

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до засобів потенціометричного контролю рідких середовищ на вміст в них іонів бромгексину, та може знайти застосування в медицині, в фармацевтичному та токсикологічному аналізі.

Метод іонометрії з використанням іоноселективних електродів останнім часом широко використовується для аналізу лікарських засобів як неорганічної, так і органічної природи. Іонометрія, як метод потенціометричного аналізу, дозволяє вести аналіз по фізіологічно активній частині молекул лікарської речовини, не потребує застосування обладнання, яке дороге коштує, характеризується простотою виконання аналізу та експресністю. В доступних нам джерелах інформації відсутні дані про існування іоноселективного електрода для визначення концентрації іонів бромгексину, що не дозволяє використовувати метод іонометрії для кількісного аналізу бромгексину.

Відомий склад мембрани твердоконтактного іоноселективного електрода для визначення концентрації іонів метоклопраміду [Деклараційний патент України на винахід №32335А. МПК 6G01N 27/30, з. №99042019, заявл. 09.04.99, опубл. 15.12.2000. Бюл. №7 - II]. Мембрана містить полівінілхлорид як структуруючий компонент, дибутилфталат як пластифікатор, електродоактивну речовину з вмістом метоклопраміду, вугілля активоване як стабілізатор твердого контакту.

Проте відома мембрана має недостатньо високі технічні характеристики: відносно великий час відгуку (25сек при мінімальній концентрації досліджуваного препарату $1,0 \cdot 10^{-6}$ М) та недостатню стабільність потенціалу (за тиждень 1,6-2,0мВ). Зазначена мембрана не може бути використана для визначення концентрації іонів бромгексину.

Завдання винаходу полягає у створенні мембрани твердоконтактного іоноселективного електрода для визначення концентрації іонів бромгексину, в якій шляхом введення як електродоактивної речовини іонних асоціатів катіону бромгексину с аніонами фосфорновольфрамової кислоти та використання колоїдного срібла як стабілізатора потенціалу твердого контакту одержують мембрану, що дає можливість визначення концентрації іонів бромгексину та має більш високу стабільність потенціалу та дуже малий час відгуку та встановлення стабільного потенціалу.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що мембрана твердоконтактного іоноселективного електрода для визначення концентрації іонів бромгексину містить як структурний компонент полівінілхлорид, як пластифікатор - дибутилфталат, електродоактивну речовину та стабілізатор потенціалу твердого контакту; причому винаходом передбачено використання як електродоактивної речовини іонних асоціатів катіону бромгексину з аніонами фосфорновольфрамової кислоти, а як стабілізатора потенціалу твердого контакту - колоїдного срібла при наступному співвідношенні компонентів (мас%):

полівінілхлорид	33,0-38,0
дибутилфталат	52,0-63,0
іонні асоціати катіону бромгексину с аніонами фосфорновольфрамової кислоти	5,0-6,0
срібло колоїдне (коларгол)	1,0-1,2

Полівінілхлорид є основою мембрани, в якій рівномірно розподілені інші компоненти мембрани. Вказаний вміст полівінілхлориду забезпечує механічну міцність мембрани і достатню жорсткість для створення твердого контакту з електронним провідником.

При вмісті полівінілхлориду нижче, ніж 33%, знижується механічна міцність мембран. При збільшенні вмісту вище, ніж 38%, погіршується відтворюваність мембранних потенціалів.

Дибутилфталат - малолетка сполука, вона є розчинником-пластифікатором для електродоактивної речовини і матриці електрода (полівінілхлориду), що не змішується з водою. Зменшення вмісту дибутилфталату - менше, ніж 52% - призводить до отримання жорсткої мембрани, появи в ній тріщин і виходу електрода з ладу, а також до різкого зростання часу встановлення потенціалу та до зменшення терміну використання електрода (до 6 тижнів). При збільшенні вмісту пластифікатора (вище, ніж 63%) мембрана стає в'язкою, знижується її механічна міцність та скорочується термін використання (до 4 тижнів).

До різкого погіршення відтворюваності мембранних потенціалів та всіх електроаналітичних характеристик мембрани: до зниження крутизни електродної функції і інтервалу її лінійності, зростання добового дрейфу потенціалу електрода призводить зменшення вмісту електродоактивної речовини нижче, ніж 5,0%. При збільшенні вмісту електродоактивної речовини вище, ніж 6,0%, спостерігається кристалізація його на поверхні мембрани, що призводить до відшарування мембрани в зоні контакту з електронним провідником і втрати працездатності електрода; це різко зменшує робочий ресурс мембрани - до 3-4 тижнів.

Срібло колоїдне у вказаних кількостях стабілізує потенціал на межі поділу: іонний провідник (мембрана) - електронний провідник (графітовий стрижень), і знижують час встановлення рівноважного потенціалу.

Зменшення вмісту срібла колоїдного (нижче, ніж 1%) призводить до погіршення відтворюваності мембранних потенціалів при низьких концентраціях досліджуваної речовини, а також зростає добовий дрейф потенціалу електрода. При збільшенні вмісту стабілізаторів потенціалу мембрани вище, ніж 1,2%, знижується механічна міцність мембрани.

Використання колоїдного срібла у якості стабілізатора потенціалу твердого контакту іоноселективного електрода невідоме з джерел інформації.

Даний вибір було здійснено експериментальним шляхом. Срібло колоїдне (у вигляді лікарського засобу коларгола) як стабілізатор твердого контакту дозволяє отримати мембрани з високовідтворюваним стабільним потенціалом, дуже малим часом відгуку та встановлення стабільного потенціалу.

Як вихідні компоненти для отримання електродоактивної речовини використовуються 0,1М розчини бромгексину гідрохлориду фармакопейної чистоти та фосфорновольфрамової кислоти кваліфікації "ч.д.а".

Готують електродоактивну речовину таким чином: до 0,1М розчинів бромгексину гідрохлориду додають двократний об'єм 0,1М розчину фосфорновольфрамової кислоти та перемішують скляною мішалкою. Осад, що утворився, залишають на добу для дозрівання. Після цього осад відділяють від рідкої фази

центрифугуванням та промивають водою очищеною до негативної реакції на хлорид-іони. Осад висушують до постійної маси при температурі 50-60°C.

Приклад 1. Експериментальним шляхом було визначено оптимальний склад заявленої мембрани, наведений у таблиці 1.

Таблиця 1

Оптимальний склад заявленої мембрани

№ п/п	Компонент мембрани	Вміст, мас%	Вміст, г
1	полівінілхлорид	35,9	220±10
2	дибутилфталат	57,3	400±8
3	іонні асоціати катіону бромгексину з аніонами фосфорновольфрамової кислоти	5,7	40±0,2
4	срібло колоїдне (коларгол)	1,1	8±0,2

Для приготування одночасно 5 мембран в сухому бюксі (40-50см³) розчиняють 220±10мг полівінілхлориду в 10см³ циклогексанону при температурі 40-50°C при безперервному перемішуванні електромагнітною мішалкою, після чого в розчин вводять 400±8мг дибутилфталату, перемішують суміш протягом 3-5хв та вводять 40±0,2мг іонного асоціату бромгексину з фосфорновольфрамовою кислотою, суміш перемішують до розчинення іонного асоціату бромгексину з фосфорновольфрамовою кислотою, а потім додають 8±0,2мг срібла колоїдного. Всю суміш гомогенізують протягом 1 години.

Гомогенізовану масу наносять краплями на полірований торець графітового стержня, заздалегідь запресованого врівень з торцем поліхлорвінілової трубки діаметром близько 10мм, яка є корпусом електроду.

Нанесений склад висушують при температурі 25-30°C, а потім знову наносять гомогенізовану масу. Операцію повторюють до утворення мембрани товщиною 0,6±0,1мм.

Після висушування мембрани електроди кондиціонують в 5,0·10⁻³ М розчині бромгексину гідрохлориду протягом 3 діб.

Дослідження електродних властивостей мембрани в розчинах бромгексину гідрохлориду проводять за допомогою гальванічного елементу:

Електрод порівняння (хлорсрібний електрод)	Сольовий місток (KCl насич.)	Розчин бромгексину, що досліджується	Мембрана, що вивчається	Графітовий стрижень
---	---------------------------------	---	----------------------------	------------------------

Електрорушійна сила (ЕРС) цього гальванічного елементу визначається концентрацією (активністю) іонів бромгексину, а також присутністю сторонніх іонів та описується відомим рівнянням Нікольського:

$$E = E^0 + S \times \lg(\alpha_{\text{BrH}} + K_{\text{сел}} \cdot \alpha_3),$$

де S - крутизна електродної функції електроду;

E^0 - стандартна ЕРС гальванічного елементу;

α_{BrH} - активність іона бромгексину в досліджуваному розчині;

α_3 - активність іонів, що заважають (сторонніх), в досліджуваному розчині;

$K_{\text{сел}}$ - коефіцієнт селективності мембрани.

Експериментально одержана залежність ЕРС вказаного гальванічного елементу від концентрації (активності) іонів бромгексину наведена на Фіг.1.

Електродна функція є лінійною в інтервалі концентрацій (2,0±0,5)·10⁻⁴ -(5,0±0,3)·10⁻³ з крутизною 58,7мВ. Мінімальна концентрація бромгексину, яку можна визначити, складає 6,17·10⁻⁵ М. Час відгуку електроду при мінімальній концентрації не перевищує 5сек, при великих концентраціях (≥1,0·10⁻³ М) - біля 2сек. Дрейф потенціалів електроду, що вивчається, протягом тижня складає 0,5мВ.

Приклад 2. Експериментальним шляхом вивчалась ступінь селективності заявленої мембрани до сторонніх речовин, зокрема до цукру, та вплив рН розчину бромгексину гідрохлориду, що аналізується, на електродну функцію мембрани.

Коефіцієнти селективності мембрани до цукру розраховували за даними бііонних потенціалів при концентрації бромгексину і цукру 2,0·10⁻³ моль/л.

Коефіцієнт селективності мембрани, що пропонується до цукру становить 7,3·10⁻², що свідчить про те, що цукор практично не заважає визначенню концентрації іонів бромгексину.

Дослідження впливу рН розчину бромгексину гідрохлориду на електродну функцію проводили при концентрації бромгексину гідрохлориду 2,0·10⁻³ М в інтервалі рН від 1,0 до 4,45. При цьому було встановлено, що електродна функція не залежить від рН в інтервалі 3,90-4,35 (Фіг.2).

Приклад 3. В експерименті було проведено порівняльну оцінку заявленої мембрани з відомою мембраною за прототипом.

В таблиці 2 наведені електродні характеристики мембрани електроду, що пропонується, та відомої (прототип).

Таблиця 2

Електродні характеристики мембрани електроду,
що пропонується, та відомого (прототип)

Електродні характеристики	Мембрана складу, що пропонується	Мембрана відомого складу
Інтервал лінійності електродної функції, М	(2,0±0,5)·10 ⁻⁴ -(5,0±0,3)·10 ⁻³	3,0·10 ⁻⁶ -1,0·10 ⁻¹
Крутизна електродної функції, мВ	58,7±0,5	59,1±1,0
Мінімум, що визначається, М	6,17·10 ⁻⁵	1,3·10 ⁻⁶

Інтервал рН працездатності електроду	3,90-4,35	2,9-8,0
Робочий ресурс, діб	80	180
Дрейф, мВ/доб.	0,3-0,5	1,6-2,0
Тривалість кондиціювання, діб	3	5
Час відгуку при 10^{-3} М, с	2	10

Дані, наведені в табл. 2, свідчать: мембрана електроду, що пропонується у порівнянні з прототипом має менший дрейф потенціалу, менший час відгуку при 10^{-3} М та меншу тривалість кондиціювання.

Таким чином, заявлена мембрана для визначення концентрації іонів бромгексину іонометричним методом, яка має високі електродні характеристики і може бути одержана за доступною технологією у промислових умовах.

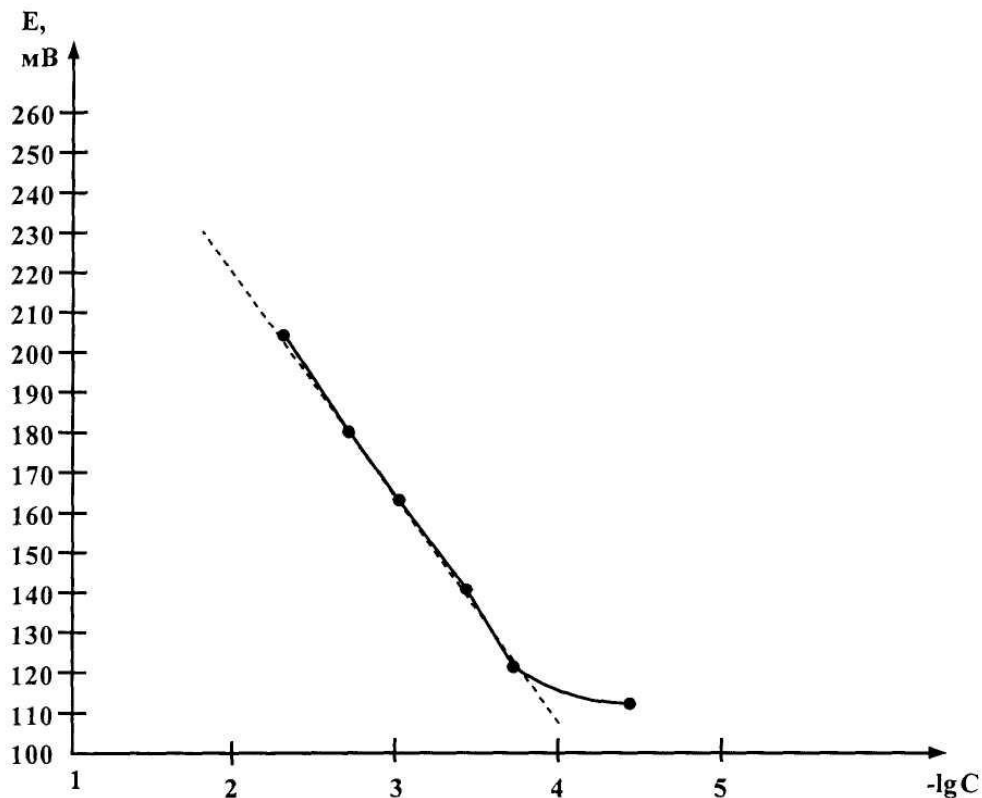
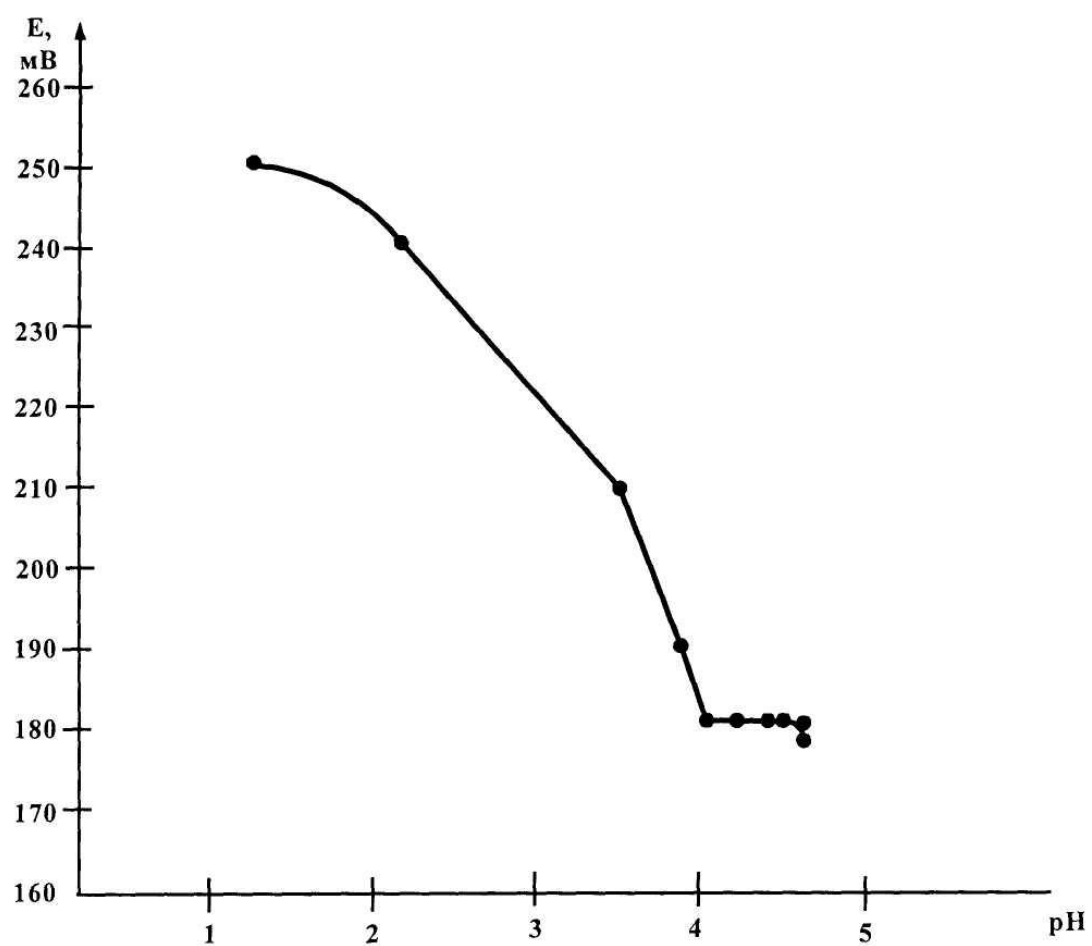


Fig. 1. Електродна функція мембрани твердоконтактного іонселективного електроду для визначення концентрації іонів бромгексину



Фіг. 2. Залежність електродної функції мембрани, чутливої до бромгексину, від рН