

9. Зуйкова Н. В., Семеновко К. А., Дзене А. Е. и др. // Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим. -1982. -№ 2. -С. 190—193.
10. Шварц Е. М., Калве И. А., Тилмотхеус Х. Р. Д. и др. // Там же. -1984. -№ 2. -С. 172—177.
11. Чеботарев А. Н., Новак И. В., Самойленко В. Г. и др. // Журн. неорганич. химии. -1989. -34, № 5. -С. 1116—1120.
12. Чеботарев А. Н., Новак И. В., Хорунов В. Ф. и др. // Там же. -1991. -36, № 8. -С. 2148—2152.

Одесский государственный университет
им. И. И. Мечникова

Поступила 24.04.97

УДК 543.053

Н. И. Карандеева, В. И. Ткач

СЕЛЕКТИВНОСТЬ МЕМБРАННЫХ ЭЛЕКТРОДОВ, ОБРАТИМЫХ К ПРОИЗВОДНЫМ ИМИДАЗОЛА

Изучена селективность пластифицированных жидкостных электродов, содержащих гетерополимолибдат и обратимых к катионам азотсодержащих лекарственных препаратов имидазольного ряда. Показано, что эта селективность определяется равновесиями экстракции органических катионов в фазу мембраны и ионного обмена между изучаемым катионом и катионом электродно-активного вещества мембраны.

В настоящее время ионоселективные электроды (ИСЭ) широко используются для определения органических физиологически активных веществ [1,2]. Особо актуальной проблемой является конструирование высокоселективных ИСЭ, обратимых к одному или ограниченному числу ионов. В связи с этим важно изучить факторы, влияющие на электродные характеристики, особенно — на селективность пластифицированных ИСЭ [3].

В качестве электродно-активного вещества (ЭАВ) мембраны ИСЭ перспективно использование ассоциатов органических катионов определяемых соединений с гетерополианионами (ГПА) структуры Кеггина типа $\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$. Указанные ассоциаты малорастворимы в воде и хорошо растворимы в органических растворителях [4]. ГПА обладают ионообменными свойствами, что обуславливает генерацию устойчивого диффузионного потенциала на поверхности мембраны ИСЭ.

Известно, что селективность пластифицированных ИСЭ зависит от природы ЭАВ, мембранного растворителя-пластификатора и от состава анализируемых растворов. Определяется эта селективность состоянием равновесий с участием органических катионов: экстракции из водного раствора в мембранный растворитель и ионного обмена определяемых катионов на катионы, входящие в состав ЭАВ [5,6].

Цель работы — изучение влияния указанных равновесий на селективность ИСЭ, обратимых к препаратам имидазольного ряда: клотримазолу, гинидазолу и дибазолу. Селективность данных электродов определялась по отношению к азотсодержащим лекарственным препаратам фенотиазинового, имидазольного и сульфамидного рядов.

В работе использовали лекарственные препараты: имидазольного ряда — клотримазол (Кл), бифоназол (Bif), дибазол (Dib), тинидазол (Tin), метронидазол (Met); сульфамидного ряда — фталазол (Ft), этазол (Etaz), норсульфазол (Nor); фенотиазинового ряда — аминазин (Am), этаперазин (Etap); ряда анестетиков — новокаин (Nov) фармакопейной чистоты. Дибутилфталат (ДБФ), поливинилхлорид (ПВХ), циклогексанон, серная кислота, молибдофосфорная кислота (МФК) и молибдофосфат аммония (МФА) использовались марки “х.ч.” или “ч.д.а.”

© Н. И. Карандеева, В. И. Ткач, 1997

Пластифицированные ПВХ мембраны синтезировали по общепринятой методике [7]. 0,9 г ПВХ растворяли в 9 мл циклогексанона при нагревании, отдельно растворяли навеску ЭАВ в 2,1 мл мембранного растворителя-пластификатора ДБФ. В качестве ЭАВ использовали синтезированные ассоциаты клотримазола, тинидазола и дибазола с ГПА МФК, концентрация которых в мембране была $6,5 \cdot 10^{-3}$ М в расчете на ДБФ. Растворы ПВХ и ЭАВ смешивали и переносили на чашку Петри. После испарения циклогексанона образуется эластичная пленка мембраны толщиной 0,5 мм. Фоновые мембраны готовятся так же, однако не содержат ЭАВ. Перед применением ИСЭ вымачивали в растворах соответствующих препаратов с концентрацией $1 \cdot 10^{-3}$ М, что отвечает примерно середине диапазона определяемых концентраций.

Для регистрации электродных потенциалов применяли электрохимическую ячейку:

Хлорсеребряный электрод	Исследуемый раствор	Мембрана	$1 \cdot 10^{-3}$ М раствор лекарственного препарата	Хлорсеребряный электрод
----------------------------	------------------------	----------	---	----------------------------

Исследуемые ИСЭ характеризуются наклоном электродной функции, близким к теоретическому (54,0 — 58,5 мВ/рС) в интервале концентраций $5 \cdot 10^{-2}$ — $3 \cdot 10^{-5}$ М для дибазола и $1 \cdot 10^{-3}$ — $5 \cdot 10^{-5}$ М для тинидазола и клотримазола.

Коэффициенты потенциометрической селективности измеряли методом смешанных растворов [8], при концентрации мешающего катиона $1 \cdot 10^{-3}$ М.

Экстракцию лекарственных препаратов из воды в фазу ДБФ, который одновременно является и пластификатором полимерной мембраны ИСЭ, проводили, встряхивая смесь 3 мл ДБФ с 10 мл $1 \cdot 10^{-3}$ М с раствором соответствующего препарата в течение 2 мин. Слой ДБФ отделяли при помощи центрифугирования (5 мин при 1200 об/мин). Содержание лекарственного препарата в водной фазе определяли по светопоглощению его протонированной формы: для клотримазола при $\lambda = 261$ нм (рН 3), для тинидазола и дибазола при $\lambda = 317$ и 276 нм соответственно (рН 4). Содержание препарата в органической фазе рассчитывали по разности концентраций в водной фазе до и после экстракции.

Ионный обмен катионов лекарственных препаратов на МФА изучали в статическом режиме. К 1 г МФА добавляли 20 мл 10^{-3} М раствора лекарственного препарата, встряхивали 30 мин, отделяли осадок центрифугированием и определяли концентрацию препарата в растворе, как описано выше.

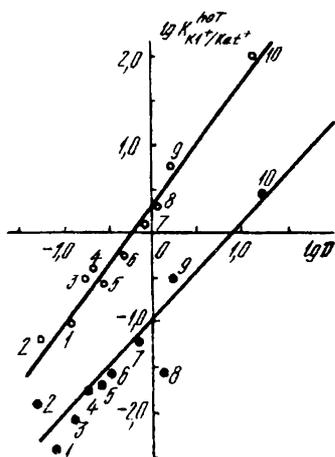
На рис. 1 представлены зависимости между селективностью ИСЭ, пластифицированных ДБФ (с фоновой мембраной и содержащей ассоциат клотримазола с МФК), и коэффициентами экстракции азотсодержащих лекарственных препаратов в этом же растворителе (D).

В случае ИСЭ с фоновой мембраной для ряда катионов препаратов различных групп наблюдается четкая линейная зависимость между потенциометрической ($K^{\text{пот}}$) и экстракционной селективностью, описываемая уравнением $\lg K_{\text{К}^{1+}/\text{К}_{\text{ат}}^{+}}^{\text{пот}} = 1,26 \lg D + 0,31$ (коэффициент корреляции 0,988).

Для ИСЭ, содержащих в мембране ЭАВ, линейные зависимости $\lg K_{\text{К}^{1+}, \text{Tin}^{+}, \text{Dib}^{+}/\text{К}_{\text{ат}}^{+}}^{\text{пот}} - \lg D$ характеризуются меньшими значениями коэффициентов корреляции ($r = 0,944, 0,900, 0,883$ соответственно), чем для зависимости $\lg K^{\text{пот}} - \lg D$ для фоновой мембраны. Из этой зависимости выпадают точки для новокаина и этазола: экспериментальные значения $K^{\text{пот}}$ для катиона новокаина почти на порядок выше, а для катиона этазола на порядок ниже ожидаемых на основании экстракционных коэффициентов

распределения. Это указывает на вклад в селективность мембраны не только экстракционного равновесия, но и равновесия обмена катионов из раствора на катионы ЭАВ мембраны.

В литературе приведены многочисленные примеры корреляции между экстракционной селективностью и коэффициентами потенциометрической селективности пластифицированных ИСЭ с ЭАВ, обратимых к органическим ионам [8]. Данные зависимости имеют место не только для мембран с диссоциированным ЭАВ, для которых они являются непосредственным следствием теории Сэндблома—Эйзенмана—Уолкера [3], но и для сильно ассоциированных мембран [9]. Однако известны случаи [10], когда составляющая ионной ассоциации вносит значительный вклад в потенциометрическую селективность, нарушая корреляцию с экстракционными параметрами. Так как ГПК, используемые в данной работе для синтеза ЭАВ, обладают ярко выраженными ионообменными свойствами [11], то о силе ионоассоциативного взаимодействия между органическими катионами и ГПА МФК судили по результатам ионного обмена данных катионов на молибдофосфате аммония.



Зависимость между $\lg K_{KCl/Kat}^{pot}$ и $\lg D$ катионов азотсодержащих лекарственных препаратов в ДБФ: 1 — Met; 2 — Nov; 3 — Dib; 4 — Tin; 5 — Nor; 6 — Ft; 7 — Am; 8 — Etaz; 9 — Etap; 10 — Bif. о — фоновая мембрана, • — мембрана, насыщенная ассоциатом $(Kl)_3PMO_{12}O_{40}$.

Коэффициенты распределения (K_d) лекарственных препаратов (ЛП) при ионном обмене на МФА приведены ниже:

ЛП	Met	Nov	Dib	Nor	Ft	Tin	Am	Etaz	Etap	Kl	Bif
K_d	76	391	210	198	166	701	348	41	415	187	235

Из этих данных следует, что катион этазола обменивается в незначительном количестве, в то время как K_d новокаина достаточно большая величина. Однако из-за малого значения экстракционного коэффициента распределения $D = 0.05$ (для сравнения у клотримазола $D = 4.56$) новокаин не оказывает мешающего воздействия при определении препаратов имидазольного ряда.

Таким образом, селективность пластифицированных ИСЭ с электродноактивным ионообменником, растворенным в малополярном растворителе, является функцией равновесных распределений катионов в процессах экстракции и ионного обмена на поверхности мембраны. Преобладающее влияние оказывает экстракционное распределение катионов. Эмпирические данные, получаемые при изучении этих равновесий, позволяют прогнозировать потенциометрическую селективность электрода по отношению к произвольному ряду катионов.

Так, например, экспериментально определено, что электродная функция ИСЭ, обратимого к тинидазолу, сохраняется в присутствии препаратов сульфамидного ряда, новокаина, дибазола, метронидазола, катионов K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , что хорошо коррелирует с коэффициентами распределения данных катионов при экстракции и ионном обмене и свидетельствует о возможности определения тинидазола в их присутствии.

Приводим методику прямого потенциометрического определения тинидазола в таблетках с помощью разработанного ИСЭ.

Тщательно растирали таблетку тинидазола, отбирали навеску 0.02 г и растворяли в 50 мл 0.3 М H₂SO₄. Раствор фильтровали, промывая остаток на фильтре кислотой. Фильтрат количественно переносили в мерную колбу емкостью 100 мл и доводили до метки водой. Так как дрейф потенциала ИСЭ на тинидазол достаточно велик (около 8 мВ/сут), то для повышения точности анализа применяли метод стандартных добавок. Анализируемый раствор тинидазола (10.0 мл) помещали в электрохимическую ячейку и измеряли потенциал ИСЭ. Затем прибавляли 3 мл 10⁻² М стандартного раствора тинидазола и снова измеряли величину потенциала ИСЭ.

Концентрацию анализируемого раствора рассчитывали по известной формуле [12]:

$$C_{\text{ан}} = \frac{p \cdot C_{\text{ст}}}{(1 + p) \cdot 10^{\Delta E/S} - 1},$$

где p — отношение объема стандартного раствора к объему анализируемого; $C_{\text{ст}}$ — концентрация стандартного раствора; ΔE — разность измерения потенциала анализируемого раствора до и после добавления стандартного; S — наклон электродной функции (56.5 мВ/рС).

В результате анализа таблеток тинидазола при навеске 20.0 мг найдено 19.90 ± 0.69 мг, величина относительного стандартного отклонения 0.04 ($n = 7$, $P = 0.95$).

Метрологические характеристики методики определения тинидазола в лекарственной форме свидетельствуют о высокой воспроизводимости и правильности результатов анализа. Предлагаемая методика характеризуется достаточно низким пределом обнаружения лекарственного препарата (5 · 10⁻⁵ моль/л), экспрессностью, отсутствием токсичных реактивов и удовлетворяет требованиям, предъявляемым к анализу фармацевтических веществ [13].

РЕЗЮМЕ. Вивчено селективність пластифікованих рідинних електродів, що вміщують гетерополімоїдат і є оборотними до катіонів азотмісуючих лікарських препаратів імідазольного ряду. Показано, що ця селективність обумовлюється рівновагами екстракції органічних катіонів у фазу мембрани та іонного обміну між катіоном, що вивчається, та катіоном електродно-активної речовини мембрани.

SUMMARY. The selectivity of the plastic liquid electrodes, which contain PMO₁₂O₃₀³⁻ heteropoly anion and reversible to nitrogen-containing organic cations of the imidazole series has been studied. As shown, this selectivity is governed by equilibrium of extraction of organic cations into membrane phase and ion exchange equilibrium between cations of drug substances and cation of electrode-active substance.

1. Нетесина И. П., Ткач В. И., Цыганок Л. П. и др. // Журн. аналит. химии. -1992. -47, № 4. -С. 710—714.
2. Гранжан А. В., Чарыков А. К. // Там же. -1992. -47, № 10—11. -С. 1910—1915.
3. Морф В. Принципы работы ионоселективных электродов и мембранный транспорт. -М.: Мир, 1985.
4. Полотебнова Н. А., Лапшевский Н. К., Молин А. И. // Химия и физико-химия коорд. соед. -Кишинев, 1984. -С. 91—97.
5. Егоров В. В., Репин В. А., Овсянникова Т. А. // Журн. аналит. химии. -1992. -47, № 10-11. -С. 1876—1884.
6. Глухова О. И., Ткач В. И., Цыганок Л. П. // Там же. -1994. -49, № 9. -С. 1025—1028.
7. Никольский Б. П., Матерова Е. А. Ионоселективные электроды. -Л.: Химия, 1980.
8. Корыта И., Штулик К. Ионоселективные электроды. -М.: Мир, 1990.
9. Thomas J. D. R. // Anal. Chim. Acta. -1986. -180. -Р. 289—297.
10. Егоров В. В., Репин В. А., Овсянникова Т. А. // Журн. аналит. химии. -1992. -47, № 9. -С. 1685—1692.
11. Амфлетт Ч. Неорганические иониты. -М.: Мир, 1966.
12. Справочное руководство по применению ионо-селективных электродов. -М.: Мир, 1986.
13. Государственная фармакопея СССР. Вып. 1. II-е изд. -М.: Медицина, 1987.