



УКРАЇНА

(19) UA (11) 54443 (13) U
(51) МПК (2009)
G01N 33/15

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ СЕЛЕКТИВНОСТІ ВИЗНАЧЕННЯ ІНДОМЕТАЦИНУ ПОТЕНЦІОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ

1

2

(21) u201005210

(22) 29.04.2010

(24) 10.11.2010

(46) 10.11.2010, Бюл.№ 21, 2010 р.

(72) КОРМОШ ЖОЛТ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, ГУНЬКА
ІРИНА ПЕТРІВНА(73) ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИ-
ТЕТ ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ

(57) Спосіб підвищення селективності визначення індометацину потенціометричним методом, що включає використання потенціометричного сенсора на основі полівінілхлориду, який **відрізняється** тим, що як електродоактивну речовину використовують іонний асоціат індометацину із основним барвником брильянтовим зеленим.

Корисна модель належить до аналітичної хімії, а саме до способу підвищення селективності визначення індометацину потенціометричним методом і може бути використана для його визначення у фармацевтичних препаратах.

Індометацин ($C_{19}H_{16}ClNO_4$) - 1-(n-хлорбензоіл)-5-метокси-2-метиліндол-3-оцтова кислота належить до нестероїдних протизапальних препаратів, які широко застосовуються в сучасній клінічній практиці. Його застосовують при ревмокардиті, неспецифічному інфекційному поліартриті, подагричному артриті, ревматоїдному артриті, остеоартриті, анкілазуючому спондиліті, артозах та інших захворюваннях, що супроводжуються запаленням.

Міжнародна Фармакопея [Международная Фармакопея. Т.2: Спецификации для контроля качества фармацевтических препаратов. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения, - 1983. - 364 с. [1]] пропонує методику потенціометричного визначення індометацину: точну наважку 0,33г препарату індометацину розчиняють у 75мл ацетону, через який перед тил пропускають азот вільний від CO_2 . Підтримують постійний потік азоту через розчин і титрують 0,1М розчином NaOH (який не містить карбонатів). Як індикатор використовують розчин фенолуфталейну у спирті, точку еквівалентності встановлюють потенціометрично. Операцію повторяють без визначуваної речовини та вносять відповідну поправку. 1мл 0,1М NaOH, що не містить карбонатів, відповідає 35,78мг $C_{19}H_{16}ClNO_4$. Ця методика є трудомісткою та довготривалою.

Потенціометричний сенсор на основі іонного асоціату метилтриоктиламоній-3-бензол- α -метилбензенацетату запропоновано для визначення індометацину [Aubeck R. Indomethacin ion-selective electrode based a bis(triphenylphosphoranyliden)ammonium-indomethacin complex / R.Aubeck, C Brauche, N. Hampp // Analyst. - 1991. - Vol.116. - P.811 [2]]. Склад мембрани: 4,6% іонного асоціату метилтриоктиламоній-3-бензоіл- α -метилбензенацетату, 67,1% пластифікатора о-ДНОЕ, 28,3% полівінілхлориду. Основні електрохімічні характеристики цього сенсора: крутизна електродної функції становить $88 \pm 1,5$ мВ; інтервал лінійності лежить в межах $5 \cdot 10^{-5}$ - $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л індометацину; чутливість визначення складає $2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л індометацину. Обмежене використання цього сенсора зумовлюється вузьким інтервалом лінійності електродної функції, а також його низькою селективністю індометацин-чутливого сенсора щодо сторонніх іонів.

Завданням, на яке спрямована корисна модель, що заявляється, є розробка електрохімічного сенсора для визначення індометацину, який би був високо селективний до сторонніх іонів і речовин, які присутні у фармацевтичних препаратах.

Поставлене завдання вирішується завдяки тому, що запропонований спосіб підвищення селективності індометацину потенціометричним методом передбачає використання як електродоактивної речовини іонного асоціату індометацину з брильянтовим зеленим. Цей спосіб відрізняється тим, що згідно з корисною моделлю, що заявляється, як електродоактивну речовину використано

(13) U

(11) 54443

(19) UA

іонний асоціат індометацину та основного барвника брильянтового зеленого.

Іонний асоціат із брильянтовым зеленим синтезовано за достатньо простою методикою. Спочатку приготували 10^{-2} моль/л розчину цього основного барвника й індометацину. По краплях при постійному перемішуванні до розчину брильянтового зеленого додали розчин індометацину і залишили при кімнатній температурі на 2 год. для відстоювання. Осад, що випав, профільтрували та декілька разів промили холодною дистильованою водою для відмивання іонного асоціату від залишків основного барвника, після чого сушили при кімнатній температурі на повітрі протягом 48 год.

Пластифіковані полівінілхлоридні мембрани готували наступним чином: зважували 0,1г полівінілхлориду, відповідну кількість виділеного іонного асоціату (щоб його концентрація в мембрані складала 5-25% від загальної маси мембрани), а потім суміш ретельно перемішували для гомогенізації. Ступінь гомогенізації мембран оцінювали за допомогою мікрофотографій, отриманих на металографічному мікроскопі "LEICAVMHTAUTO". Після цього вводили 0,1мл пластифікатора дибутилфталату, 0,5мл розчинника пластифікатора циклогексанону. Отриманий розчин переносили у скляну круглу форму діаметром 1,7см, яку попередньо відшліфували, і приклеювали до скляної підложки та сушили на повітрі протягом 1-2 доби.

Для виготовлення електрода для визначення індометацину, після випаровування розчинника з одержаних плівок різцем для гумових корків вирізали диски діаметром 0,5-1,0см і приклеювали їх до торця полівінілхлоридної трубки 10% розчином полівінілхлориду у циклогексаноні. Трубку заповнювали відповідним концентрованим стандартним розчином індометацину (10^{-2} моль/л) та занурювали в нього мідну дротину. Після цього електрод використовували для дослідження.

Для регулювання та підтримання іонної сили розчину використовували 1н KCl марки "о.с.ч.", розчин якого готували розчиненням його точної наважки у дистильованій воді.

Потенціометричне вимірювання проводили на іонмірії І-160М (похибка вимірювання $\pm 0,1$ мВ); як електрод порівняння використовували хлорсрібний електрод ЭВЛ-1МЗ при кімнатній температурі $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Під час вимірювання користувалися класичною схемою будови електрохімічного кола:

$\text{Ag, AgCl} | \text{KCl}_{(\text{нас})} / \text{досл. роз.} // \text{мембрана} // \text{внутр. роз.} / (1 \cdot 10^{-2}) / \text{Cu дротина}$

Запропонований новий сенсор на основі іонного асоціату з брильянтовым зеленим можна використовувати для визначення індометацину у фармацевтичних препаратах.

Лінійність електродної функції спостерігається в межах $5 \cdot 10^{-5}$ - $5 \cdot 10^{-1}$ моль/л індометацину, крутизна електродної функції становить 57 ± 2 мВ/рС, межа виявлення індометацину - $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Час відгуку сенсора на зміну концентрації індометацину складає 2-3с. Час життя електрода 4-4,5 місяці від дня його виготовлення. Значення електродного потенціалу індометацин-чутливого сенсора залежно від зміни концентрації індометацину, а також від зміни кислотності середовища подано у таблицях 1 та 2 відповідно, що додаються.

У таблиці 3 подано порівняльну характеристику хіміко-аналітичних властивостей ICE на основі іонного асоціату біс(трифенілфосоранілідін)амоній - індометацину з запропонованим нами мембранним електродом на основі іонного асоціату брильянтового зеленого та індометацину для визначення індометацину.

Запропонований нами електрохімічний сенсор на основі іонного асоціату брильянтового зеленого та індометацину для визначення індометацину має суттєві переваги над іон-селективним сенсором на основі іонного асоціату біс(трифенілфосоранілідін)амоній - індометацину. У нього: ширший діапазон визначуваного вмісту індометацину, швидший час встановлення потенціалу, довший час життя сенсора. Проте основною перевагою є те, що розроблений нами сенсор проявляє кращу селективність щодо сторонніх іонів та речовин (табл.4).

Приклад визначення індометацину у фармацевтичних препаратах (таблетках, краплях для очей).

Таблетки. Таблетку розтирають до порошкоподібного стану, зважують, розчиняють у ~25мл дистильованої води і відділяють від твердих нерозчинних частинок фільтруванням. Розчин і промивні води збирають у колбу на 50мл, вносять 5мл буферного розчину рН 8, 5мл 1,0н KCl і об'єм розчину доводять до риски дистильованою водою. Аналізують 5 паралельних проб.

Розчини крапель для очей. До 40мл 0,1% розчину очних крапель, що містять індометацин вносять 5мл буферного розчину рН 8 та 5мл 1,0н KCl.

Хід аналізу. У розчин, який аналізують на вміст індометацину, занурюють мембранний електрод та хлорерібний електрод порівняння. Вимірюють потенціал індикаторного мембранного електрода. Вміст індометацину знаходять за методом калібрувального графіка, побудованого за аналогічних умов.

Заявлений спосіб підвищення селективності визначення індометацину потенціометричним методом забезпечує високу вибірковість визначення індометацину.

Таблиця 1

Залежність потенціалу електрода від концентрації індометацину (5% іонного асоціату, пластифікатор - дибутилфталат)

$pC_{\text{індометацину}}$	7	6	5	4	3	2	1
E, мВ	249	249	248	221	164	107	50

Таблиця 2

Вплив рН розчину на відгук індометацин-чутливого електрода ($pC_{\text{індометацину}}=3,0$)

рН	3,2	4,4	5,2	6,0	6,9	7,8	9,0	9,8	10,9	11,1
E, мВ	149	140	129	117	107	106	106	106	106	106

Таблиця 3

Порівняння основних електрохімічних характеристик іоноселективних електродів

Склад мембрани	рН	Крутизна, мВ/рС	Лінійність, моль/л	моль/л
Відомий сенсор (4,6% іонного асоціату біс(трифеніл-фосоранілідин)амоній-індометацину, 67,1% о-ДНОЕ, 28,3% полівінілхлориду) [2]	7,0	88±1,5	$5 \cdot 10^{-5}$ - $5 \cdot 10^{-3}$	$2,0 \cdot 10^{-5}$
Запропонований сенсор (0,01г іонного асоціату брильянтового зеленого та індометацину, 0,1г полівінілхлориду, 0,2мл дибутилфталату)	7-11	57±2	$5 \cdot 10^{-5}$ - $5 \cdot 10^{-1}$	$5,0 \cdot 10^{-5}$

Таблиця 4

Порівняльна характеристика логарифму коефіцієнтів потенціометричної селективності ICE для визначення індометацину

Іон, що заважає	Коефіцієнти логарифмічної селективності індометацин-чутливих електродів	
	Запропонований сенсор	Сенсор на основі іонного асоціату біс(трифеніл-фосоранілідин)амонію та індометацину [2]
Cl ⁻	4,0	2,25
Br ⁻	3,8	-
I ⁻	2,2	-
IO ₄ ⁻	-	+0,7
NO ₃ ⁻	4,0	-2,0
SO ₄ ²⁻	4,6	-
PO ₄ ³⁻	4,2	-
SCN ⁻	1,1	0
саліцилат	2,1	-0,75
аспірин	2,0	-
бензоат	3,6	-
ClO ₄ ⁻	2,0	-
Ca ²⁺	4,9	-
Mg ²⁺	4,8	-
Na ⁺	4,8	-
K ⁺	4,2	-
тарtrat	4,2	<-4
гліцин	4,0	<-4
гістидин	2,8	-