



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55665 (13) U
(51) МПК (2009)
G01N 33/15МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПОТЕНЦІОМЕТРИЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ КЕТОПРОФЕНУ

1

2

(21) u201005690

(22) 11.05.2010

(24) 27.12.2010

(46) 27.12.2010, Бюл. № 24, 2010 р.

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

(57) Спосіб селективного визначення кетопрофену потенціометричним методом, що включає в себе використання потенціометричного сенсора на основі полівінілхлориду, який **відрізняється** тим, що як електродоактивну речовину використано іонний асоціат кетопрофену із основним барвником родаміном Б.

Корисна модель відноситься до аналітичної хімії, а саме до селективного визначення кетопрофену потенціометричним методом і може бути використана для його визначення у фармацевтичних препаратах.

Кількісне визначення органічних сполук - важлива задача хімії, фармацевтичної промисловості, медико-біологічної практики. Для цієї мети широко використовуються такі методи аналітичної хімії, як хроматографія, спектрофотометрія, люмінесценція, електрохімічні методи аналізу. Серед останніх гідне місце займає іонометрія - пряма потенціометрія з використанням іоноселективних електродів (ICE).

Кетопрофен ($C_{16}H_{13}O_3$) - (3-бензоіл- α -метилбензен ацетатна кислота), належить до широкого класу нестероїдних протизапальних препаратів. Його застосовують, коли відчутні слабкі болі при ревматоїдному артриті, остеоартриті, анкілазуючому спондиліті, а також нескладних спортивних травмах (розтягці зв'язок та сухожилів).

Методи потенціометричного визначення кетопрофену, виходячи із аналізу літературних джерел є недостатніми. Знайдено методик визначення кетопрофену за допомогою полівінілхлоридного іоноселективного електроду, де як електродоактивну речовину використано іонний асоціат метилриоктиламоній-3-бензоіл- α -метилбензенацетату. Сенсор добре працює при pH середовища 5,0-8,5,

при цьому крутизна електродної функції становить $57,6 \pm 1,5 \text{ мВ/рС}$. Визначати кетопрофен за допомогою даного сенсора можна з чутливістю $5,8 \cdot 10^{-5} \text{ моль/л}$ в діапазоні концентрацій $1,0 \cdot 10^{-4}$ - $1,0 \cdot 10^{-1} \text{ моль/л}$ кетопрофену [Lenik J. Ketoprofen ion-selective electrode and its application to pharmaceutical analysis / J. Lenik, C. Wardak, B. Marczevska // Polish Pharm. Soc. - 2006. - Vol.63, №4. - P.239-244].

Завданням, на яке спрямована корисна модель, що заявляється, є розробка селективного електрохімічного сенсору для визначення кетопрофену.

Поставлене завдання вирішується завдяки тому, що запропонований спосіб селективного визначення кетопрофену потенціометричним методом передбачає використання як електродоактивної речовини іонного асоціату кетопрофену з родаміном Б, згідно з корисною моделлю, що заявляється, як електродоактивну речовину використано іонний асоціат кетопрофену та основного барвника родаміну Б.

Іонний асоціат кетопрофену із родаміном Б синтезовано за наступною методикою. Спочатку приготували 10^2 моль/л розчину цього основного барвника й кетопрофену. По краплях при постійному перемішуванні до розчину родаміну Б додали розчин кетопрофену і залишили при кімнатній температурі на 2 год для відстоювання. Осад, що

(19) UA (11) 55665 (13) U

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

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

Для регулювання та підтримання іонної сили розчину використовували 1 н. KCl.

Потенціометричне вимірювання проводили на іонімірі І-160М (похибка вимірювання $\pm 0,1$ мВ); як електрод порівняння використовували хлорерібний електрод ЭВЛ-1МЗ при кімнатній температурі $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Під час вимірювання користувалися класичною схемою будови електрохімічного кола: $\text{Ag, AgCl} | \text{KCl}_{(\text{нас})} / \text{досл. роз.} (1 \cdot 10^{-7} - 1 \cdot 10^{-2} \text{ М}) // \text{мембрана} // \text{внутр. роз.} / (1 \cdot 10^{-2}) / \text{Cu-дротина}$.

Запропонований новий сенсор на основі іонного асоціату з родаміном Б можна використовувати для визначення кетопрофену у фармацевтичних препаратах.

Лінійність електродної функції спостерігається в межах $1,0 \cdot 10^{-4} - 1,0 \cdot 10^{-1}$ моль/л кетопрофену, крутизна електродної функції становить 58 ± 1 мВ/рС, межа виявлення кетопрофену - $6,3 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Час відгуку сенсора на зміну концентрації

кетопрофену складає 3-5 с. Час життя електрода 4 місяці від дня його виготовлення. Значення електродного потенціалу кетопрофен-чутливого сенсора залежно від зміни концентрації кетопрофену, а також від зміни кислотності середовища подано у таблицях 1 та 2 відповідно.

У таблиці 3 подано порівняльну характеристику хіміко-аналітичних властивостей ICE на основі іонного асоціату метилтриоктил-амоній-3-бензол- α -метилбензенацетату з запропонованим нами мембранним електродом на основі іонного асоціату родаміну Б та кетопрофену для визначення кетопрофену.

Розроблений кетопрофен-чутливий електрод на основі іонного асоціату кетопрофену та основного барвника родаміну Б для визначення кетопрофену у фармацевтичних препаратах має суттєві переваги над відомим у літературі сенсором на основі іонного асоціату метилтриоктил-амоній-3-бензол- α -метилбензенацетату (див. табл. 3). По-перше, запропонований нами сенсор швидше реагує на зміну концентрацій кетопрофену (час відгуку становить лише 3-5 с), по-друге, час життя електрода вдвічі більший за час, на протязі якого працює електрохімічний сенсор на основі іонного асоціату метилтриоктил-амоній 3-бензол- α -метилбензенацетату. Що однією суттєвою перевагою є те, що розроблений сенсор є значно селективніший по відношенню до різних іонів та речовин (табл. 4).

Приклад визначення кетопрофену у гелі.

Для аналізу гелі готують наступним чином. 1 г гелю зважують, розчиняють у ~ 25 мл дистильованої води та фільтрують. Розчин та промивні води збирають у колбу на 50 мл, вносять 5 мл буферного розчину рН 8, 5 мл 1,0 н KCl і об'єм розчину доводять до риски дистильованою водою. Аналізують 5 паралельних проб.

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

Заявлений спосіб забезпечує високу селективність визначення кетопрофену.

Таблиця 1

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

$pC_{\text{кетопрофену}}$	7	6	5	4	3	2	1
E, мВ	210,1	210,0	210,1	198,5	140,3	82,4	24,5

Таблиця 2

Вплив рН розчину на відгук кетопрофен-чутливого електрода ($pC_{\text{кетопрофену}}=2,0$)

pH	3,4	4,2	5,0	6,2	7,0	7,9	9,2	9,9	10,7	11,2
E, мВ	101,0	92,0	80,2	80,0	80,1	80,1	80,1	90,9	100,7	110,7

Таблиця 3

Порівняння основних електрохімічних характеристик іоноселективних електродів для визначення кетопрофену

Склад мембрани	pH	Крутизна, мВ/рС	Лінійність моль/л	моль/л	t _R	t _L
Відомий сенсор: 0,3г ПВХ, 0,665г ІА (метил триоктил-амоній-3-бензол-α - метилбензенацетат), 0,035г ТБФ	5,0-8,5	-57,6±1,5	1,0 · 10 ⁻⁴ - 1,0 · 10 ⁻¹	5,8 10 ⁻⁵	25	8
Запропонований сенсор: (0,01г іонного асоціату родаміну Б та кетопрофену, 0,1г полівінілхлориду, 0,2мл дибутилфталату)	5,0-9,0	-58±1	1,0 · 10 ⁻⁴ - 1,0 · 10 ⁻¹	6,3 10 ⁻⁵	3-5	16

Примітка: t_R (с) - час відзиву електроду, t_L (тижні) - час життя електроду

Таблиця 4

Порівняльна характеристика коефіцієнтів потенціометричної селективності ІСЕ для визначення кетопрофену

Іон, речовина	Логарифм коефіцієнту селективності кетопрофен-чутливих електродів	
	Сенсор на основі іонного асоціату метилтриоктил-амоній-3-бензоіл-α -метилбензенацетату	Запропонований сенсор на основі іонного асоціату (РБ ⁺)(Кет ⁻)
Cl ⁻	2,0	3,9
Br ⁻	1,3	2,4
I ⁻	—	1,8
NO ₃ ⁻	0,5	2,8
SO ₄ ²⁻	3,2	3,0
SCH ⁻	—	0,9
PO ₄ ³⁻	3,6	4,4
Mg ²⁺	—	4,9
Ca ²⁺	—	4,9
Na ⁺	—	4,8
K ⁺	—	4,7
ClO ₄ ⁻	—	1,3
тартарат	—	4,0
бензоат	2,0	3,0
глюкоза	—	4,2
гліцин	—	3,3