РАЗРАБОТКА ИОНСЕЛЕКТИВНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Абдурахмонова Замира Эргашбоевна

Ассистент кафедры фармакологии Самаркандского государственного медицинского университета,

E-mail:zamirabduraxmonova31@gmail.com

Аннотоция: В мире проводится множество исследований, посвящённых созданию высокоэффективных ионселективных материалов (ИСМ) для ион-селективных электродов (ИСЭ) для определения лекарственных веществ. К таким электродоактивным материалам относятся фосфорномолибденовая, фосфорновольфрамовая и другие гетерополикислоты (ГПК), а также их производные, которые легко получаются и в ряде случаев значительно превосходят природные ионофоры по селективности и чувствительности [6].

Ключевые слова: электродактивного вещества использовалась фосфоровольфрамовая кислота (ФВК), а также соединения, полученные на основе лекарственных препаратов: новокаина, лидокаина, пиридоксина и дифенгидрамина.

Annotation: Numerous studies around the world are devoted to the development of highly efficient ion-selective materials (ISMs) for ion-selective electrodes (ISEs) used to determine pharmaceutical substances. Such electroactive materials include phosphomolybdic, phosphotungstic, and other heteropoly acids (HPAs), as well as their derivatives, which are easily obtained and, in many cases, significantly surpass natural ionophores in selectivity and sensitivity [6].

Keywords: electroactive substance, phosphotungstic acid (PTA), pharmaceutical preparations, novocaine, lidocaine, pyridoxine, diphenhydramine.

Annotatsiya: Dunyoning turli mamlakatlarida dori moddalarini aniqlash uchun qo‘llaniladigan ion-selektiv elektrodlar (ISÉ) uchun yuqori samarali ion-selektiv materiallar (ISM) yaratishga bag‘ishlangan ko‘plab tadqiqotlar olib borilmoqda. Bunday elektrodfaol moddalar qatoriga fosformolibden, fosforvolfram kislotalari va boshqa geteropoli kislotalar (GPK), shuningdek ularning hosilalari kiradi. Ularni olish oson va ayrim hollarda tabiiy ionoforlarga nisbatan sezilarli darajada yuqori selektivlik va sezuvchanlikka ega [6].

Kalit so‘zlar: elektrod-faol modda, fosforvolfram kislotasi (FVK), dori vositalari, novokain, lidokain, piridoksin, difengidramin.

Кириш

Методы и материалы. В качестве электродактивного вещества использовалась фосфоровольфрамовая кислота (ФВК), а также соединения, полученные на основе лекарственных препаратов: новокаина, лидокаина, пиридоксина и дифенгидрамина.

ISSN 3030-3907

Синтезы проводили при комнатной температуре (25 °C). При постоянном перемешивании к водным растворам фосфоровольфрамовой гетерополикислоты (ГПК), предварительно подогретым до 25 °C, добавляли водные растворы соответствующих лекарственных средств (новокаина и др.). Через некоторое время выпадал белый осадок. Осадок отделяли от раствора, промывали холодной дистиллированной водой и сушили в течение суток. Учитывая трехосновность фосфоромолибдатной и фосфоровольфраматной ГПК, а также возможность протонирования трёх молекул новокаина, молярное соотношение ГПК : новокаин было выбрано равным 1:3.

На следующем этапе были синтезированы ионные ассоциаты ФВК с лекарственными препаратами. Для получения фосфоволфрамолидокаинового ассоциата готовили 100 мл 0,01 М раствора фосфоровольфрамовой кислоты (m = 2,8802 г) и 100 мл 0,01 М раствора лидокаина. Затем 20 мл раствора ФВК и 60 мл раствора лидокаина (соотношение ФВК : лидокаин = 1:3) переносили в стакан объёмом 200 мл. Образовавшийся осадок выдерживали в течение 8 часов, после чего фильтровали через фильтр Шотта (размер пор 40 нм). Осадок многократно промывали дистиллированной водой до полного исчезновения хлорид-ионов, затем сушили на воздухе при комнатной температуре в течение суток. Полученные конечные продукты представляли собой жёлтые порошки.

Пластифицированные плёночные мембраны для ИСЭ были приготовлены путём растворения ПВХ, пластификатора диоктилфталата и электродактивного соединения (ЭАС) в тетрагидрофуране при непрерывном перемешивании. Содержание ЭАС составляло 5–15 % от массы мембраны; соотношение ПВХ : пластификатор по массе было 1:2. Мембранный электрод представлял собой цилиндрический тефлоновый корпус, на конце которого была закреплена пластифицированная мембрана. В корпус электрода вводили около 1,5 мл внутреннего сравнительного раствора, содержащего определяемый ион в концентрации ($1\cdot10^{-5}$ – $1\cdot10^{-4}$ М) и 1–2 капли 3 М KCl. В качестве внутреннего сравнительного электрода использовали серебряную проволоку, покрытую слоем хлорида серебра.В таблице представлены результаты синтеза ионных ассоциатов на основе ФВК и лекарственных препаратов дротаверина, новокаина, лидокаина, пиридоксина и димедрола.

ISSN 3030-3907

Таблица 1

Результаты синтеза электродактивных материалов (ЭАМ) на основе ФВК и лекарственных препаратов новокаина, лидокаина, дротаверина и димедрола.

N	Общая формула электродактивного вещества	Цвет электродактивного вещества	Исходная соль	Выход, %$H_3[P(W_3O_{10})_4]$	Растворимость полученного электродактивного вещества
Раствор исходного компонента - 25 мл 0,01 М $H_3[P(Mo_3O_{10})_4]2H_2O$					
1	$Нов_3[P(Mo_3O_{10})_4]2H_2O$	Светло-зеленый	НовHCl	96.7	Малорастворимый
2	$Лид_3[P(Mo_3O_{10})_4]\ 2H_2O$	Светло-зеленый	ЛидHCl	98.1	Слабая мутность
3	$Дим_3[P(Mo_3O_{10})_4]\ 2H_2O$	темно-зеленый	ДимHCl	90.5	Малорастворимый
4	$Дрот_3[P(Mo_3O_{10})_4]2H_2O$	темно-зеленый	ДротHCl	92.8	Слабая мутность
Раствор исходного компонента - 25 мл 0,01 М $H_3[P(W_3O_{10})_4]2H_2O$					
5	$Нов_3\ [P(W_3O_{10})_4]2H_2O$	Белый	НовHCl	97.6	Малорастворимый
6	$Лид_3[P(W_3O_{10})_4]2H_2O$	Светло-желтый	ЛидHCl	97.1	Слабая мутность
7	$Дим_3\ [P(W_3O_{10})_4]2H_2O$	Темно-желтый	ДимHCl	94.7	Малорастворимый
8	$Дрот_3[P(W_3O_{10})_4]2H_2O$	Коричневый	ДротHCl	95.5	Слабая мутность

Результаты и их обсуждение

Проверка характеристик разработанных ионселективных электродов (ИСЭ), предназначенных для определения лекарственных средств, а также их калибровка проводились в следующем порядке. Перед измерением потенциала электроды готовили к работе в установленной последовательности.

Испытания проводились на примере ионселективных электродов, изготовленных с использованием ионофоров на основе фосфоровольфрамовой кислоты и лекарственных препаратов (Новокаин, Димедрол, Дротаверин гидрохлорид, Лидокаин гидрохлорид): Нов.-ФВК, Лид.-ФВК, Дим.-ФВК, Дрот.-ФВК. Потенциал электродов определяли с

ISSN 3030-3907

помощью измерения ЭДС исследуемой электродной системы в соответствии с ГОСТ 8.213-76 при температуре 25 °С, используя растворы с концентрацией 10^{-2} моль/л. Для электродов, разработанных для определения различных лекарственных средств, исследовали зависимость значения сигнала электрода от концентрации определяемого вещества в растворе в диапазоне 10^{-1}–10^{-7} моль/л.Результаты этих экспериментов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Зависимость сигнала ионселективных электродов, изготовленных на основе фосфоровольфрамата, от концентрации определяемого лекарственного вещества в растворе

№	Концентрация вещества в растворе, моль/л	Сигнал электрода, Е мВ			
		Новок-ФВК	Лидок-ФВК	Димед-ФВК	Дротав-ФВК
1	10^{-7}	-79,1	-132,2	-49,0	-37,5
2	10^{-6}	-78,1	-135,7	-52,2	-35,5
3	10^{-5}	-56,8	-117,7	-54,2	-30,5
4	10^{-4}	-23,9	-85,3	-38,7	17,8
5	10^{-3}	0,8	-41,5	-20,8	30,1
6	10^{-2}	30,9	-7,6	12,0	59,1
7	10^{-1}	59,1	37,3	37,8	90,5

К основным электрохимическим характеристикам любого ион-селективного электрода (ИСЭ) относятся такие параметры, как: диапазон прямолинейной зависимости сигнала (функции электрода), наклон функции электрода, наименьший предел обнаружения иона, коэффициенты селективности и динамика сигнала электрода (время отклика).

Все параметры, кроме динамики сигнала, определяют на основании зависимости потенциала электродной системы **E** от активности ионов **pA** (E–pA). Используя показатели ИСЭ, делают вывод о работоспособности и характеристиках электрода. Результаты, полученные при определении интервала соблюдения Нернстовской области мембранного электрода, изготовленного на основе фосфоровольфрамата и соответствующего лекарственного средства, показали, что разработанные электроды, в соответствии с составом ионофора, способны определять лекарственные вещества в диапазоне концентраций от 10^{-1} до 10^{-5} моль/л. При этом наибольший диапазон обнаружения был зарегистрирован для ИСЭ на основе ФВК с лидокаином. Результаты определения функции электрода для данного электрода представлены на **рисунке 1**, из которого видно, что разработанный

ISSN 3030-3907

электрод, в соответствии с составом ионофора, способен определять лидокаин в диапазоне концентраций от 10^{-1} до 10^{-5} моль/л.



Рисунок 1. Интервал соблюдения функции электрода ион-селективного электрода Лидок-ФВК, предназначенного для определения лидокаина.

Ещё одной характеристикой селективного электрода для определения лекарственных средств является **наклон функции электрода (К)**, который определяется по формуле:

$$К=Х/У$$

где равно $Х = \Delta E$, а равно $У = \Delta pA$.

Для двухвалентных ионов теоретическое значение Нернстовского наклона составляет 29 мВ. Процент наклона функции электрода вычисляется по формуле:

$$А\% = К/29 \cdot 100$$

Этот показатель используется для оценки правильности работы электрода.

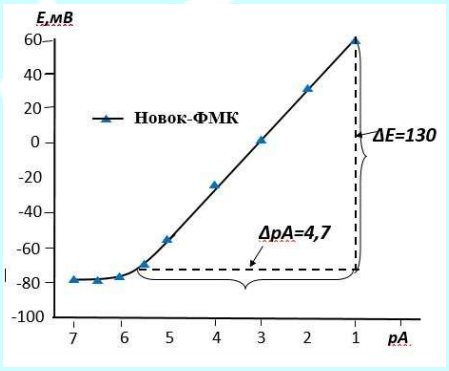


Рисунок 2. Наклон функции электрода ион-селективного электрода, изготовленного на основе ЭАС с составом Новок-ФВК.

По результатам определения наклона функции электрода ион-селективного электрода, изготовленного на основе ЭАС с составом Новок-ФВК (рисунок 2), получено значение ККК:

$$К = \Delta E/\Delta pA = 130/4{,}7 = 27{,}7$$

составил $= (27{,}7/29)100 = 95{,}5$ %

Результаты исследования наклона функции электрода для электродов, изготовленных на основе мембран с различным составом, приведены в таблице 3.

ISSN 3030-3907

Таблица 3

Значения наклона функции электрода разработанных ИСЭ для соответствующих ионов

(n=5, P=0,95, Сион = 10^{-2} моль/л)

N	Состав ионофора	Определяемое вещество	Наклон функции электрода (x±Δx), мВ	Процент наклона функции электрода (x±Δx), %
1.	Нов$_3$ [P(W$_3$O$_{10}$)$_4$]2H$_2$O	Новокаин	27,7±0,1	95,5±0,4
2.	Лид$_3$[P(W$_3$O$_{10}$)$_4$]2H$_2$O	Лидокоин	26,9±0,2	92,8±0,7
3.	Дим$_3$ [P(W$_3$O$_{10}$)$_4$]2H$_2$O	Димедрол	28,4±0,2	97,9±0,5
4.	Дрот$_3$[P(W$_3$O$_{10}$)$_4$]2H$_2$O	Дротоврин	27,3±0,3	94,1±0,6

Из таблицы видно, что наибольшее значение наклона функции электрода — 97,9 % — соответствует Дим$_3$[P(W$_3$O$_{10}$)$_4$]·2H$_2$O, а наименьшее — 92,8 % — соответствует Лид$_3$[P(W$_3$O$_{10}$)$_4$]·2H$_2$O.

Одним из основных показателей ион-селективных электродов является нижний предел обнаружения лекарственного вещества. Для его определения экстраполируют линейные участки зависимости **E–pA**, соответствующие измеряемому иону. Абсцисса точки пересечения с осью концентраций соответствует значению –lgC_min,p.

По результатам экспериментов было установлено, что предел обнаружения для селективного электрода новокаина (Нов-ФВК) и селективного электрода лидокаина (Лид-ФВК) превышает 10^{-5} моль/л.

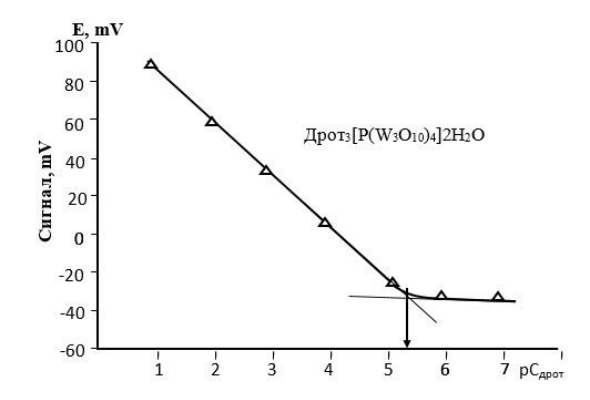


Рисунок 3. Нижний предел обнаружения дротаверина с использованием ИСЭ на основе Дрот$_3$[P(W$_3$O$_{10}$)$_4$]·2H$_2$O

Выводы

Для экспресс-анализа лекарственных средств были разработаны пластифицированные мембранные ион-селективные электроды на основе вольфрамовых и молибденовых гетерополикислот, и исследовано влияние различных факторов на их характеристики.

ISSN 3030-3907

Были выбраны оптимальные условия синтеза слабо растворимых электрод-активных соединений (ЭАС) лекарственных веществ с анионом ФВК, а электроаналитические свойства полученных ЭАС были оценены.

Разработаны методы получения пластифицированных мембран на основе синтезированных ионофоров. Определено влияние физико-химических свойств ЭАС, состава мембраны и раствора на потенциометрические характеристики ИСЭ.

Основные электрохимические показатели разработанных ИСЭ, такие как диапазон прямолинейной зависимости сигнала (функции электрода), наклон функции электрода, нижний предел обнаружения и динамика сигнала (время отклика), были изучены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Матвейчук, Ю.В. Применение $Zn(NCS)_4^{2-}$- и $Co(NCS)_4^{2-}$-селективных электродов в анализе природных объектов и продуктов питания / Ю.В. Матвейчук, Е.М. Рахманько // Журн. аналит. химии. – 2016. − Т. 71, № 5. – С. 513−518. DOI: 10.7868/S0044450216030075.

2. Матвейчук, Ю.В. Новые пленочные молибдат- и вольфрамат селективные электроды на основе высших ЧАС с различной стерической доступностью обменного центра/Ю.В. Матвейчук, Е.М. Рахманько, В.В. Жилко // Методы и объекты хим. анализа. − 2017. – Т. 12, №1. – С. 24−30. DOI:10.17721/moca.2017.24-30.

3. Егоров В.В., Репин В.А., Овсянникова Т.А. Влияние ионной ассоциации на селективность электродов, обратимых к органическим катионам //Журн. аналит. химии,- 1992,-Т. 47, №9.-С. 1685-1692.

4. Ceresa A., Sokalski T., Pretsch E. Influence of key parameters on the lower detection limit and response function of solvent polymeric membrane ion-selective electrodes // J. Electroanalyt. Chem.- 2001,- V. 501, N1P. 70-76.

5. Смирнова А.Л., Хитрова В.Л., Шваке А. Мембраны для ионоселективных электродов, содержащие нейтральный переносчик и противоположные по знаку заряда ионогенные группы // Ионный обмен и ионометрия (сборник статей) - 2000. Т. 10.-С. 201-214.

6. Харитонов С.В. Электрохимические характеристики ионообменных мембран, селективных к анионам сульфаниламидных препаратов // Электрохимия.- 2001.- Т. 37, № 12.-С. 1490-1495.

ISSN 3030-3907