифровом иономере И-135. Точность

Потенциометрические характеристики мембранных ИСЭ для определения НФА

ИСЭ	Наклон электродной функции S, мВ	Диапазон линейности, РС	Нижний предел обнаружения, М	$\log K_{i,j}^{nom}$					
				Cl ⁻	Br ⁻	I ⁻	Fur	Furd	Furg
Fur + ТДА	51	$1,0 \times 10^{-1} - 7,4 \times 10^{-5}$	$5,6 \times 10^{-5}$	-1,5	1,2	2,3	0,0	2,5	3,1
Fur + ТДА + 30 % ТТ	57	$1,0 \times 10^{-1} - 3,2 \times 10^{-5}$	$1,7 \times 10^{-5}$	-1,9	0,7	1,8	0,0	2,3	3,0
Furd + ТДА	55	$1,0 \times 10^{-1} - 1,1 \times 10^{-5}$	$8,7 \times 10^{-6}$	-1,7	1,3	2,3	0,4	0,0	2,4
Furd + ТДА + 35 % ТТ	58	$1,0 \times 10^{-1} - 8,9 \times 10^{-6}$	$5,9 \times 10^{-6}$	-2,2	-0,2	1,7	0,2	0,0	2,4
Furg	54	$1,0 \times 10^{-1} - 8,4 \times 10^{-6}$	$6,5 \times 10^{-6}$	-2,0	1,1	2,0	0,2	2,0	0,0
Furg + ТДА + 35 % ТТ	58	$1,0 \times 10^{-1} - 7,2 \times 10^{-6}$	$4,7 \times 10^{-6}$	-2,3	-1,0	1,6	-0,3	1,7	0,0

ионометрических измерений проверяли с помощью спектрофотометрического или кондуктометрического анализа.

Результаты и их обсуждение

Основные потенциометрические характеристики ИСЭ для определения НФА представлены в табл. 1, из которой следует, что интервал функционирования ИСЭ примерно одинаков для фурадонина и фурагина и несколько более узок для фурацилина. Это можно объяснить, с одной стороны, различной степенью селективного связывания анионов НФА активной группой ионообменника и различной экстрагируемостью ЛП в фазу мембранного растворителя с другой. Причем последний фактор напрямую связан с гидрофобностью потенциалопределяющих ионов [3]. На основе данных табл. 1 можно сделать вывод о том, что введение в состав мембранной композиции липофильной (а поэтому электроднонеактивной) добавки влияет как на аналитические характеристики ИСЭ (увеличение угла наклона электродной функции, расширение обла-

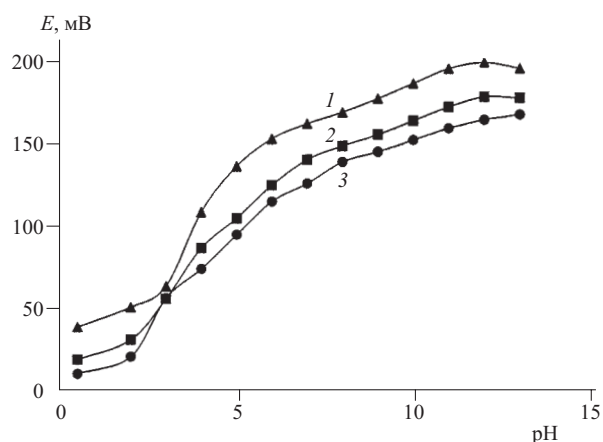
сти функционирования, снижения нижней границы определяемого содержания), так и на их селективность. Это объясняется тем, что введение в мембранную фазу подобных соединений позволяет преобразовать повышенную экстракционную селективность ИСЭ к определяемому иону в потенциометрическую (ионообменную) [4, 5]. Взаимная селективность ИСЭ по отношению к НФА примерно одинакова, что доказывает адекватность приведенных выше рассуждений.

Исследование стабильности ИСЭ показало, что наименьшим дрейфом потенциала (1 мВ/сут) обладают электроды, в состав мембран которых входит помимо ионообменника также липофильная добавка, что может быть связано со значительным замедлением процессов выделения и ионообмена с примесными компонентами мембраны и раствора. Время достижения равновесного значения потенциала ИСЭ (время отклика) зависит от концентрации раствора и составляет около 30 с для растворов с концентрацией $10^{-3} - 10^{-2}$ и 15–20 с для растворов меньшей концентрации. Для очень разбавленных растворов время отклика заметно увеличивается, что связано с необменной десорбцией электролита. Время жизни ИСЭ составляет не менее 2 мес.

Зависимость ЭДС ячейки с ИСЭ от pH растворов НФА представлена на рисунке, из которого следует, что все ИСЭ не имеют ярко выраженного диапазона

Таблица 2
Результаты определения НФА прямым потенциометрическим методом с помощью модифицированных ИСЭ ($n = 5, P = 0,95$)

НФА	Введено, г	Найдено, %	Статистическая обработка
Фурацилин	0,0323	0,321	$\bar{X} = 0,327$
	0,0212	0,320	$S^2 = 2,09 \cdot 10^{-4}$
	0,0522	0,336	$S = 0,015$
	0,0363	0,328	$S_{\bar{x}} = 6,47 \cdot 10^{-3}$
	0,0443	0,331	$\pm \Delta \bar{X} = 0,022$ $\bar{\varepsilon} = 6,64$
Фурадонин	0,0251	0,344	$\bar{X} = 0,349$
	0,0439	0,349	$S^2 = 9,7 \cdot 10^{-6}$
	0,0486	0,351	$S = 0,003$
	0,0599	0,352	$S_{\bar{x}} = 1,39 \cdot 10^{-3}$
	0,0322	0,348	$\pm \Delta \bar{X} = 0,003$ $\bar{\varepsilon} = 0,78$
Фурагин	0,0473	0,335	$\bar{X} = 0,347$
	0,0522	0,357	$S^2 = 6,93 \cdot 10^{-5}$
	0,0432	0,344	$S = 0,008$
	0,0355	0,350	$S_{\bar{x}} = 3,72 \cdot 10^{-3}$
	0,0321	0,351	$\pm \Delta \bar{X} = 0,007$ $\bar{\varepsilon} = 1,96$



Зависимость ЭДС электродной функции ИСЭ, обратимых к НФА, от pH растворов: 1 — фурагин, 2 — фурадонин, 3 — фурацилин

pH функционирования. В связи с этим, для поддержания постоянства значения электродного потенциала ИСЭ необходимо применение буферных растворов. Наиболее подходящим является боратный буферный раствор ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ — NaOH). Поэтому важным условием воспроизводимого функционирования ИСЭ является поддержание постоянного значения pH.

Одним из достоинств ИСЭ является возможность их достаточно легкой миниатюризации. Обычно это достигается нанесением мембранной композиции на различные подложки. В качестве последних чаще всего используют платину, графит, стеклоуглерод и реже золото и медь. Для возможности количественного анализа НФА в небольших по объему пробах были исследованы твердоконтактные ИСЭ. Как показали результаты исследований, наилучшими характеристиками обладают ИСЭ, где в качестве подложки использовали стеклоуглерод. Было установлено, что введение в состав мембранной композиции хлорида серебра со смесью хинон-гидрохинон приводит к значительному улучшению потенциометрических характеристик ИСЭ, вследствие устранения дрейфа потенциала во времени [6]. Использование такого рода электродов позволяет проводить анализ содержания НФА в пределах 10^{-2} — 10^{-6} моль/л и небольших по объему образцах проб.

Методика определения НФА в таблетках. Таблетку препарата измельчают в ступке, осторожно (лучше при слабом нагревании) обрабатывают небольшими

порциями 0,05 М раствора КОН и переносят в колбу на 100 мл. Обработку считают законченной, когда очередная порция раствора КОН перестанет окрашиваться. Полученный мутный (вследствие примеси наполнителя, который не мешает определению) желто-оранжевый раствор доводят боратным буфером до метки и перемешивают. Часть раствора переносят в потенциометрическую ячейку и измеряют ЭДС элемента, состоящего из электрода сравнения и соответствующего ИСЭ. Содержание ЛП находят по предварительно построенному градуировочному графику. Результаты определения НФА с помощью ИСЭ, модифицированных введением липофильной добавки, представлены в табл. 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 2, Медицина, Москва (1985), с. 299.
2. *Государственная фармакопея СССР*, X издание, Медицина, Москва (1968), с. 319.
3. Е. М. Rakhmanko, V. V. Yegorov, A. L. Gulevich, Ya. F. Lushchik, *Ion-Sel. Electrode Rev.*, **13**(1), 5 – 111 (1991).
4. В. В. Егоров, В. А. Репин, Т. А. Овсянникова, *Ж. аналит. химии*, **47**(9), 1685 – 1692 (1992).
5. U. Schaller, E. Bekker, U. E. Spichiger, and E. Pretsch, *Anal. Chem.*, **66**(3), 391 – 398 (1994).
6. О. Г. Варганова, Ш. К. Норов, Н. А. Парпиев, *Ж. аналит. химии*, **39**(5), 813 – 815 (1984).

Поступила 23.02.03

ION-SELECTIVE ELECTRODES FOR DETERMINATION OF 5-NITROFURANE DRUGS

S. V. Kharitonov

Tver State University, Russia

The construction and electroanalytical characteristics of ion-selective electrodes (ISEs) for furaciline, furadonine, and furagine are described. Ion association complexes of the drugs with N,N,N-tetradecylammonium were tested as electroactive materials for ionometric sensor controls. These ISEs show linear response for drugs over the range from 10^{-5} up to 10^{-1} mole/liter with anionic slopes from 51 up to 58 mV per concentration decade. These ISEs exhibit fast response time, low determination limit (up to 5×10^{-6} mole/liter), good stability and reasonable selectivity. The ISEs were used for direct potentiometry of furaciline, furadonine, and furagine in pharmaceutical preparations.