



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 48652

(13) A

(51) 6 G01N27/30

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) МЕМБРАНА ТВЕРДОКОНТАКТНОГО ІОНОСЕЛЕКТИВНОГО ЕЛЕКТРОДУ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ ІОНІВ ТРАМАДОЛУ

1

(21) 2001117487

(22) 02.11.2001

(24) 15.08.2002

(46) 15.08.2002, Бюл. № 8, 2002 р.

(72) Болотов Валерій Васильович, Зареченський Михайло Анатолійович, Ахмедов Елшан Юніс-Огли, Клименко Ліна Юріївна

(73) НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ УКРАЇНИ

(57) Мембрана твердоконтактного іоноселективного електрода для визначення концентрації іонів трамадолу на основі полівинілхлориду як компоненту, що структурує, яка містить електродоактивну речовину, мембранний розчинник та твердий внутрішній контакт, яка

2

відрізняється тим, що як електродоактивну речовину використано іонні асоціати катіону трамадолу з аніонами фосфорновольфрамової кислоти, як мембранний розчинник - діоктилфталат, і додатково містить стабілізатор потенціалу електрода у вигляді високодисперсного активованого вугілля в зоні утворення твердого контакту при співвідношенні компонентів (масові %)

полівінілхлорид	34,3±2
діоктилфталат	60,3±5
іонні асоціати катіону трамадолу з аніонами фосфорновольфрамової кислоти	3,4±1
активоване високодисперсне вугілля	2,0±1

Винахід належить до засобів потенціометричного контролю рідких середовищ на вміст в них іонів трамадолу та може знайти застосування в хіміко-фармацевтичній промисловості, медицині, в фармацевтичному та токсикологічному аналізі.

Відомий склад мембран іоноселективних електродів для визначення трамадолу [Hopkala H, Misztal G, Wiecek A. Tramadol selective PVC membrane electrodes and their analytical application// Die Pharmazie - 1998 - №53 - P. 869 - 871], що містять як електродоактивні речовини іонні асоціати катіону трамадолу з тетра-(4-хлорфеніл)-бората тетрафенілборат-аніонами і мають рідкий внутрішній контакт. Як мембранні розчинники використані біс-(2-етилгексил)-себацінат або 1-ізопропіл-4-нітробензол. До недоліків цих електродів належать вузький діапазон рН працездатності електрода (в інтервалі від 4,05 до 7,25), малий робочий ресурс (4-5 тижнів) та високий добовий дрейф потенціалу (4-6 мВ), що вимагає щодобової рестандартизації електрода.

Завдання винаходу полягає у створенні мембрани твердоконтактного трамадолселективного електрода з більш високою стабільністю потенціалу, розширеним інтервалом рН працездатності та більш тривалим терміном використання шляхом введення стабілізатора потенціалу електрода у вигляді високодисперсного активованого вугілля у

зоні утворення твердого контакту та певного якісного і кількісного складу мембрани.

Поставлене завдання вирішується таким чином у складі мембрани твердоконтактного іоноселективного електрода для визначення концентрації іонів трамадолу на основі полівинілхлориду як компонента, що структурує, в якості електродоактивної речовини використані іонні асоціати катіону трамадолу з аніонами фосфорновольфрамової кислоти, в якості мембранного розчинника - діоктилфталат, і додатково міститься стабілізатор потенціалу електрода у вигляді високодисперсного активованого вугілля у зоні утворення твердого контакту при співвідношенні компонентів (масові %)

полівінілхлорид	34,3 ± 2,
діоктилфталат	60,3 ± 5,
іонні асоціати катіону трамадолу з аніонами фосфорновольфрамової кислоти	3,4 ± 1,
активоване високодисперсне вугілля	2,0 ± 1

При вмісті полівинілхлориду нижче, ніж 30%, знижується механічна міцність мембран. При збільшенні вмісту полівинілхлориду вище, ніж 40%, погіршується відтворюваність мембранних потенціалів.

До погіршення відтворюваності мембранних потенціалів призводить також зменшення вмісту іонних асоціатів трамадолу з фосфорновольфра-

(13) A

(11) 48652

(19) UA

мовою кислотою нижче, ніж 2,4%. При збільшенні вмісту іонних асоціатів вище, ніж 4,4%, спостерігається кристалізація його на поверхні мембрани, що різко зменшує робочий ресурс мембрани до 3 - 4 тижнів.

Зменшення вмісту диоктилфталату (менше, ніж 55%) призводить до різкого зростання часу встановлення потенціалу та до зменшення терміну використання електроду (до 6 тижнів). При збільшенні вмісту диоктилфталату (вище, ніж 65%) знижується механічна міцність мембрани та скорочується термін її використання (до 4 тижнів).

Зменшення вмісту активованого вугілля (нижче, ніж 1%) призводить до погіршення відтворюваності мембранних потенціалів при низьких концентраціях трамадолу, а також зростає добовий дрейф потенціалу електроду. При збільшенні вмісту активованого вугілля вище, ніж 3%, знижується механічна міцність мембрани.

Мембрана твердоконтактного іоноселективного електроду для визначення концентрації іонів трамадолу з зазначеним кількісним і якісним складом не відома з інформаційних джерел, що дозволяє зробити висновок про відповідність технічного рішення критерію новизни.

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

Готують електро-доактивну речовину таким чином: до 0,1М розчинів трамадолу 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:

Приготування мембрани складу (масові %)	
полівінілхлориду	33,6%,
диоктилфталату	61,1%,
іонні асоціати катіону трамадолу з аніонами фосфорновольфрамової кислоти	3,05%,
активованого високодисперсного вугілля	2,25%

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 диоктилфталату, перемішують суміш протягом 3 - 5 хвилин та вводять 20 ± 0,2мг іонних асоціатів катіону трамадолу з аніонами фосфорновольфрамової кислоти, суміш перемішують до розчинення останнього, а потім додають 15 ± 0,2мг високодисперсного активованого вугілля. Всю суміш гомогенізують протягом 1 години.

Гомогенізовану масу наносять краплями на попірований торець графтового стрижня, 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 1,0-10⁻²М розчині трамадолу гідрохлориду протягом 5 діб.

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

Електрод порівняння (хлорсрібний електрод)	Сольовий місток (KCl насич.)	Розчин трамадолу гідрохлориду, що досліджується	Мембрана, що вивчається	Графтовий стрижень
--	------------------------------	---	-------------------------	--------------------

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

$$E = E^0 + S_T \times \lg(a_T + K_{сел} \cdot a_3),$$

де S_T - крутизна електродної функції електроду.

E^0 - стандартна ЕРС гальванічного елементу,

a_T - активність іонів трамадолу в досліджуваному розчині,

a_3 - активність іонів, що заважають (сторонніх), в досліджуваному розчині,

$K_{сел}$ - коефіцієнт селективності мембрани.

Експериментальне одержана залежність ЕРС вказаного гальванічного елементу від концентрації (активності) іонів трамадолу показана на фіг. 1.

Електродна функція є лінійною в інтервалі концентрацій $(8,9 \pm 0,5) \cdot 10^{-5}$ - $(1,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-1}$ М з крутизою 57 ± 1 мВ. Мінімальна концентрація іонів трамадолу, яку можна визначити, складає $3,2 - 10^{-5}$ М. Час відгуку електроду при мінімальній концен-

трації не перевищує 20с, при великих концентраціях ($\geq 1,0 \cdot 10^{-3}$ М) - біля 10с. Дрейф потенціалів електроду, що вивчається, протягом тижня складає від 2-х до 4-х мВ.

Коефіцієнти селективності мембрани розраховували за даними бііонних потенціалів при концентрації трамадолу і сторонах речовин $1,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л згідно такої формули

$$K_{сел} = \frac{E_T - E_{стор}}{S_T}$$

де $K_{сел}$ - коефіцієнт селективності мембрани,

E_T - ЕРС іонів трамадолу,

$E_{стор}$ - ЕРС іонів що заважають (сторонніх),

S_T - крутизна електродної функції електроду.

У зв'язку з тим, що при токсикологічному дослідженні виникає необхідність визначення концентрації трамадолу в присутності деяких інших лікарських засобів, ступінь селективності мембрани, що пропонується, вивчена у порівнянні з морфіном, димедролом, кокаїном та кодеїном.

Результати дослідження, наведені в табл. 1,

свідчать про те, що морфін та кодеїн не заважають визначенню концентрації іонів трамадолу, в

той час, як в присутності димедролу та кокаїну цей процес може бути ускладнений

Таблиця 1

Значення $\lg K_{\text{сел}}$	
Речовина	$\lg K_{\text{сел}}$
Морфін	- 0,49
Димедрол	+ 1,51
Кокаїн	+ 0,96
Кодеїн	- 0,84

Дослідження впливу рН розчину трамадолу гідрохлориду на електродну функцію проводили при концентрації трамадолу гідрохлориду $1,0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ в інтервалі рН від 1,0 до 11,0. При цьому було встановлено, що електродна функція не залежить від рН в інтервалі 2,0 - 9,0 (див фіг 2), що дає на-

дали великі можливості у визначенні концентрації даного лікарського препарату

В табл. 2 наведені електродні характеристики мембрани електроду, що пропонується, та мембрани відомого електроду (прототип)

Таблиця 2

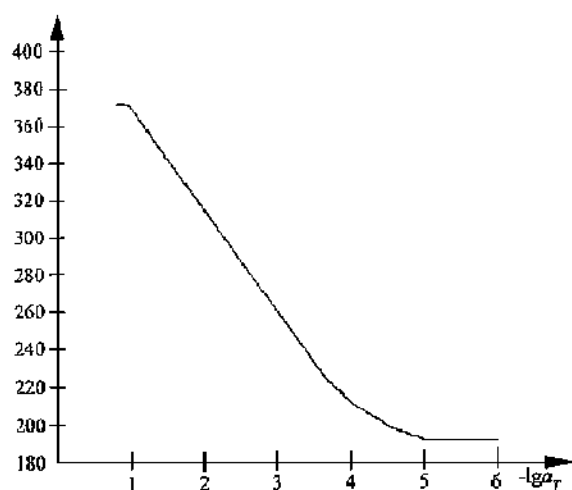
Електродні характеристики мембрани електроду, що пропонується, та мембрани відомого електроду (прототип*)			
№ п/п	Електродні характеристики	Мембрана електроду, що пропонується	Мембрана електроду відомого складу (прототипу)
1	Кругизна електродної функції, мВ	57 ± 1	52,2
2	Мінімум, що визначається, М	$3,2 \cdot 10^{-5}$	$4,5 \cdot 10^{-6}$
3	Час відгуку при 10^{-3} M , с	10	20
4	Інтервал рН працездатності електроду	2,0-9,0	4,05-7,25
5	Робочий ресурс, тиж	23-26	4-5
6	Інтервал лінійності електродної функції, М	$8,9 \cdot 10^{-5} - 1,0 \cdot 10^{-1}$	$9,6 \cdot 10^{-6} - 1,0 \cdot 10^{-2}$
7	Дрейф, мВ/доб	0,3 - 0,6	4,0 - 6,0

*) за прототип обраний електрод А [Норкала Н. et al], як електрод з найкращими електродними характеристиками

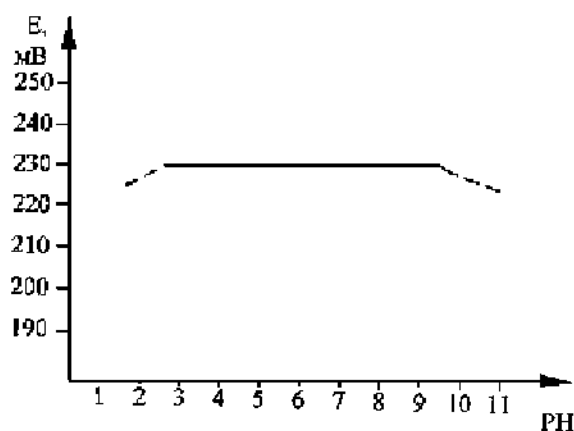
Дані, наведені в таблиці 2 свідчать, мембрана електроду, що пропонується для визначення концентрації іонів трамадолу у порівнянні з прототипом має більш високу (на 5мВ) кругизну електродної функції, більш широкий інтервал рН працездатності, більш тривалий робочий ресурс (у 5 разів), має на порядок вищий верхній ліміт інтер-

валу лінійності електродної функції, у 2 рази менший час відгуку при концентрації іонів трамадолу 10^{-3} M , у 10 - 13 разів менший дрейф потенціалу

Наведені дані свідчать про суттєві переваги мембрани електроду, що пропонується, перед мембраною відомого електроду



Фіг 1



Фіг 2

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)
вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна
(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»
вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна
(044) 216 – 32 – 71