

УДК: 615.218.2:543.554.6

© **Болотов В.В.**, Мирошніченко Ю.О., Клименко Л.Ю., 2013

## РОЗРОБКА ТВЕРДОКОНТАКТНОГО ЕЛЕКТРОДА, СЕЛЕКТИВНОГО ДО КЕТОТИФЕНУ

**Болотов В.В.**, Мирошніченко Ю.О., Клименко Л.Ю.

Національний фармацевтичний університет (м. Харків)

**Вступ.** Кетотифену фумарат є препаратом антигістамінної дії, проте, потрібно зазначити, що препарат може чинити виражену седативну дію, посилювати дію снодійних та антипсихотичних препаратів, алкоголю [12 – 15]. Відомі випадки отруєнь цим препаратом, проте методи його хіміко-токсикологічного аналізу розроблено недостатньо [11 – 16].

Перспективним методом хіміко-токсикологічного аналізу є іонOMETрія з використанням іон-селективних електродів (ІСЕ). Вона дозволяє проводити визначення речовини за фармакологічно активною частиною молекули, не потребує використання дорогого обладнання та спеціальних допоміжних реактивів [1 – 3].

Відомо, що аніони гетерополікислот структури Кеггіна (фосфорновольфрамової, кремнієвольфрамової та фосфорномолібденової кислот) утворюють з багатьма органічними катіонами важкорозчинні у воді комплекси, які розчинні в органічних розчинниках. Отримані асоціати мають досить високі іонообмінні характеристики – обмінну ємність і кінетику обміну, що дозволяє використовувати їх у пластифікованих мембранах ІСЕ як електродоактивні речовини [2, 7 – 10].

**Мета дослідження.** Метою дослідження є розробка конструкції та складу мембрани іонселективного електрода на кетотифен для подальшого застосування цього електрода для кількісного визначення кетотифену у водних розчинах і витягах із біологічного матеріалу.

Роботу виконано за темою: «Хімічний синтез і аналіз біологічно-активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження» (0103U000475).

**Матеріали та методи.** У роботі було використано такі реактиви: кетотифену фумарат та срібло колоїдне (коларгол) фармакопейної чистоти, фосфорновольфрамова, кремнієвольфрамова та фос-

форномолібденова кислоти, дибутилфталат, циклогексанон, порошкоподібний полівінілхлорид марки С-70 кваліфікації «ч. д. а.».

**Синтез електродоактивних речовин.** Готували розчини кетотифену фумарату, фосфорновольфрамової, фосфорномолібденової та кремнієвольфрамової кислот у воді з концентрацією 0,1 моль/дм<sup>3</sup>.

Для отримання електродоактивної речовини у хімічний стакан місткістю не менше 200 см<sup>3</sup> вносили 25 см<sup>3</sup> виготовленого розчину кетотифену фумарату з концентрацією 0,1 моль/дм<sup>3</sup> і при безперервному перемішуванні вводили 25 см<sup>3</sup> виготовленого розчину осаджувача (розчини фосфорновольфрамової, фосфорномолібденової або кремнієвольфрамової кислот) з концентрацією 0,1 моль/дм<sup>3</sup>.

Осади, що утворилися, залишали в маточному розчині протягом доби для дозрівання, а потім їх відокремлювали центрифугуванням при 3000 об./хв. Осади промивали декілька разів водою очищеною, кожний раз центрифугуючи. Промивання закінчували після негативної реакції на фумарат-іон в промивній воді. Після цього осади висушували при 60 – 70°C до постійної маси і зберігали в закритих бюксах.

Склад мембранної композиції досліджуваних електродів наведено у табл. 1.

**Технологія приготування мембранної композиції.** В сухому бюксі (40 – 50 см<sup>3</sup>) розчиняли 250 ± 10 мг полівінілхлориду в 10 см<sup>3</sup> циклогексанону при температурі 40 – 50°C при безперервному перемішуванні електромагнітною мішалкою, після чого в розчин вводили 400 ± 8 мг дибутилфталату, перемішували суміш протягом 3 – 5 хв. та вводили 10 ± 0,2 мг іонного асоціату кетотифену з фосфорномолібденовою кислотою, суміш перемішували до розчинення електродоактивної речовини, а потім додавали 8 ± 0,2 мг срібла колоїдного. Всю суміш гомогенізували протягом 1 години.

Таблиця 1. Склад мембранної композиції досліджуваних електродів

№ п/п	Компонент мембрани	Вміст	
		мг	%
1	полівінілхлорид порошкоподібний С-70	250 ± 10	33 ± 3
2	дибутилфталат	400 ± 8	59 ± 4
3	електродоактивна речовина	10 ± 0,2	1,5 ± 0,5
4	срібло колоїдне (коларгол)	8 ± 0,2	1,75 ± 0,25

Приготовану мембранну композицію зберігали до використання в закритому бюксі при температурі не вище за 30°C.

**Конструкція твердоконтактного кетотифенселективного електрода.** Конструктивно ІСЕ на кетотифен являє собою поліхлорвініловий стрижень діаметром 10 мм і довжиною 120 мм. В середині цього стрижня висвердлено 2 співосних канали: перший діаметром 3 мм і довжиною 90 мм і другий діаметром 5 мм до кінця стрижня. У канал

більшого діаметру запресовано графітовий стрижень, на внутрішній торець якого гальванічно нанесено шар міді і припаяно металічний струмовідвід електрода.

Гомогенізовану масу (мембранну композицію) наносили краплями на полірований торець графітового стрижня, заздалегідь запресованого врівень з торцем поліхлорвінілової трубки.

Нанесений склад висушували при температурі 25 – 30°C, а потім знову наносили гомогенізовану

масу. Операцію повторювали до утворення мембрани товщиною  $0,6 \pm 0,1$  мм.

Після висушування мембрани електроди кондиціонували в  $1,0 \cdot 10^{-3}$  моль/дм<sup>3</sup> розчині кетотифену.

Електрод порівняння (хлорсрібний електрод ЭВЛ-1-М3)

Сольовий місток (насичений розчин КСІ)

Розчин кетотифену фумарату, що досліджується

Мембрана, що досліджується

Графітовий стрижень

Електродні функції кетотифенселективних електродів досліджували у розчинах кетотифену фумарату з концентраціями  $1,0 \cdot 10^{-5}$  –  $1,0 \cdot 10^{-1}$  моль/дм<sup>3</sup>. Розчини при вимірах термостатували при  $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ . Електрорушійну силу (ЕРС) елемента вимірювали на іономірі И-130.

Визначення межі виявлення кетотифену фумарату у водних розчинах запропонованим ІСЕ на препарат проводили відповідно до вимог ІUPAC [6].

Для дослідження інтервалу рН працездатності розробленого ІСЕ використовували розчини кетотифену фумарату в  $0,1$  моль/дм<sup>3</sup> розчині кислоти хлористоводневої та в  $0,1$  моль/дм<sup>3</sup> розчині натрію гідроксиду. Значення рН приготованих розчинів кетотифену фумарату контролювали потенціометрично за допомогою рН-метра ЭВ-74 з використанням скляного електрода ЭВЛ-43-07. Концентрація розчинів кетотифену фумарату, що досліджувались, –  $1,0 \cdot 10^{-3}$  моль/дм<sup>3</sup>.

Селективність розроблених електродів вивчали відносно іонів натрію, калію, цинку, кальцію, а також відносно димедролу та донормілу. Для дослідження потенціометричної селективності використовували розчин кетотифену фумарату з концентрацією  $1,0 \cdot 10^{-4}$  моль/дм<sup>3</sup> та розчини кетотифену фумарату з концентрацією  $1,0 \cdot 10^{-4}$  моль/дм<sup>3</sup> в розчинах калію хлориду, натрію хлориду, кальцію хлориду, цинку хлориду, димедролу та донормілу з концентрацією  $1,0 \cdot 10^{-2}$  моль/дм<sup>3</sup>. Величини коефіцієнтів потенціометричної селективності розраховували за методом змішаних розчинів [4, 5].

**Результати досліджень та їх обговорення.** На основі отриманих іонних асоціатів було розроблено мембрани твердоконтактних кетотифенселективних електродів, оскільки твердоконтактні електроди значно більш технологічні у експлуатації, ніж електроди із рідинним внутрішнім контактом, та мають кращі аналітичні характеристики [4, 5].

Попередні дослідження отриманих мембран кетотифенселективних електродів показали, що найкращі електроаналітичні характеристики мають мембрани з іонним асоціатом кетотифену з фосфорномолібденовою кислотою як електроактивною речовиною.

За результатами виміру ЕРС ланцюга було встановлено, що електродна функція досліджуваних кетотифенселективних електродів лінійна в інтервалі концентрацій  $(1,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$  –  $(1,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$  моль/дм<sup>3</sup> з крутизною  $58,1 \pm 0,2$  мВ (рис. 1), що є величиною, близькою до теоретичної (для однозарядного катіону –  $59,2$  мВ при  $25^\circ\text{C}$  [6]).

Мінімальна концентрація кетотифену фумарату, що можна визначити запропонованим електродом, становить  $3,2 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup>.

У табл. 2 наведено основні експлуатаційні характеристики запропонованих кетотифенселективних електродів.

Дані табл. 2 свідчать про те, що запропо-

ну фумарату протягом 5 – 12 діб.

Дослідження електродних властивостей мембрани проводили в розчинах кетотифену фумарату за допомогою гальванічного елемента:

нований електрод має стабільний потенціал, швидко готується до роботи, має малий час відгуку.

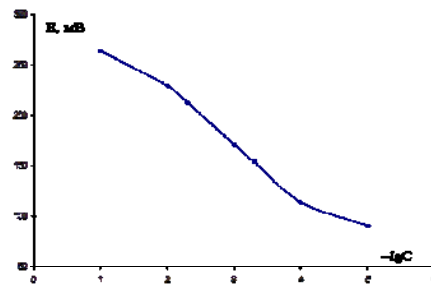


Рис. 1. Електродна функція мембрани, чутливої до кетотифену, при  $25^\circ\text{C}$

Таблиця 2. Основні експлуатаційні характеристики кетотифенселективних електродів

Характеристика	Значення
Тривалість кондиціонування, діб	5 – 7
Робочий ресурс, діб	450*
Час відгуку, с	15 – 20
Дрейф потенціалу, мВ/тижд.	0,3 – 0,5

\*дослідження тривають

Результати досліджень інтервалу рН працездатності електродів наведено на рис. 2.

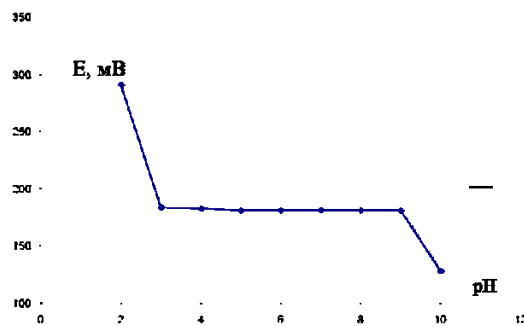


Рис. 2. Залежність потенціалу ІСЕ на кетотифен від рН розчину, що аналізують

Таблиця 3. Коефіцієнти потенціометричної селективності кетотифенселективного електрода

Досліджуваний іон	$K_{сел}$
$\text{Na}^+$	$1,1 \cdot 10^{-3}$
$\text{K}^+$	$9,1 \cdot 10^{-4}$
$\text{Zn}^{2+}$	$2,0 \cdot 10^{-4}$
$\text{Ca}^{2+}$	$4,1 \cdot 10^{-4}$
димедрол	$5,3 \cdot 10^{-3}$
донорміл	$5,4 \cdot 10^{-3}$

Наведені дані свідчать, що потенціал запропонованого нами ІСЕ на кетотифен стійкий в інтервалі рН 4,0 – 9,0.

Розраховані коефіцієнти потенціометричної селективності кетотифенселективного електрода наведено у табл. 3 і свідчать про те, що досліджувані іони мають вплив на потенціал кетотифенселективного електрода, але дозволяють проводити потенціометричне визначення кетотифену в присутності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , димед-

ролу та донормілу за умови введення відповідних речовин до розчинів кетотифену.

**Висновок:** Розроблено твердоконтактний кетотифенселективний електрод, що можна використовувати в аналізі лікарських форм кетотифену та витягів із біологічного матеріалу з метою кількісного визначення препарату.

## ЛІТЕРАТУРА:

1. Байулеску Г. Применение ионоселективных электродов в органическом анализе / Г. Байулеску, В. Кошофре. – М.: Мир, 1980. – 230 с.
2. Болотов В.В. Твердоконтактный ионселективный электрод на метоклопрамид / В. В. Болотов, М. А. Зареченский, В. П. Мороз // Физиологично-активні речовини. – 1999. – №2. – С. 75 – 78.
3. Зареченський, М.А. Ионселективные электроды для визначення лікарських речовин / М. А. Зареченський, В. В. Болотов, В. М. Зареченський // Фармац. журнал. – 2004. – №5. – С. 58 – 63.
4. Морф В. Принципы работы ионоселективных электродов и мембранный транспорт / В. Морф. – М.: Мир, 1985. – 280 с.
5. Никольский, Б.П. Ионоселективные электроды / Б. П. Никольский, Е. А. Матерова. – Л.: Химия, 1980. – 240 с.
6. Номенклатурные правила ИЮПАК по химии. Т. 4. Аналитическая химия / под ред. Ю.А. Золотова и Е.Я. Неймана. – ВИНТИ. – М., 1985. – 180 с.
7. Патент 74408 Україна, МПК 7 G01N27/30. Мембрана твердоконтактного іонселективного електрода для визначення концентрації іонів бромгексину / Болотов В.В., Зареченський М.А., Клименко Л.Ю. – № 2003 076721; заявл. 17. 07. 2003; опубл. 15. 12. 2005, Бюл. №12. – 8 с.
8. Реакции гетерополикислот с основными красителями и их применение в анализе / И.П. Алимарин, Е.Н. Дорохова, В.П. Живописцев и др. // ЖАХ. – 1984. – Т. 39, №6. – С. 966 – 982.
9. Розробка твердоконтактного електрода, селективного до бромгексину / В.В. Болотов, М.А. Зареченський, Л.Ю. Клименко, В.П. Мороз // Вісник фармації. – 2005. – №1 (41). – С. 19 – 22.
10. Семеновская Е.Н. Применение гетерополиосоединений в анализе лекарственных препаратов, биологических материалов и в медико-биологических исследованиях / Е. Н. Семеновская // ЖАХ. – 1986. – Т. 41, №11. – С. 1925 – 1933.
11. Цыганок Л.П. Гетерополианионы структуры Кеггина – аналитические формы с регулируемыми свойствами в физико-химических методах анализа / Л. П. Цыганок // ЖАХ. – 1992. – Т. 47, №7. – С. 1184 – 1199.
12. Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material: 4th ed. / Edited by A. C. Moffat, M. D. Osselton, B. Widdop. – London: The Pharm. Press, 2011. – 2609 p.
13. Jonsson A. Fatal intoxication in a Swedish forensic autopsy material during 1992 – 2002 / A. Jonsson, P. Holmgren, J. Ahlner // Forensic Sci. Int. – 2004. – V. 143. – P. 53 – 59.
14. Koski A. Interaction of alcohol and drugs in fatal poisonings / A. Koski, I. Ojanpera, E. Vuori // Hum. Exp. Toxicol. – 2003. – May. – V. 22 (5). – P. 281 – 288.
15. Lahti R.A. Fatal alcohol poisoning: medicolegal practices and mortality statistics / R. A. Lahti, E. Vuori // Forensic Sci. Int. – 2002. – V. 126. – P. 203 – 209.
16. Lahti R.A. Fatal drug poisoning: medico-legal reports and mortality statistics / R. A. Lahti, E. Vuori // Forensic Sci. Int. – 2003. – V. 136. – P. 35 – 46.

**Болотов В.В., Мирошніченко Ю.О., Клименко Л.Ю.** Розробка твердоконтактного електрода, селективного до кетотифену // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 1. – С. 47-49.

Розроблено твердоконтактний кетотифенселективний електрод з пластифікованою полівинілхлоридною мембраною, що містить як електродоактивну речовину іонний асоціат кетотифену з фосфорномолібденовою кислотою. Інтервал лінійності електродної функції знаходиться в межах  $(1,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-4} - (1,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$  моль/дм<sup>3</sup>, крутизна електродної функції –  $58,1 \pm 0,2$  мВ. Інтервал рН працездатності електрода – 4,0 – 9,0. Мінімальна концентрація кетотифену, що визначається, становить  $3,2 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup>. Робочий ресурс – не менше 1 року. Згідно з коефіцієнтами потенціометричної селективності за допомогою розробленого кетотифенселективного електрода можна проводити визначення кетотифену у присутності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , димедролу та донормілу. Запропонований електрод, селективний до кетотифену, може бути рекомендований до застосування в медицині і фармації.

**Ключові слова:** кетотифен, іонселективний електрод, колларгол

**Болотов В.В., Мирошніченко Ю.О., Клименко Л.Ю.** Разработка твердоконтактного электрода, селективного к кетотифену // Украинский медицинский альманах. – 2013. – том 16, № 1. – С. 47-49.

Разработан твердоконтактный кетотифенселективный электрод с пластифицированной поливинилхлоридной мембраной, содержащей в качестве электродоактивного вещества ионный ассоциат кетотифена с фосфорномолібденовой кислотой. Интервал линейности електродной функции находится в пределах  $(1,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-4} - (1,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$  моль/дм<sup>3</sup>, крутизна електродной функции –  $58,1 \pm 0,2$  мВ. Интервал рН работоспособности электрода – 4,0 – 9,0. Минимальная определяемая концентрация кетотифена составляет  $3,2 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup>. Рабочий ресурс – не менее 1 года. Согласно коэффициентам потенциометрической селективности с помощью разработанного кетотифенселективного электрода возможно проводить определение кетотифена в присутствии  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , димедрола и донормила. Предложенный электрод, селективный к кетотифену, может быть рекомендован к применению в медицине и фармации.

**Ключевые слова:** кетотифен, ионселективный электрод, колларгол

**Bolotov V. V., Miroshnichenko YU. O., Klimentko L. YU.** The development of solid contact ketotifen-selective electrode // Украинский медицинский альманах. – 2013. – Том 16, № 1. – С. 47-49.

The ketotifen-selective solid contact electrode with the plasticized polyvinylchloride membrane, which containing the ionic associate of ketotifen with the phosphomolibdenic acid as an ionophore, has been developed. The linear range of the electrode function is  $(1,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-4} - (1,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$  mole/dm<sup>3</sup>, the slope of the electrode function is  $58,1 \pm 0,2$  mV. The pH-range of electrode functionality is 4.0 – 9.0. The detection limit of ketotifen is  $3,2 \cdot 10^{-5}$  mole/dm<sup>3</sup>. The endurance is not less than 1 year. According to the potentiometric selectivity coefficients it is possible to carry out the determination of ketotifen in the presence of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , dimedrole and donormil by the developed ketotifen-selective electrode. The offered ketotifen-selective electrode can find an application in medicine and pharmacy.

**Key words:** ketotifen, ion-selective electrode, collargol

Надійшла 04.12.2012 р.  
Рецензент: проф. Л.В.Савченкова