

УДК 54(082)
ББК 24я43
С24

Сборник основан в 2004 году

Редакционная коллегия:
академик НАН Беларуси, доктор химических наук,
профессор *О. А. Ивашкевич* (председатель);
доктор химических наук, профессор *Т. Н. Воробьева* (отв. редактор);
доктор педагогических наук, профессор *Е. Я. Аршанский*;
доктор химических наук, профессор *Г. А. Браницкий*;
кандидат химических наук, доцент *Е. И. Василевская*;
доктор химических наук, профессор *П. Н. Гапоник*;
доктор педагогических наук, доцент *З. С. Кунцевич*;
доктор химических наук, профессор *Н. В. Логинова*;
член-корреспондент НАН Беларуси, доктор химических наук,
профессор *С. К. Рахманов*;
доктор химических наук, профессор *Д. В. Свиридов*;
доктор химических наук, профессор *Е. А. Стрельцов*

Рецензенты:
академик НАН Беларуси, доктор химических наук,
профессор *А. И. Лесникович*;
доктор химических наук, профессор *А. И. Кулак*

Свиридовские чтения : сб. ст. Вып. 10 / редкол. : О. А. Ивашкевич
С24 (пред.) [и др.]. — Минск : БГУ, 2014. — 343 с. : ил.
ISBN 978-985-518-993-1.

Сборник содержит научные статьи по химии твердотельных макро-, микро- и наноструктурных систем, молекулярных систем и комплексных соединений, а также по проблемам организации учебного процесса и преподавания химии в высшей школе. Тематика сборника определена направлениями научной школы, основанной известным белорусским ученым и педагогом, академиком НАН Беларуси В. В. Свиридовым.

Для специалистов-химиков — ученых, преподавателей, инженеров, а также аспирантов, магистрантов.

УДК 54(082)
ББК 24я43

ISBN 978-985-518-993-1

© БГУ, 2014

УДК 544.6.076.327:543:615.2/.3

В. В. ЕГОРОВ^{1,2}, В. А. НАЗАРОВ^{1,2},
Е. А. ЗДРАЧЕК^{1,2}, К. А. АНДРОНЧИК^{1,2}

ИОНСЕЛЕКТИВНЫЕ ЭЛЕКТРОДЫ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА: ПУТИ УПРАВЛЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОСТЬЮ

¹Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

²НИИ физико-химических проблем

Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

Обоснована перспективность использования ионселективных электродов в фармацевтическом анализе и рассмотрено влияние эффектов сольватации, комплексообразования и ионной ассоциации на величину коэффициентов селективности. Показано, что указанные эффекты не суммируются и носят конкурентный характер. Сформулированы основные принципы и предложены конкретные пути оптимизации состава мембран, исходя из особенностей строения определяемого и постороннего ионов. В частности, показано, что наиболее действенным путем управления селективностью электродов, обратимых к катионам физиологически активных аминов, является варьирование природы пластификатора либо введение в мембрану нейтрального переносчика, способного к избирательному комплексообразованию с целевым ионом. Наилучшая селективность к физиологически активным карбоксилат-ионам достигается в присутствии нейтрального переносчика анионов – гептилового эфира *n*-трифторацетилбензойной кислоты. Максимальный эффект присутствия нейтрального переносчика в мембране достигается при использовании пластификаторов с низкой сольватирующей способностью и стерически затрудненных ионообменников, проявляющих минимальную склонность к ионной ассоциации.

Prospects of application of ion selective electrodes to pharmaceutical analysis have been substantiated and effects of solvation, complex formation and ion association processes influence on selectivity coefficients values have been considered. It was shown that above mentioned effects didn't sum and bear competitive nature. Basic principles have been formulated and concrete ways for optimization of membrane composition have been proposed taking into account structural features of primary and interfering ions. In particular, it was shown that the most effective way of selectivity control of electrodes for physiologically active amine cations is the variation of plasticizer nature or introduction into a membrane of neutral carrier capable to selective complex formation with an ion of choice. The best selectivity towards physiologically active carboxylate ions is achieved in presence of neutral carrier of anions – 4-trifluoroacetylbenzoic acid heptyl ether. Maximum effect of neutral carrier presence in a membrane is achieved along with plasticizers possessing low solvation ability and sterically hindered ion exchangers showing minimal ability for ion association.

Ключевые слова: ионселективные электроды, фармацевтический анализ, селективность, сольватация, комплексообразование, ионная ассоциация.

Keywords: ion selective electrodes, pharmaceutical analysis, selectivity, solvation, complex formation, ion association.

Потенциометрический метод анализа с использованием ионселективных электродов (ИСЭ) – электрохимических сенсоров для определения ионов в растворах – начал интенсивно развиваться с 60-х гг. XX в., когда были созданы первые работоспособные электроды с кристаллическими мембранами [1, 2], а несколько позже – с жидкими и пластифицированными полимерными мембранами [3, 4]. Последние получили наибольшее распространение в связи с простотой изготовления и широкими возможностями управления важнейшими аналитическими характеристиками, в частности селективностью путем варьирования состава мембраны – природы растворителя (пластификатора), ионообменника, введения специфических сольватирующих добавок (так называемых мембрано-активных комплексонов) и др. [5].

Потенциометрический метод анализа с использованием ИСЭ широко используется в анализе природных и сточных вод, технологических растворов, разнообразных сельскохозяйственных объектов (почв, минеральных удобрений, кормов, продуктов питания), в научных химических и биохимических исследованиях [6, 7].

Перспективность применения ИСЭ в фармацевтическом анализе обусловлена рядом обстоятельств. Во-первых, наличием широкого круга объектов анализа, поскольку действующие вещества многих лекарственных средств (витаминов, нестероидных противовоспалительных, муколитических, антималярийных, противовирусных, антиадренергических, кардиотропных, противосудорожных препаратов, антибиотиков, антидепрессантов, анальгетиков и анестетиков, вазодилаторов, нейролептиков и т. д.) представляют собой электролиты: органические кислоты, основания либо их соли, способные образовывать ионы в водных растворах. Во-вторых, жесткой детерминированностью качественного состава фармацевтических объектов, что позволяет заранее оценить влияние ингредиентов матрицы на результаты анализа и избежать грубых ошибок, связанных с недостаточной селективностью ИСЭ, возможных при анализе объектов неизвестного состава. В этом плане фармацевтические объекты (речь идет об анализе готовых лекарственных форм) подобны биохимическим, анализ которых является главной сферой применения ИСЭ: ежегодно в мире выполняется более 1 миллиарда анализов электролитного состава крови и других биологических жидкостей [8]. В-третьих, это относительная простота получения ИСЭ с приемлемыми рабочими характеристиками, по крайней мере, для определения достаточно гидрофобных органических катионов и анионов. Поскольку в основе селективности таких ИСЭ лежит избирательность переноса определяемого и посторонних ионов из исследуемого раствора в фазу мембраны, обусловленная разностью стандартных энергий Гиббса пересольватации, т. е. относительной липофильностью соответствующих ионов, то достаточно высокая селективность относительно неорганических ингредиентов (от 3 десятичных порядков и выше) обычно предопределена самой природой определяемых физиологически активных кислот и оснований. В-четвертых, имеются значительные возможности управления селективностью, основан-

ные на варьировании состава мембраны. В настоящее время описаны десятки пластификаторов различной природы — полностью замещенные эфиры алифатических дикарбоновых кислот, фталевой, орто-фосфорной кислоты, ароматические галоид- и нитропроизводные; разнообразные катионо- и анионообменники — тетрафенилборат и его производные, высшие сульфокислоты, алкилфосфорные кислоты, гетерополикислоты, гидрофобные катионные и анионные комплексы металлов, четвертичные аммониевые соли различного строения; мембрано-активные комплексоны синтетического и природного происхождения — краун-эфиры, каликсарены, декстрины, криптанды, металлопорфирины, фталоцианины, салофены и др., оптимальное сочетание которых позволяет изменять селективность к целевому иону на много порядков [9].

Разработке ИСЭ для фармацевтического анализа посвящены ряд монографий, десятки обзоров, многие тысячи оригинальных статей; описаны многочисленные примеры успешного применения ИСЭ для количественного определения физиологически активных кислот и аминов самого различного действия и строения в лекарственных формах (таблетки, капсулы, драже, мази, кремы, гели, спреи, микстуры, суппозитории, растворы для инъекций и др.), а также в биологических жидкостях (кровь, моча, слюна, в том числе «*in vivo*»); показана возможность применения ИСЭ в фармакокинетических исследованиях [10–12]. Однако подавляющее большинство работ, выполненных зарубежными исследователями, имеет сугубо прикладную направленность, систематические исследования в этой области отсутствуют. Поэтому имеющиеся литературные данные носят разрозненный, а часто и противоречивый характер. В частности, параметры селективности для мембран одинакового или очень близкого состава, приводимые в работах различных авторов, а иногда и в различных работах одних и тех же авторов, в ряде случаев сильно различаются. Поэтому анализ имеющихся литературных данных, как правило, не позволяет выявить зависимости между параметрами селективности электродов и особенностями химического строения определяемых и посторонних ионов, с одной стороны, и составом мембраны ИСЭ — с другой.

Систематические исследования в данном направлении, позволившие количественно оценить роль процессов сольватации, ионной ассоциации и комплексообразования в потенциометрической селективности мембран, обратимых к катионам физиологически активных аминов различного строения и замещенным карбоксилат-ионам, установить связь параметров селективности с термодинамическими характеристиками межфазовых и внутримембранных равновесий и получить ряд фундаментальных закономерностей влияния состава мембраны на селективность ИСЭ, были выполнены в лаборатории ионометрии и химической метрологии НИИ ФХП БГУ. В данной работе обобщены результаты выполненного цикла исследований и сформулированы основы стратегии оптимизации состава мембран. На основании полученных результатов разработан ряд ионселективных электродов для определения физиологически активных аминов, нестероидных анальгетиков, антибиотиков.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СЕЛЕКТИВНОСТИ

Согласно [13] селективность электрода к основному иону i относительно постороннего иона j в общем случае описывается уравнением:

$$K_{ij}^{Pot} = \frac{k_j^{z_i/z_j} \cdot \overline{c}_i}{k_i \cdot \overline{c}_j^{z_i/z_j}}, \quad (1)$$

где K_{ij}^{Pot} — потенциометрический коэффициент селективности, используемый в уравнении Никольского — Эйзенмана для оценки влияния постороннего иона на потенциал электрода, k_i , k_j — гипотетические коэффициенты распределения основного и постороннего ионов между фазами, описываемые как функции стандартных химических потенциалов этих ионов в фазах раствора и мембраны:

$$\ln k_{i(j)} = \frac{\mu_{i(j)}^0 - \overline{\mu}_{i(j)}^0}{RT}, \quad (2)$$

где горизонтальная черта сверху обозначает фазу мембраны; \overline{c}_i , \overline{c}_j — концентрации «свободных» (сольватированных растворителем, но не связанных в ионные ассоциаты с ионообменником либо в комплексы с мембрано-активным комплексом) ионов i или j в фазе мембраны, при условии, что все обменные центры заняты ионами соответствующего сорта; z_i , z_j — зарядные числа.

Таким образом, отношение коэффициентов распределения характеризует вклад процессов сольватации, а отношение концентраций «свободных» ионов в мембране — вклад процессов ионной ассоциации и комплексообразования в потенциометрическую селективность. При этом соотношение k_j/k_i для данной пары ионов определяется исключительно природой растворителя (пластификатора) мембраны, тогда как соотношение $\overline{c}_i/\overline{c}_j$ зависит от свойств ионообменника, мембрано-активного комплекса, наличия в мембране липофильной ионной добавки, а также сольватирующей способности и диэлектрической проницаемости растворителя.

Влияние эффектов сольватации на потенциометрическую селективность. В работах [14–18] на примере алифатических аминов различной степени замещенности было показано, что вклад сольватационного фактора может быть условно разделен на две составляющие: неспецифическую, обусловленную дисперсионными взаимодействиями, которая мало зависит от природы растворителя, и специфическую, обусловленную кислотно-основными льюисовскими взаимодействиями, где природа растворителя играет большую роль. В частности, эффективность сольватации катионов алифатических аминов, представляющих собой кислоты Льюиса, должна закономерно возрастать с усилением основности пластификатора в ряду: *o*-нитрофенилоктиловый эфир (НФОЭ) < дибutilфталат (ДБФ) < динониладипинат (ДНА) < *трис* (2-этил-

гексил)фосфат (ТЭГФ). Было установлено, что эффекты усиления сольватации в данном ряду пластификаторов существенно зависят от степени замещенности аминогруппы, увеличиваясь от четвертичных аммониевых катионов к первичным, что находит отражение в соответствующем изменении коэффициентов селективности тетрабутиламмоний-селективного электрода (рис. 1). Максимальный эффект улучшения селективности к первичным–третичным алкиламмониевым катионам достигается при замене НФОЭ на ТЭГФ и составляет 2,0, 3,5 и 4,7 десятичных порядка для третичных, вторичных и первичных алкиламмониевых катионов соответственно.

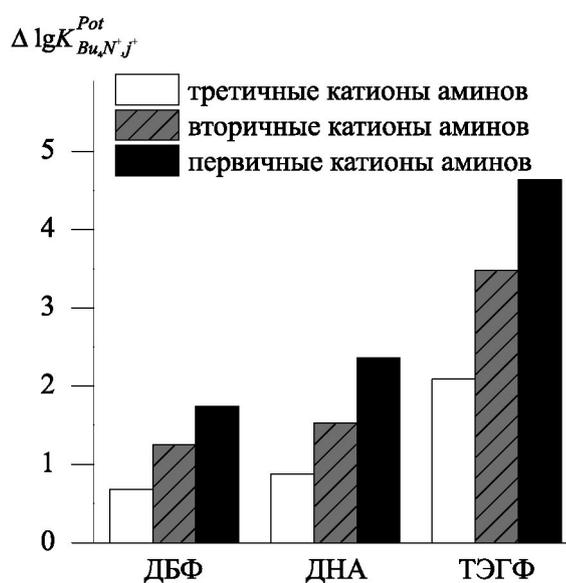


Рис. 1. Изменение коэффициента селективности $\left(\Delta \lg K_{Bu_4N^+,j^+}^{Pot}\right)$, обусловленное заменой НФОЭ другими пластификаторами

Аналогичным образом изменяется селективность и к катионам физиологически активных аминов (ФАА), не содержащих неионных функциональных групп, способных эффективно сольватироваться основными пластификаторами: кватерона, ганглерона, спазмолитина, димедрола, мидантана, ремантадина (рис. 2, 3).

В то же время наличие в молекулах ФАА неионных полярных групп, способных взаимодействовать с основными пластификаторами, может существенно сказываться на характере изменения селективности. Например, чувствительность ганглерон-селективного электрода к ионам новокаина, тримекаина, бромгексина, которые, как и ганглерон, являются третичными аминами, существенно возрастает по мере усиления основности пластификатора (рис. 2, 4).

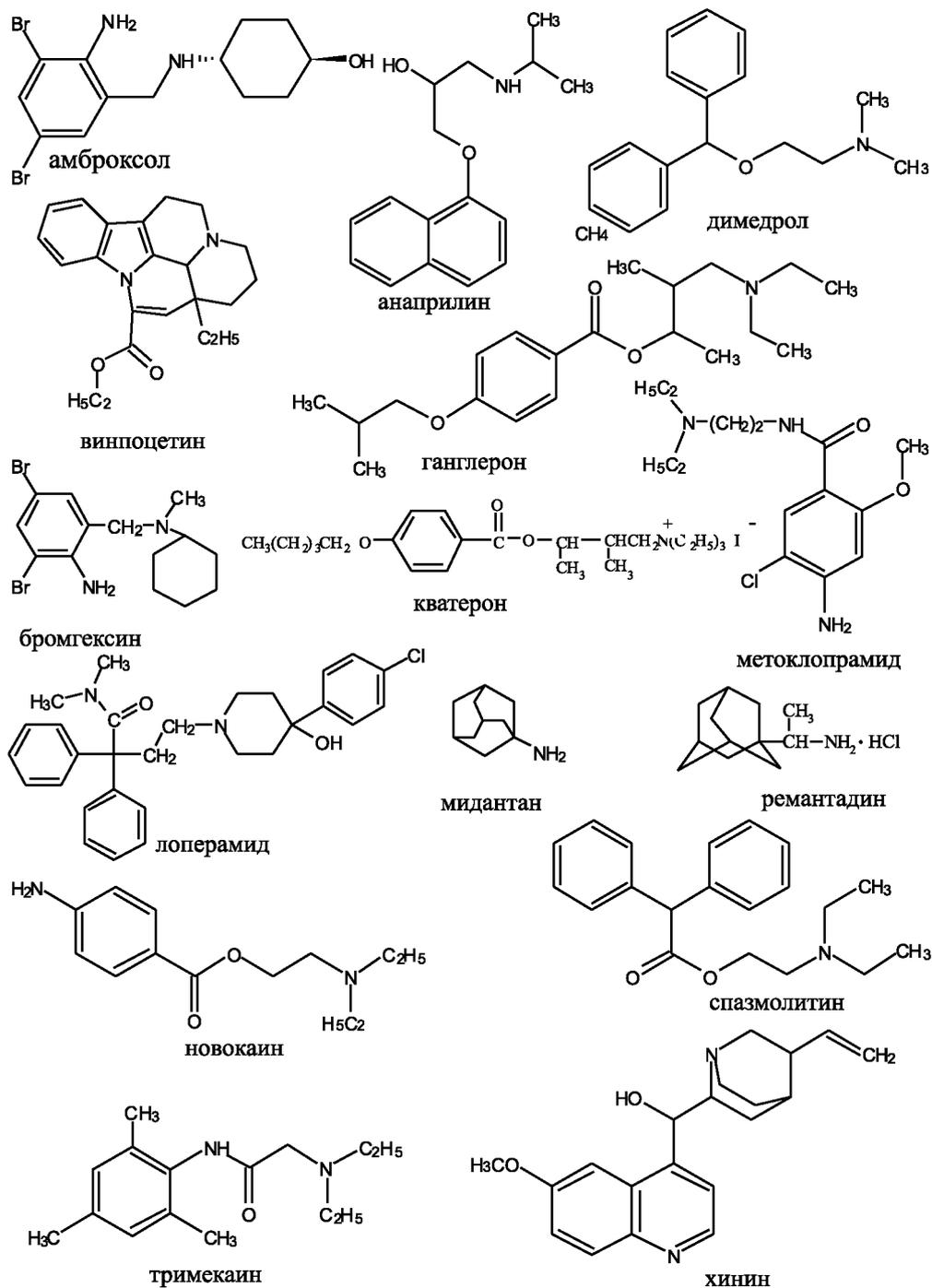


Рис. 2. Структурные формулы ФАА

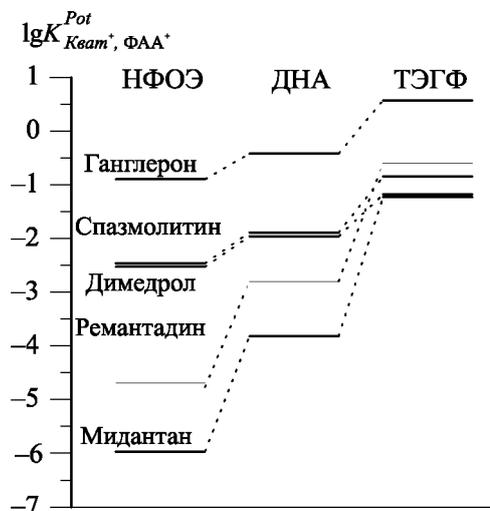


Рис. 3. Влияние природы пластификатора на селективность кватерон-селективного электрода к катионам ФАА

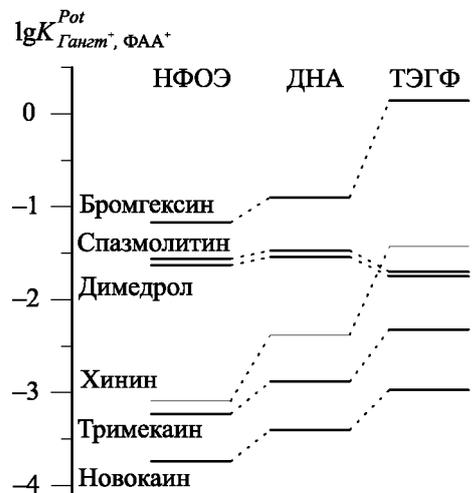


Рис. 4. Влияние природы пластификатора на селективность ганглерон-селективного электрода к катионам третичных ФАА

Это объясняется тем, что неионные полярные группы таких аминов содержат положительно заряженные атомы водорода, которые могут взаимодействовать с основными пластификаторами по механизму образования водородных связей. Естественно, что прочность таких связей должна зависеть от природы пластификатора, чем и объясняется наблюдаемый эффект изменения селективности [16–18]. Аналогичным образом обстоит дело и в случае вторичных аминов анаприлина и амброксола (рис 2, 5). Таким образом, наличие в молекулах ФАА неионных полярных групп, способных эффективно сольватироваться основными пластификаторами по механизму образования водородных связей, открывает дополнительные возможности управления селективностью, при этом величина дополнительного эффекта может достигать 2 десятичных порядков.

Обнаружено также, что в тех случаях, когда возможно образование внутримолекулярной водородной связи в катионах ФАА (винпоцетин, лоперамид, метоклопрамид), эффект функциональной группы нивелируется или инвертируется (рис. 2, 6) [18–20].

Существенного влияния основности пластификаторов на селективность анион-селективных электродов на основе жидких ионообменников не обнаружено, тогда как введение в мембрану добавок «кислого» характера резко повышает селективность к более гидрофильным анионам, проявляющим свойства оснований Льюиса, приводя в случае дифильных анионов (алкил(арил)сульфаты и сульфонаты, алкил(арил)карбоксилаты) к обращению рядов селективности [21].

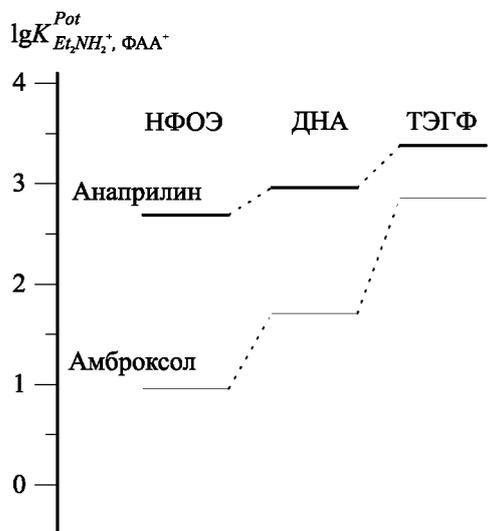


Рис. 5. Влияние природы пластификатора на селективность $Et_2NH_2^+$ -селективного электрода к катионам вторичных ФАА

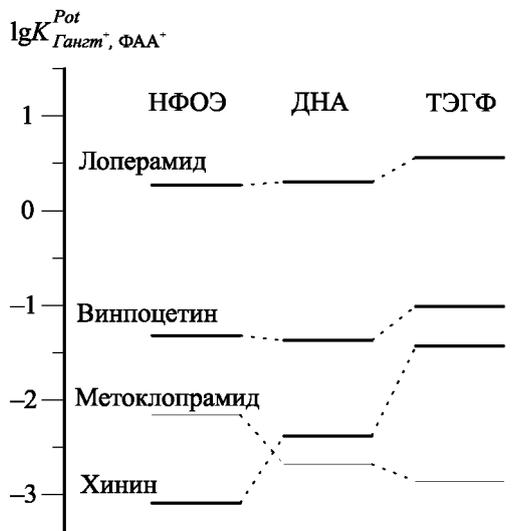


Рис. 6. Влияние природы пластификатора на селективность ганглерон-селективного электрода к катионам третичных ФАА

Интересно, что существенное влияние добавок «кислого» характера (монодецилового эфира резорцина) на селективность к катионам ФАА, содержащим неионные основные группы, отсутствует. Это можно объяснить блокированием -ОН-групп сольватирующей добавки молекулами пластификаторов, сопоставимых по основности с функциональными группами аминов, но присутствующих в мембране в гораздо более высоких концентрациях [20].

Влияние фактора ионной ассоциации на селективность. Диэлектрическая проницаемость пластифицированных поливинилхлоридных мембран обычно находится в пределах от 4 до 14 [22], что, в соответствии с теорией Фуосса [23], предполагает наличие ионной ассоциации. Согласно [13] в случае сильной ионной ассоциации уравнение (1) для ионообменных мембран в случае однозарядных основного и мешающего ионов принимает вид:

$$K_{ij}^{Pot} = \frac{k_j}{k_i} \cdot \sqrt{\frac{(k_{as})_{jR}}{(k_{as})_{iR}}}, \quad (3)$$

где $(k_{as})_{jR}$, $(k_{as})_{iR}$ — константы ионной ассоциации ионов j и i с противоположно заряженным ионом ионообменника.

Согласно теории Фуосса [24] константа ионной ассоциации при 20 °С описывается уравнением:

$$\lg k_{as} = -2,598 + 31 \lg a(\text{Å}) + 247,5 \frac{|z_k| \cdot |z_A|}{\varepsilon \cdot a(\text{Å})}, \quad (4)$$

где z_k, z_A – заряды катиона и аниона; ϵ – диэлектрическая проницаемость среды; $a(\text{Å})$ – параметр ближайшего подхода между ассоциирующими ионами в ангстремах, определяемый как сумма эффективных радиусов катиона и аниона [25].

Из анализа уравнения (4) следует, что использование ионообменников с повышенной стерической доступностью обменного центра должно приводить к росту ионной ассоциации, при этом данный эффект должен более сильно проявляться по отношению к ионам с меньшим эффективным радиусом и зависеть от диэлектрической проницаемости среды. В [26] нами было экспериментально установлено, что ионная ассоциация действительно имеет место даже в мембранах, пластифицированных НФОЭ, а значение констант ассоциации существенно зависит от свойств как иона, так и ионообменника (см. таблицу). Это открывает дополнительные возможности управления селективностью за счет адекватного выбора ионообменника.

Показано [18, 27], что не только стерические, но и электронные факторы, ответственные за эффективную плотность заряда на отдельных атомах, а также дополнительные специфические взаимодействия между ассоциирующими ионами, например по механизму образования водородных связей, могут играть существенную роль.

Константы ионной ассоциации ($\lg k_{as}$) для анионов тетрафенилбората и трис-(октилокси)бензолсульфоната с катионами ФАА в мембранах, пластифицированных НФОЭ

| ФАА | $\lg k_{as}$ | |
|-----------|-----------------|---------------------------------|
| | тетрафенилборат | трис-(октилокси)бензолсульфонат |
| Димедрол | $1,8 \pm 0,1$ | $3,8 \pm 0,2$ |
| Хинин | $1,8 \pm 0,1$ | $4,6 \pm 0,2$ |
| Анаприлин | $2,0 \pm 0,1$ | $5,6 \pm 0,3$ |
| Мидантан | $3,0 \pm 0,1$ | $6,8 \pm 0,3$ |

В частности, использование трис-(нонилокси)бензолсульфокислоты (ТНОБС) вместо тетракис-(4-хлорфенил)бората (ТХФБ) в качестве катионообменника позволяет существенно улучшить селективность к первичным–третичным аммониевым катионам относительно четвертичных (рис. 7).

Характерно, что эффект ионообменника сильно зависит от основности пластификатора (максимален в НФОЭ и практически отсутствует в ТЭГФ), что объясняется конкурентным характером взаимодействия ионообменника и пластификатора с положительно заряженными атомами водорода протонированных аминогрупп. Аналогичные эффекты проявляются и в случае анионсе-

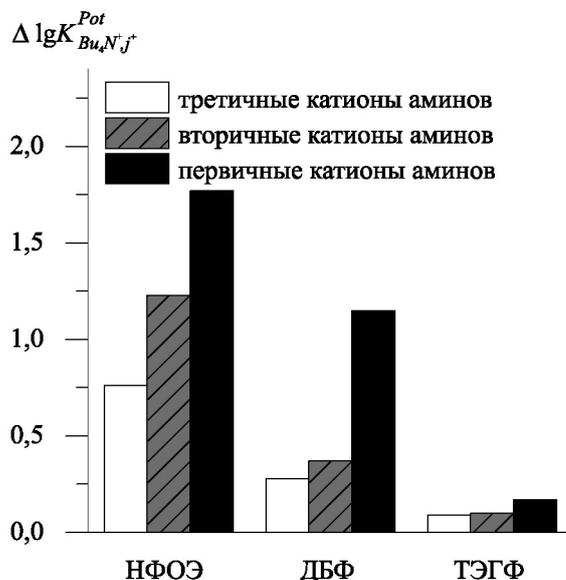


Рис. 7. Изменение коэффициента селективности ($\Delta \lg K_{Bu_4N^+, j^+}^{Pot}$), обусловленное заменой ТХФБ на ТНОБС

лективных электродов: использование стерически доступного ионообменника трис-(2,3,4-додецилокси)бензилтриметиламмония вместо тринилоктадecilаммония позволяет улучшить селективность к анионам нестероидных анальгетиков – диклофенака, ибупрофена и др. – относительно перхлората примерно на 2,5 порядка.

Эффект ионообменника может быть усилен введением в мембрану липофильной ионной добавки (ЛИД) – хорошо диссоциирующей в фазе мембраны соли селективного ионообменника с высоколипофильным и поэтому не принимающим участия в процессах обмена ионом, имеющим тот же знак заряда, что и определяемый ион. В этом случае уравнение (1) для однозарядных ионов принимает вид:

$$K_{ij}^{Pot} = \frac{k_j}{k_i} \cdot \frac{(k_{as})_{jR}}{(k_{as})_{iR}}, \quad (5)$$

т. е. достигается более полное преобразование избирательности взаимодействия селективного ионообменника с определяемым ионом в потенциометрическую селективность. В частности, введение трис-(нонилокси)бензолсульфоната тетрадециламмония в состав мембраны, содержащей ТНОБС в качестве ионообменника, приводит к примерно двукратному улучшению селективности к катионам первичных–третичных аминов по сравнению с эффектом, достигаемым при замене ТХФБ на ТНОБС [17], что полностью согласуется с уравнениями (3) и (5), в предположении, что константы ионной ассоциации катионов аминов различной степени замещенности с ТХФБ сильно нивелированы (рис. 8).

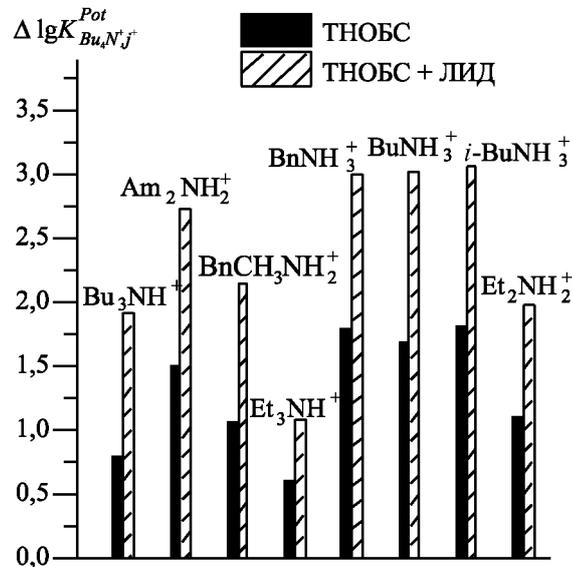


Рис 8. Изменение коэффициента селективности, обусловленное заменой ТХФБ на ТНОБС, а также введением ЛИД

Влияние фактора комплексообразования на потенциометрическую селективность. Введение в мембрану ИСЭ специфических лигандов — так называемых нейтральных переносчиков (НП), или мембрано-активных комплексонов, способных к избирательному взаимодействию с определяемым ионом, — является наиболее эффективным путем управления селективностью ИСЭ, прежде всего по отношению к неорганическим ионам [28]. Описаны также примеры использования подобных веществ для управления селективностью ИСЭ, обратимых к органическим ионам [9], хотя в данном случае они не получили столь широкого распространения, как при создании ИСЭ для определения неорганических ионов, и достигаемые эффекты изменения селективности не столь впечатляющие. В соответствии с уравнением (1) влияние НП на селективность ИСЭ обусловлено уменьшением соотношения \bar{c}_i / \bar{c}_j в фазе мембраны в результате избирательного комплексообразования с определяемым ионом и для ионов с одинаковой величиной заряда описывается уравнением:

$$K_{ij}^{Pot} = \left(K_{ij}^{Pot} \right)_o \cdot \frac{1 + \sum \overline{\beta}_{jS_m} \cdot \bar{c}_S^m}{1 + \sum \overline{\beta}_{iS_n} \cdot \bar{c}_S^n}, \quad (6)$$

где \bar{c}_S — равновесная концентрация свободного (не связанного в комплексы) НП в фазе мембраны; n и m — лигандные числа; $\overline{\beta}_{iS_n}$, $\overline{\beta}_{jS_m}$ — общие константы устойчивости соответствующих комплексов; $\left(K_{ij}^{Pot} \right)_o$ — селективность «чи-

сто ионообменной мембраны», в отсутствие НП. Если комплексообразование протекает сильно, так что выполняется условие $1 \ll \sum \overline{\beta_{jS_m}} \cdot \overline{c_S^m}$, $1 \ll \sum \overline{\beta_{iS_n}} \cdot \overline{c_S^n}$, и образуются преимущественно комплексы одного состава, уравнение (6) принимает вид:

$$K_{ij}^{Pot} = \left(K_{ij}^{Pot} \right)_o \cdot \frac{\overline{\beta_{jS_m}} \cdot \overline{c_S^m}}{\overline{\beta_{iS_n}} \cdot \overline{c_S^n}}. \quad (7)$$

Таким образом, коэффициент селективности напрямую зависит от соотношения констант устойчивости комплексов и, если $m \neq n$, от избыточной концентрации НП.

Нами изучено комплексообразование НП анионов – гептилового эфира *n*-трифторацетилбензойной кислоты (ГЭ) – с анионами физиологически активных веществ – диклофенака, ибупрофена, кетопрофена, напроксена, амоксицилина – и рядом неорганических анионов [29, 30], а также НП катионов – дибензо-18-краун-6 (ДБ-18-К-6) и дибензо-24-краун-8 (ДБ-24-К-8) катионами алифатических и физиологически активных аминов различной степени замещенности [31]. Установлено, что лигандные числа и кажущиеся константы устойчивости образующихся комплексов определяются не только природой ионов и НП, но зависят также от природы пластификатора и ионообменника. В частности, показано, что кажущиеся константы устойчивости комплексов ионов с НП закономерно снижаются по мере улучшения стерической доступности ионообменника и усиления основности пластификатора. На основании полученных данных осуществлена оптимизация составов мембран ионселективных электродов для определения ряда физиологически активных катионов и анионов в лекарственных формах.

Влияние диффузионных процессов на функционирование ИСЭ. Было обнаружено, что рН-зависимость потенциала в случае высокогидрофобных аминов проявляется значительно сильнее, чем это следует из рассмотрения протолитических равновесий [32], и описывается уравнением:

$$E = E^0 + \theta \lg \frac{c_{Am}^{>11} \cdot c_{H^+}}{(P \cdot q + 1) \cdot K_a + c_{H^+}}, \quad (8)$$

где θ – наклон электродной функции; $c_{Am}^{>11}$ – общая концентрация амина в исследуемом растворе; K_a – константа кислотной диссоциации протонированной формы амина; P – константа распределения молекулярной формы амина между фазами; c_{H^+} – концентрация ионов водорода; q – обобщенный диффузионный параметр, равный произведению отношения коэффициентов диффузии определяемого иона в фазах мембраны и раствора на обратное отношение толщин диффузионных слоев. Показано, что указанный диффузионный параметр зависит от соотношения пластификатор – полимер, скорости перемешивания раствора и времени выполнения измерений и оказывает существенное влияние на величины определяемых коэффициентов селективности:

$$\left(K_{ij}^{Pot}\right)_{\text{exp}} = \left(K_{ij}^{Pot}\right)_{\text{lim}} + k \cdot \sqrt{\frac{q}{c_j}}, \quad (9)$$

где $\left(K_{ij}^{Pot}\right)_{\text{exp}}$ и $\left(K_{ij}^{Pot}\right)_{\text{lim}}$ – экспериментально определяемое и предельное значения коэффициентов селективности; k – константа, зависящая от общей концентрации ионообменника в мембране и величины константы обмена; c_j – концентрация постороннего иона в исследуемом растворе. Показано, что анализ временной зависимости $\left(K_{ij}^{Pot}\right)_{\text{exp}}$ позволяет элиминировать искажающее влияние диффузионного фактора и получить истинные значения коэффициентов селективности [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют сформулировать основные принципы и предложить конкретные пути управления селективностью ИСЭ, обратимых к физиологически активным катионам и анионам.

Поскольку в случае ИСЭ, обратимых к катионам ФАА, эффекты пластификатора превышают эффекты ионообменника и НП, варьирование природы пластификатора является наиболее действенным путем управления селективностью. В частности, для создания ИСЭ на катионы четвертичных и третичных азотсодержащих оснований предпочтительным является НФОЭ. При этом способность ионообменника взаимодействовать с катионами ФАА должна быть минимальной. Максимальную селективность к катионам первичных аминов в присутствии четвертичных обеспечивают мембраны, пластифицированные высокоосновными пластификаторами, например ТЭГФ, при этом природа ионообменника не играет существенной роли. Для создания ИСЭ, селективных к катионам первичных аминов в присутствии вторичных и третичных, наилучшие результаты достигаются при введении в мембрану ДБ-18-К-6, при этом сольватирующая способность пластификатора должна быть минимальной (НФОЭ), а ионообменник не должен образовывать прочных ассоциатов с катионами ФАА. Для ИСЭ, обратимых к катионам вторичных ФАА, оптимальная селективность относительно катионов третичных и четвертичных аминов достигается в присутствии ДБ-24-К-8.

Во всех рассматриваемых случаях следует также принимать во внимание наличие в определяемых и посторонних катионах неионных полярных групп, способных сольватироваться основными пластификаторами либо способных к образованию внутримолекулярных водородных связей.

Что касается ИСЭ, обратимых к физиологически активным карбоксилат-анионам, то наиболее эффективным путем управления селективностью является введение в мембрану НП гептилового эфира n -трифторацетилбензойной кислоты. При этом максимальный эффект достигается при использовании стерически затрудненных ионообменников и низкоосновных пластификаторов. Варьирование концентрации НП открывает дополнительные возможности управления селективностью.

В случае амфолитов (баклофен, цефаклор, амоксициллин), содержащих ионогенные карбоксильную и первичную аминогруппы, работоспособные электроды получаются только по отношению к катионным формам этих веществ, при этом возможно использование как мембран на основе ДБ-18-К-6, пластифицированных НФОЭ, так и чисто ионообменных мембран, пластифицированных ТЭГФ.

Разработаны ИСЭ для определения ФАА: амброксола, амиодарона, анаприлина, бромгексина, верапамила, винпоцетина, дротаверина, кетотифена, кленбутерола, лоперамида, метоклопрамида, мидантана, ремантадина, тербинафина [19, 20, 34–40], анионов нестероидных анальгетиков: диклофенака, ибупрофена, кетопрофена [41–43], а также бензилпенициллина и баклофена [44, 45] и методики их определения в лекарственных формах, отличающиеся достаточной точностью (относительная погрешность определения составляет 2–5 % в варианте прямой потенциометрии и 1–2 % в варианте потенциометрического титрования), простотой и экспрессностью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. *Pungor E., Hollós-Rokosinyi E.* // *ActaChim. Hung.* 1961. Vol. 27. P. 63–69.
2. *Frant M. S., Ross J. W.* // *Science.* 1966. Vol. 154. P. 1553–1554.
3. *Štefanac Z., Simon W.* // *Microchem. J.* 1967. Vol. 12. P. 125–132.
4. *Shatkay A.* // *Anal. Chem.* 1967. Vol. 39. P. 1056–1065.
5. *Bakker E., Bühlmann P., Pretsch E.* // *Chem. Rev.* 1997. Vol. 97. P. 3083–3132.
6. *Bakker E., Pretsch E.* // *Trends Anal. Chem.* 2005. Vol. 24. P. 199–207.
7. *Bakker E., Pretsch E.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007. Vol. 46. P. 5660–5668.
8. *Pretsch E.* // *Trends Anal. Chem.* 2007. Vol. 26. P. 46–50.
9. *Umezawa Y., Bühlmann P., Umezawa K. and Hamada N.* // *Pure Appl. Chem.* 2002. Vol. 74. P. 995–1099.
10. *Stefan R.-I., Van Staden J. F., Aboul-Enein H. Y.* *Electrochemical Sensors in Bioanalysis.* New York – Basel: Marcel Dekker Inc, 2001.
11. *Харитонов С. В.* // *Успехи химии.* 2007. Т. 76. С. 398–432.
12. *Ibrahim H., Issa Y. M., Abu-Shawish H. M.* // *J. Pharmaceut. Biomed. Anal.* 2007. Vol. 44. P. 8–15.
13. *Schaller U., Bakker E., Spichiger U. E., Pretsch E.* // *Anal. Chem.* 1994. Vol. 66. P. 391–398.
14. *Егоров В. В., Болотин А. А.* // *Журн. аналит. химии.* 2006. Т. 61. С. 299–304.
15. *Егоров В. В., Болотин А. А., Короневич О. С.* // *Журн. аналит. химии.* 2006. Т. 61. С. 1218–1224.
16. *Егоров В. В., Болотин А. А.* // *Известия НАН Беларуси. Сер. хим. наук.* 2006. № 1. С. 18–21.
17. *Egorov V. V., Bolotin A. A.* // *Talanta.* 2006. Vol. 70. P. 1107–1116.
18. *Егоров В. В., Астапович Р. И., Болотин А.* [и др.] // *Журн. аналит. химии.* 2010. Т. 65. С. 416–425.
19. *Астапович Р. И., Высоцкий Д. Л., Назаров В. А., Егоров В. В.* // *Вестн. БГУ. Сер. 2.* 2009. № 3. С. 15–20.

20. Астапович Р. И., Егоров В. В., Назаров В. А. [и др.] // Известия НАН Беларуси. Сер. хим. наук. 2010. № 4. С. 34–40.
21. Egorov V. V., Rakhman'ko E. M., Rat'ko A. A. Anion-Selective Electrodes with Liquid Membranes. In: Grimes C. A., Dickey E. C., Pishko M. V. (Editors). Encyclopedia of Sensors. California : ASP. 2006. Vol. 1. P. 211–240.
22. Armstrong R. D., Horvai G. // Electrochim. Acta. 1990. Vol. 35. P. 1–7.
23. Fuoss M. // J. Am. Chem. Soc. 1958. Vol. 80. P. 5059–5061.
24. Гордон Дж. Органическая химия растворов электролитов. М. : Мир, 1979.
25. Egorov V. V., Rakhman'ko E. M., Okaev E. B. [et al.] // Talanta. 2004. Vol. 63. P. 119–130.
26. Egorov V. V., Lyaskovski P. L., P'inchik I. V. [et al.] // Electroanalysis. 2009. Vol. 21. P. 2061–2070.
27. Егоров В. В., Лясковский П. Л., Тарибо М. Г. [и др.] // Журн. аналит. химии. 2010. Т. 65. С. 1207–1216.
28. Bühlmann P., Pretsch E., Bakker E. // Chem. Rev. 1998. Vol. 98. P. 1593–1687.
29. Nazarov V. A., Andronchik K. A., Egorov V. V. [et al.] // Electroanalysis. 2011. Vol. 23. P. 1058–1066.
30. Егоров В. В., Назаров В. А., Свищевский С. Ф. // Вестн. БГУ. Сер. 2. 2007. № 2. С. 13–22.
31. Назаров В. А., Андрончик К. А., Егоров В. В. // Вестн. БГУ. Сер. 2. 2013. № 2. С. 12–18.
32. Egorov V. V., Zdrachek E. A., Nazarov V. A. // Electroanalysis. 2012. Vol. 24. P. 76–84.
33. Здрачек Е. А., Егоров В. В., Назаров В. А. // Вестн. БГУ. Сер. 2. 2013. № 3. С. 3–7.
34. Астапович Р. И., Егоров В. В., Высоцкий Д. Л. [и др.] // Зав. лаб. 2010. Т. 76. С. 22–27.
35. Астапович Р. И., Тельманова М. О., Назаров В. А., Егоров В. В. // Известия ВУЗов. 2010. Т. 53, № 8. С. 18–21.
36. Астапович Р. И., Высоцкий Д. Л., Назаров В. А., Егоров В. В. // Вестн. БГУ. Сер. 2. 2010. № 1. С. 19–24.
37. Астапович Р. И., Егоров В. В., Назаров В. А., Матулис В. Э. // Материалы науч. конф. «Аналитика РБ-2010». Минск : БГУ, 2011. С. 63–68.
38. Астапович Р. И., Здрачек Е. А., Назаров В. А., Егоров В. В. // Сб. ст. Второй респ. науч. конф. по анал. химии. Минск : БГУ, 2012. С. 63–73.
39. Егоров В. В., Назаров В. А., Андрончик К. А., Здрачек Е. А. // Материалы междунар. науч.-практ. конф. «Белорусские лекарства». Минск : Изд-во «БДП», 2010. С. 10–13.
40. Егоров В. В., Болотин А. А., Астапович Р. И. [и др.] // Тезисы докл. 19 Менделеевского съезда по общ. и прикл. химии. Волгоград : ИУНЛ ВолгГТУ. 2011. С. 277.
41. Назаров В. А., Егоров В. В., Соколова Е. И. [и др.] // Известия НАН Беларуси. Сер. хим. наук. 2010. № 2. С. 30–35.
42. Назаров В. А., Соколова Е. И., Андрончик К. А. [и др.] // Журн. аналит. химии. 2010. Т. 65. С. 981–985.
43. Андрончик К. А., Назаров В. А., Егоров В. В. // Сб. ст. Второй респ. науч. конф. по анал. химии. Минск : БГУ, 2012. С. 56–63.
44. Назаров В. А., Андрончик К. А., Егоров В. В. [и др.] // Хим.-фарм. журнал. 2011. Т. 45, № 6. С. 50–52.
45. Андрончик К. А., Назаров В. А., Егоров В. В. // Известия НАН Беларуси. Сер. хим. наук. 2012. № 2. С. 37–41.

Поступила в редакцию 24.09.2013.