

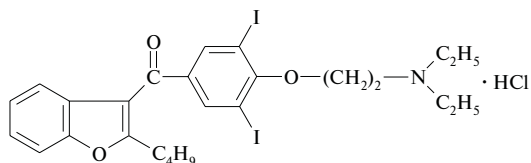
Н. М. Холошенко, С. С. Рясенский, И. П. Горелов

**ТВЕРДОТЕЛЬНЫЕ ИОНОСЕЛЕКТИВНЫЕ ЭЛЕКТРОДЫ
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АМИОДАРОНА**

Тверской государственный университет

Предложены новые твердотельные ионоселективные электроды для определения амиодарона. Особенностью их конструкции является наличие между ионоселективной мембраной и металлическим токоотводом промежуточного слоя (трансдьюсера) из электропроводных полимеров, в качестве которых использованы полианилин и впервые синтезированный нами поли(N-фенилглицин). Изучены электрохимические характеристики новых электродов и влияние на них трансдьюсеров. Показано, что применение трансдьюсеров обеспечивает долгосрочную стабильность параметров электродов и позволяет осуществлять их миниатюризацию. Разработанные электроды использованы для потенциометрического определения амиодарона в таблетках.

Амиодарон, [2-бутил-3-бензофуранил]-[4-(2-диэтил-аминоэтокси)-3,5-дифенил]кетона гидрохлорид ($\text{Amd} \cdot \text{HCl}$), является основным представителем антиаритмических препаратов III класса [1].



Для его определения было предложено использовать такие методы, как ионометрия с мембранным электродом [2], ВЭЖХ [3] и ИК-спектроскопия в ближней области (NIRS) [4]. Два последних метода эффективны и имеют достаточно высокую чувствительность, но требуют применения дорогостоящей аппаратуры. Что же касается ионометрии с обычными мембранными ионоселективными электродами (ИСЭ), то наряду с известными достоинствами [5] им присущи такие недостатки, как невысокая стабильность при проведении длительных непрерывных измерений и невозможность их миниатюризации, что ограничивает возможности их применения.

Недавно нами для определения некоторых лекарственных веществ были предложены твердотельные ионоселективные электроды (ТИСЭ) [6, 7], основанные на применении электропроводных полимеров (ЭПП). Пленка ЭПП, расположенная между ионоселективной мембраной и внутренним металлическим проводником и играющая роль переходного слоя (трансдьюсера), делает ненужным применение внутреннего электрода сравнения, обычно входящего в состав ИСЭ, что позволяет делать такие электроды чрезвычайно малыми (микроэлектроды) и придает им высокую стабильность параметров во времени.

Целью настоящей работы явилось создание ТИСЭ с трансдьюсером из ЭПП для определения амиодарона и изучение его характеристик. В качестве ЭПП были использованы полианилин (ПАН) и впервые синтезированный нами поли(N-фенилглицин) (ПФГ) [8].

Экспериментальная часть

В работе использовали амиодарон фармакопейной чистоты. Дипикрилами́н, необходимый для изготовления электродноактивного вещества (ЭАВ), был синтезирован по методике [9]. В качестве растворителя дипикриламина использовался пиридин ч.д.а. Поливинилхлорид (ПВХ) был марки С-70 х.ч., диоктилфталат (ДОФ) и циклогексанон (ЦГ) были марки ч.д.а. ПАН синтезировали по стандартной методике [10], а ПФГ был синтезирован из N-фенилглицина [8, 11].

Синтез ЭПП проводили методом электрохимической полимеризации исходного мономера в растворе H_2SO_4 , используя установку, состоящую из потенциостата ПИ-50-1, программатора ПР-8 и двухкоординатного самописца XY Recorder 4103. Диапазон циклирования потенциала был от -300 до 800 мВ при скорости развертки 25 мВ/с. Концентрация анилина или N-фенилглицина составляла $0,3$ моль/л, H_2SO_4 — 1 моль/л. Рабочим электродом служил платиновый электрод, на основе которого был изготовлен ТИСЭ, в качестве вспомогательного электрода применяли графитовый стержень, а электрода сравнения — насыщенный хлорсеребряный электрод. В процессе электрохимического синтеза на платиновом электроде образовывалась пленка ЭПП (ПАН или ПФГ), толщина которой зависела от количества циклов изменения потенциала.

В связи с тем, что попытки синтезировать ЭАВ с помощью обычно используемых с этой целью молибдофосфорной или кремневольфрамовой кислот не увенчались успехом, в качестве ЭАВ применяли ионный ассоциат амиодарона и дипикриламина, который получали сливанием равных объемов $0,01$ М растворов дипикриламина и амиодарона в пиридине. Выпадающий осадок отфильтровывали на воронке Бюхнера, промывали этиловым спиртом и сушили при комнатной температуре. Для изготовления мембраны смешивали 50 мг ЭАВ, $1,5$ мл ДОФ, 1 г ПВХ и 10 мл ЦГ [12]. После полного растворения компонентов полученный раствор наносили на поверхность платинового электрода, покрытого слоем ЭПП, и затем суши-

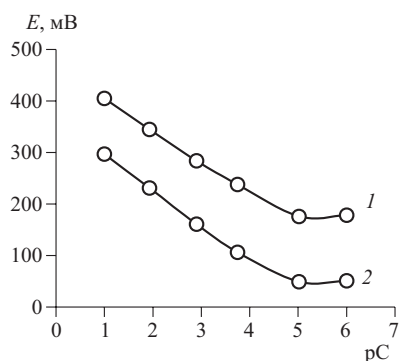


Рис. 1. Электродные функции ТИСЭ с трансдюсерами из ПФГ (1) и ПАН (2)

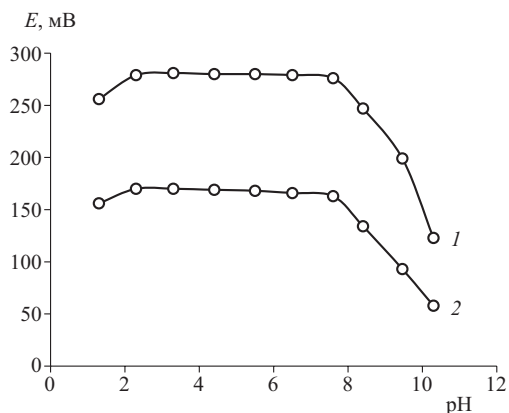
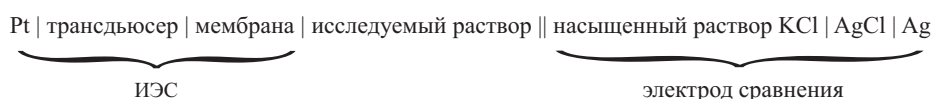


Рис. 2. Зависимость E от pH для ТИСЭ с трансдюсерами из ПФГ (1) и ПАН (2). Концентрация амиодарона $1 \cdot 10^{-3}$ М

Схема электрохимической ячейки



ли на воздухе при комнатной температуре. Для определения электродных характеристик использовали иономер И-130 и электрохимическую ячейку (см. схему).

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 представлены электродные функции для ТИСЭ с трансдюсерами из ПФГ и ПАН. Как видно, кривые имеют достаточно протяженные линейные участки, что свидетельствует о возможности использования этих электродов для определения амиодарона. Основные характеристики изученных ИСЭ представлены в табл. 1. Из табл. 1 видно, что крутизна электродной функции близка к нернстовской для однозарядных ионов, что свидетельствует о высокой обратимости электродов по отношению к катионной форме амиодарона.

Поскольку амиодарон, молекула которого содержит обладающую основными свойствами диэтиламинную группу, в зависимости от pH может существовать как в форме нейтральных молекул, так и в форме катионов, изучена зависимость потенциала электродов от pH при постоянной концентрации амиодарона (рис. 2). Как видно, рабочий диапазон pH, в котором величина E остается постоянной, у ТИСЭ составляет pH 2 – 8, что существенно шире, чем для традиционных

мембранных электродов. Уменьшение потенциала при $\text{pH} > 8$, по-видимому, связано с уменьшением концентрации катионов амиодарона.

Особый интерес вызывает стабильность потенциала изученных электродов в течение длительных промежутков времени, т.к. именно здесь можно ожидать основных преимуществ ТИСЭ с использованием трансдюсеров из ЭПП перед твердотельными ионоселективными электродами без трансдюсеров (электроды типа покрытой проволоки, ЭТПП) [13]. Для оценки стабильности исследованных электродов нами был использован метод хронопотенциометрии с изменением направления тока, пропускаемого через электрод [13 – 15]. Этот метод позволяет получить информацию о долгосрочной стабильности параметров электродов при помощи экспериментов, длящихся всего лишь несколько минут. Для проведения измерений был выбран ток 1 нА, который в течение 80 с пропускали через электрод в одном направлении (+ 1 нА) и затем в течение такого же времени пропускали ток в обратном направлении (– 1 нА). Изменения потенциала в течение общего времени пропускания тока (160 с) для ЭТПП ($N = 0$) и ТИСЭ из ПФГ и ПАН ($N = 6$), где N — число циклов, показаны на рис. 3.

Долгосрочная стабильность параметров электрода определяется изменением его потенциала в момент изменения направления тока, проходящего через него, т.е. величиной скачка на диаграмме $E = f(t)$: чем этот

Таблица 1
Основные характеристики ИСЭ для определения амиодарона

Транс- дьюсер	Наклон функции, мВ/рС	Диапазон линейности, М	Нижний пре- дел обнаруже- ния, М	Время отклика, с
ПФГ	52,1	$2,0 \cdot 10^{-1} - 6,2 \cdot 10^{-6}$	$4,7 \cdot 10^{-6}$	10 – 15
ПАН	51,5	$2,0 \cdot 10^{-1} - 8,0 \cdot 10^{-6}$	$6,2 \cdot 10^{-6}$	15 – 20

Таблица 2
Коэффициенты селективности ИСЭ к некоторым катионам

Транс- дьюсер	Na^+	K^+	NH_4^+	Li^+	Ca^{2+}	Mg^{2+}
ПФГ	$4,5 \cdot 10^{-4}$	$3,5 \cdot 10^{-4}$	$2,5 \cdot 10^{-3}$	$3,0 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-4}$	$1,3 \cdot 10^{-4}$
ПАН	$1,9 \cdot 10^{-4}$	$2,0 \cdot 10^{-4}$	$1,8 \cdot 10^{-4}$	$2,2 \cdot 10^{-4}$	$4,6 \cdot 10^{-4}$	$7,0 \cdot 10^{-4}$

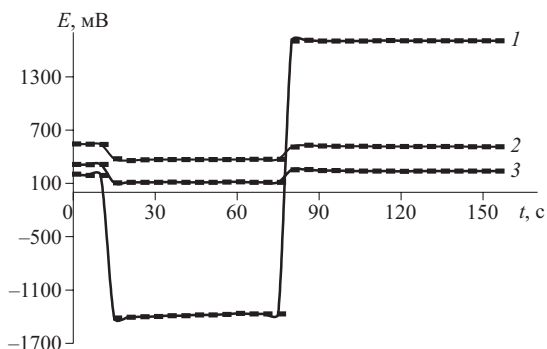


Рис. 3. Хронопотенциограммы ЭТПП (1) и ТИСЭ с трансдюсерами из ПФГ (2) и ПАН (3). Концентрация амиодарона $1 \cdot 10^{-3}$ М

скачок больше, тем менее стабильным будет поведение электрода. Как видно из рис. 3, скачок на диаграмме, полученной для ЭТПП, во много раз больше, чем скачки на диаграммах для ТИСЭ с трансдюсерами, что и указывает на значительно более высокие качественные показатели последних.

Поскольку в биологических жидкостях, в которых может возникнуть необходимость определения амиодарона, в относительно больших концентрациях могут присутствовать катионы биометаллов, оценены коэффициенты селективности изготовленных ТИСЭ с трансдюсерами в отношении этих катионов. Коэффициенты селективности определяли методом смешанных растворов [5]. Их значения представлены в табл. 2. Как видно, все изученные катионы практически не мешают определению амиодарона.

Для оценки метрологических характеристик исследованных ТИСЭ было проведено определение содержания амиодарона в таблетках методом прямой потенциометрии. Результаты анализа представлены в табл. 3, из которой видно, что они характеризуются достаточно высокой точностью и воспроизводимостью.

Определения амиодарона 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 бифталата калия ($\text{K}_2\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_4$) с рН 4,01 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 [6]. Предварительно строят градуировочный график в диапазоне концент-

Таблица 3
Определение амиодарона в таблетках методом прямой потенциометрии ($n = 5$; $P = 0,95$)

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

раций амиодарона, указанном в табл. 1, по которому и находят содержание анализируемого препарата.

ЛИТЕРАТУРА

- И. Р. Палеев, И. М. Кельман, Л. И. Ковалева и др., *Кардиология*, **1**, 19–21 (1980).
- P.-I. Stefan, H. Y. Aboul-Enein, and G. E. Baiulescu, *Sens. Actuators B*, **37**(4), 141–144 (1996).
- A.-A. Al-Dhavaile, *Anal. Lett.*, **13**(1), 2391–2400 (1995).
- R. Jensen, E. Peuchant, I. Castagne, et al., *Ann. Pharm. Fr.*, **46**(1), 313–321 (1988).
- И. Корыта, Й. Штулик, *Ионоселективные электроды*, Мир, Москва (1989), с. 74.
- С. В. Картамышев, М. В. Кузнецова, С. С. Рясенский, И. П. Горелов, *Хим.-фарм. журн.*, **39**(1), 42–44 (2005).
- М. В. Кузнецова, С. В. Картамышев, С. С. Рясенский, И. П. Горелов, *Хим.-фарм. журн.*, **39**(2), 42–44 (2005).
- Н. М. Холошенко, С. С. Рясенский, И. П. Горелов, *Сб. научн. трудов "Физико-химия полимеров"*, Тверь (2005), сс. 221–223.
- Л. М. Кульберг, *Синтезы органических реактивов для неорганического анализа*, ГНТИХЛ, Москва-Ленинград (1947), с. 59.
- И. П. Горелов, С. С. Рясенский, *Сб. научн. трудов "Физико-химия полимеров"*, Тверь (2005), сс. 224–230.
- И. Губен, *Методы органической химии*, Т. 3, ОНТИ, Москва (1935), с. 301.
- Г. Байулеску, В. Кошофреэ, *Применение ионоселективных мембранных электродов в органическом анализе*, Мир, Москва (1980), с. 238.
- J. Bobacka, *Anal. Chem.*, **71**, 4932 (1980).
- C. Furlani and G. Morpurgo, *Electroanal. Chem.*, **1**, 35 (1960).
- H. B. Herman, A. J. Bard, *Anal. Chem.*, **35**, 1121 (1963).

Поступила 23.05.05

ALL-SOLID-STATE ION-SELECTIVE ELECTRODES FOR DETERMINING AMIODARONE

N. M. Kholoshenko, S. S. Ryasenskii, and I. P. Gorelov

Tver State University, Tver, Russia

New all-solid-state ion-selective electrodes have been developed for determining amiodarone. A special feature of the electrode design is the presence of an intermediate polymer transducer layer between the ion-selective membrane and the metal electrode. The transducer can be made of polyaniline or specially synthesized poly(N-phenylglycine). The properties of new electrodes have been studied as dependent on the transducer material. It is shown that a transducer provides for a long-term stability of the electrode parameters and makes possible miniaturization of the electrode design. The proposed electrode has been successfully used for the analysis of amiodarone tablets.