

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМИОДАРОНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ С ПОМОЩЬЮ ИОНОСЕЛЕКТИВНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ

Е. А. Здрачек

1. РАЗРАБОТКА АМИОДАРОН-СЕЛЕКТИВНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ

Метод определения физиологически активных аминов (ФАА) с помощью ионоселективных электродов (ИСЭ) характеризуется рядом очевидных достоинств, и к настоящему времени описаны ИСЭ, обратимые более чем к 100 катионам ФАА различной природы.

Актуальность разработки ионоселективных электродов для определения амиодарона обусловлена, с одной стороны, очевидными достоинствами потенциометрического метода анализа (простота, экспрессность, чувствительность, селективность и т.п.), а с другой стороны, той ролью, которую играет амиодарон в медицинской практике.

В литературе описаны способы определения амиодарона с помощью ИСЭ [1, 2]. Однако приводимые авторами характеристики амиодарон-селективного электрода (амиодарон-СЭ) вызывают недоверие по ряду причин. Во-первых, неясно, каким образом линейный диапазон электродной функции в водных растворах может охватывать концентрации на уровне $10^{-2} - 10^{-1}$ М (6,8 – 68,2 мг/мл), в то время как растворимость амиодарона в воде при 25°C не превышает 0,7 мг/мл. Во-вторых, в ряде случаев указанные значения нижнего предела обнаружения (НПО) $4,1 \times 10^{-9}$ М [1] и линейного диапазона отклика ИСЭ $10^{-2} - 10^{-5}$ М [1] не согласуются друг с другом. Поэтому проблема разработки амиодарон-СЭ остается актуальной.

Обычно принято считать, что если липофильность определяемых катионов ФАА достаточно высока, то с разработкой соответствующего электрода не возникает никаких проблем. Однако при исследовании электродов для определения высоколипофильного катиона амиодарона на основе пластифицированной поливинилхлоридной (ПВХ) мембраны были обнаружены факты аномального поведения таких электродов.

Во-первых, электроды характеризовались аномальной рН-зависимостью потенциала. Обычно для ФАА-селективных электродов рН-зависимость потенциала проявляется в строгом соответствии с pK_a амина, т. е. изменение потенциала согласуется с уменьшением концентрации протонированной формы амина при достижении соответствующих значений рН. Однако в случае амиодарон-СЭ влияние рН на потенциал начинается при значениях $pH \ll pK_a$. Величина pK_a катиона амио-

дарона составляет 8,70 [3], а снижение потенциала наблюдается уже при значении рН около 3-4.

Во-вторых, наблюдались нехарактерные для гидрофобных аминов рабочий диапазон функционирования и наклон электродной функции. Обычно для достаточно гидрофобных ФАА характерен рабочий диапазон концентраций 4-5 логарифмических единиц и наклон близкий к Нернстовскому. В то же время амиодарон-СЭ характеризовались узким линейным диапазоном функционирования (не более 2 логарифмических единиц), ограниченным со стороны низких концентраций неожиданно высоким для столь гидрофобного амина нижним пределом обнаружения ($\sim 10^{-6}$ М), а со стороны высоких концентраций – плохой растворимостью амиодарона в воде ($\sim 10^{-4}$ М). Кроме того, НПО и наклон электродной функции сильно зависели от условий выполнения измерений.

В-третьих, при попытке использовать данные электроды для определения содержания амиодарона в лекарственных препаратах ошибка определения составляла до 58%.

Было сделано предположение, что отмеченные выше эффекты обусловлены протеканием необменных экстракционных процессов на границе мембрана – исследуемый раствор (извлечением молекулярной формы амина в фазу мембраны по механизму диссоциативной экстракции и экстракцией в виде ионных ассоциатов с присутствующими в воде анионами), а также трансмембранным переносом ФАА из внутреннего раствора сравнения в исследуемый раствор.

Высказанное предположение позволяет сделать вывод о том, что при изготовлении и эксплуатации амиодарон-СЭ следует избегать контактов мембраны электрода с растворами с высокой концентрацией амиодарона с целью предотвращения накопления в мембране амиодарона в молекулярной форме и последующего его переноса из мембраны в приэлектродный слой исследуемого раствора. Следовательно, традиционно используемый метод перевода ионообменника, содержащегося в мембране, в форму определяемого иона, который заключается в вымачивании мембраны ИСЭ в растворе соли соответствующего амина, неприемлем в случае амиодарон-СЭ, и в качестве электродоактивного соединения в мембрану необходимо вводить предварительно синтезированный ассоциат катиона амиодарона с гидрофобным анионом (например, тетрафенилборат анионом).

Кроме того, для уменьшения влияния процесса трансмембранного переноса амиодарона из внутреннего раствора сравнения в приэлектродный слой раствора и соответственно снижения НПО электрода необхо-

димо уменьшать концентрацию амиодарона во внутреннем растворе сравнения вплоть до полного его исключения из внутреннего раствора сравнения, в частности использовать твердо-контактный электрод.

В результате были разработаны мембранный амиодарон-СЭ на основе ионного ассоциата катиона амиодарона с тетрафенилборат анионом на ПВХ матрице, пластифицированной бис(2-этилгексил)себагинатом, и твердо-контактный амиодарон-СЭ. В качестве внутреннего раствора сравнения для мембранного амиодарон-СЭ использовалась смесь 2 мл 10^{-3} М тетрабутиламмония бромиды и 0,5 мл 10^{-1} М калия хлорида. Твердо-контактный амиодарон-СЭ был приготовлен путем нанесения и последующего высушивания слоя графита и мембранной композиции, на основе которой изготавливался мембранный амиодарон-СЭ, на медный провод с ПВХ-изоляцией.

Следует отметить, что поскольку растворимость амиодарона в воде при 25°C составляет 0,7 мг/мл [4], то с целью расширения рабочего диапазона концентраций в область высоких концентраций возможно использование смешанных водно-спиртовых растворов амиодарона.

2. ЭЛЕКТРОДНАЯ ФУНКЦИЯ И НИЖНИЙ ПРЕДЕЛ ОБНАРУЖЕНИЯ

Было исследовано поведение мембранного и твердо-контактного амиодарон-СЭ в водных и водно-спиртовых растворах амиодарона гидрохлорида (табл. 1). Наклоны электродных функций амиодарон-СЭ близки к Нернстовскому. В водной среде НПО достигает $\sim 10^{-7}$ М. В водно-спиртовой среде наблюдается значительное расширение линейного диапазона электродной функции амиодарон-СЭ в сторону высоких концентраций, но в то же время повышение НПО в силу более высокой растворимости амиодарона в этиловом спирте.

Табл. 1

Основные аналитические параметры амиодарон-СЭ

Параметр	Мембранный амиодарон-СЭ		Твердо-контактный амиодарон-СЭ	
	Водная среда	Водно-спиртовая среда	Водная среда	Водно-спиртовая среда
Фон	H ₃ PO ₄ pH=2,02	H ₃ PO ₄ (10^{-3} М):EtOH 1:1	H ₃ PO ₄ pH=2,02	H ₃ PO ₄ (10^{-3} М):EtOH 1:1
НПО, М	$3,8 \cdot 10^{-7}$	$6,8 \cdot 10^{-6}$	$6,8 \cdot 10^{-7}$	$5,6 \cdot 10^{-6}$
θ , мВ/декада	50,0	53,4	47,3	59,2
Линейный диапазон, М	$1,5 \cdot 10^{-4}$ – $2,9 \cdot 10^{-6}$	$1,0 \cdot 10^{-2}$ – $3,2 \cdot 10^{-5}$	$1,8 \cdot 10^{-4}$ – $5,1 \cdot 10^{-6}$	$1,0 \cdot 10^{-2}$ – $3,2 \cdot 10^{-5}$

3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМИОДАРОНА

Для установления возможности использования полученных мембранного и твердо-контактного амиодарон-СЭ в анализе амиодарон-содержащих лекарственных препаратов было проведено определения содержания амиодарона в таблетках (на одну таблетку приходится 200 мг амиодарона гидрохлорида) методами ограничивающих растворов и потенциометрического титрования раствором натрия тетрафенилбората. В ходе анализа все растворы были приготовлены на основе смеси H_3PO_4 (10^{-3} М):EtOH в соотношении 1:1. В результате проведенного эксперимента (табл. 2) был сделан вывод о том, что оба метода характеризуются достаточно высокой точностью (ошибка определения не превышает 3%).

Табл. 2

Определение содержания амиодарона в таблетках

Электрод	Метод ограничивающих растворов		Потенциометрическое титрование	
	Найдено, мг	Ошибка, %	Найдено, мг	Ошибка, %
Мембранный электрод	206±4	2,8	201±2	1,0
Твердо-контактный электрод	204±2	2,0	202±3	0,8

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Были разработаны мембранный пленочный амиодарон-СЭ и твердо-контактный амиодарон-СЭ, отличающиеся достаточно широким линейным диапазоном функционирования (при использовании в водно-спиртовых растворах), низкими пределами обнаружения. Предложены методики их использования в анализе в вариантах прямой потенциометрии и потенциометрического титрования, отличающиеся достаточной точностью и правильностью.

Литература

1. *Stefan I., Aboul-Enein H., Baiulescu G.* Amiodarone-selective membrane electrode // *Sensors and Actuators*. 1996. № 37. P. 141–144.
2. *Kholoshenko N. M., Ryasenskii S. S., Gorelov I. P.* All-solid-state ion-selective electrodes for determining amiodarone // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2006. Vol. 40. P. 289–292.
3. *Pranker R. J.* Profiles of drug substances, excipients, and related methodology. London, 2007.
4. *Benedini L., Messina P., Manzo R.* Colloidal properties of amiodarone in water at low concentration // *J. of colloid and interface science*. 2010. V. 342. P. 407–417.