



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **88232**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/15 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 10384**

(22) Дата подання заявки: **23.08.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **11.03.2014**

(46) Публікація відомостей **11.03.2014, Бюл.№ 5**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Кормош Жолт Олександрович (UA),
Матвійчук Оксана Юріївна (UA)**

(73) Власник(и):

**СХІДНОЄВРОПЕЙСЬКИЙ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ЛЕСІ
УКРАЇНКИ,
пр. Волі, 13, м. Луцьк, 43025 (UA)**

(74) Представник:

Кужель Емма Вікторівна, реєстр. №144

(54) СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ СЕЛЕКТИВНОСТІ ВИЗНАЧЕННЯ МЕФАНАМІНОВОЇ КИСЛОТИ ПОТЕНЦІОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ

(57) Реферат:

Спосіб підвищення селективності визначення мефенамінової кислоти потенціометричним методом включає у себе використання потенціометричного електрода (сенсора) на основі поліхлорвінілхлориду та пластифікатора, причому до складу електрода (сенсора) входить електродоактивна речовина, яка складає основу потенціалвизначаючої мембрани цього електрода, причому як електродоактивну речовину використовують іонний асоціат мефеномат брильянтового зеленого та як пластифікатор - трикрезилфосфат.

U
88232
UA

Корисна модель належить до аналітичної хімії, а саме до способу визначення мефенамінової кислоти потенціометричним методом, і може бути використана для його селективного визначення у лікарських засобах, технологічних розчинах та біологічних рідинах.

Мефенамінова кислота ($C_{15}H_{15}NO_2$) - 2-[(2,3-диметилфеніл)-аміно]-бензойна кислота). Це кристалічний порошок сірувато-білого кольору, практично не розчиняється у воді, слабкорозчинний у спирті. Температура плавлення мефенамінової кислоти рівна $230^{\circ}C$, $pK_a=3,73$, $\log P=5,33$. Застосовують для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату: ревматизму, ревматоїдного артриту, остеоартрозу, хвороби Бехтерева; болю низької та середньої інтенсивності: м'язового, суглобового, травматичного, головного та зубного болю різної етіології, післяопераційний та післяпологовий біль; ГРВІ та грипу, завдяки її жарознижуючим, знеболюючим та слабо вираженим протизапальним властивостям.

Відомий спосіб визначення мефенамінової кислоти за допомогою графітового меркурій (I) - мефеноматного електрода (сенсора), де як електродоактивну речовину використовують сполуку меркурію із мефенаміновою кислотою. Склад цього електрода (сенсора) становить 1,6 г (61,5 %) меркурій (I) мефенамату, 0,2 г (7,7 %) металічного меркурію та 0,8 г (30,8 %) розтертого графіту. Сенсор працює при pH середовища 6,0-9,0, при цьому крутизна електродної функції становить 58,2...59,6 мВ/рС. Визначити мефенамінову кислоту за допомогою сенсора можна до межі визначення $6,2 \cdot 10^{-7}$ моль/л в діапазоні концентрації $1,0 \cdot 10^{-6}$ - $1,0 \cdot 10^{-2}$ моль/л мефенамінової кислоти [Див. Santini A.O. Development of a potentiometric mefenamate ion sensor for the determination of mefenamic acid in pharmaceuticals and human blood serum / A.O. Santini, H.R. Pezza, L. Pezza // Sensors and actuators B. - 2007. - Vol. 128. - P. 117-123].

Суттєвим недоліком такого способу визначення вмісту мефенамінової кислоти є те, що визначенню заважають хлорид-іони.

Задачею, на вирішення якої спрямована корисна модель, що заявляється, є розробка потенціометричного способу селективного електрохімічного сенсора, який дозволяє експресно визначати вміст діючої речовини мефенамінової кислоти в лікарських засобах у присутності ряду іонів та речовин шляхом зміни складу потенціометричного електрода (сенсора).

Поставлена задача вирішується таким чином.

У відомому способі підвищення селективності визначення мефенамінової кислоти потенціометричним методом, який включає у себе використання потенціометричного електрода (сенсора) на основі поліхлорвініл хлориду та пластифікатора, причому до складу електрода (сенсора) входить електродоактивна речовина, яка складає основу потенціалвизначаючої мембрани цього електрода, згідно з корисною моделлю, що заявляється, як електродоактивну речовину використовують іонний асоціат мефеномат бриліантового зеленого та як пластифікатор - трикрезилфосфат.

Іонний асоціат мефенамінової кислоти із брильянтовим зеленим синтезують за наступною методикою. Спочатку готують 10^{-2} моль/л розчину цього основного барвника і мефенамінової кислоти. По краплях при постійному перемішуванні до розчину брильятового зеленого додають розчин мефенамінової кислоти та залишають при кімнатній температурі на 2 год. для відстоювання. Осад, що випав, фільтрують та декілька разів промивають холодною водою для відмивання іонного асоціату від залишків основного барвника, після чого сушать при кімнатній температурі на повітрі протягом 48 год.

Пластифіковані полівінілхлоридні мембрани готують наступним чином: зважують 0,075 г полівінілхлориду, 10 % виділеного іонного асоціату, а потім суміш ретельно перемішують для гомогенізації. Після цього вводять 0,2 мл пластифікатора трикрезилфосфату, 0,5 мл розчинника тетрагідрофурану. Отриманий розчин переносять у скляну круглу форму діаметром 1,7 см, яку попередньо відшліфовують і приклеюють до скляної підкладки та сушать на повітрі протягом 1-2 доби.

Для виготовлення електрода для визначення мефенамінової кислоти, після випаровування розчинника з одержаних плівок різцем для гумових корків вирізають диски діаметром 0,5-0,7 см і приклеюють їх до полівінілхлоридної трубки 10 % розчином полівінілхлориду у циклогексаноні. Трубку заповнюють відповідним концентрованим стандартним розчином мефенамінової кислоти (10^{-2} моль/л) та занурюють у нього мідну дротину. Після цього електрод використовують для дослідження. Для регулювання та підтримання pH розчину використовували універсальний буфер (0,04 моль/л H_3BO_3 , H_3PO_4 , CH_3COOH по кожній та 0,2 моль/л $NaOH$ певного об'єму).

Потенціометричне вимірювання проводять на іономірі І-160М (похибка вимірювання $\pm 0,1$ мВ): як електрод порівняння використовують хлор срібний електрод ЭВЛ-1МЗ при кімнатній температурі $25 \pm 1^{\circ}C$. Під час вимірювань користуються класичною схемою будови електрохімічного кола:

$Ag, AgCl|KCl_{(нас)} // \text{досл. роз. } (1 \cdot 10^{-6} - 1 \cdot 10^{-2} M) // \text{мембрана/внутр. роз. } (1 \cdot 10^{-2}) / Cu\text{-дротина.}$

Запропонована нова методика, яка основана на використанні полівінілхлоридного сенсора на основі іонного асоціату мефенамінової кислоти з брильянтовим зеленим, може бути успішно використана для селективного визначення мефенамінової кислоти у лікарських засобах. Склад мембрани сенсора: 0,075 г полівінілхлориду, 10 % електроактивної речовини (іонного асоціату мефенамату брильянтового зеленого), 70 % трикрезилфосфату. Лінійність електродної функції виготовленого сенсора спостерігається у межах $9 \cdot 10^{-5}$ - $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л мефенамінової кислоти, крутизна електродної функції становить $86,0 \pm 2,0$ мВ/рС, межа визначення мефенамінової кислоти $4,5 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Час відгуку сенсора на зміну концентрації мефенамінової кислоти становить 10 с. Запропонований сенсор добре працює при рН 8,5-12.

У таблиці 1 подано порівняльну характеристику електродних характеристик меркурій (I) мефенаматного сенсора, що знайдено у літературі, з запропонованими нами мембранним електродом на основі іонного асоціату брильянтового зеленого для визначення мефенамінової кислоти.

Розроблений мефенамат-чутливий електрод на основі іонного асоціату мефенамату брильянтового зеленого для визначення мефенамінової кислоти має суттєву перевагу над відомим у літературі сенсором на основі меркурій(I) мефенамату (див. табл. 2), а саме він проявляє значно вищу селективність відносно різних іонів та речовин. У джерелі [Santini A.O. Development of a potentiometric mefenamate ion sensor for the determination of mefenamic acid in pharmaceuticals and human blood serum / A.O. Santini, H.R. Pezza, L. Pezza // Sensors and actuators B. - 2007. - Vol. 128. - P. 117-123], яке описує потенціометричний ртутно (I) мефенаматний сенсор на графітній матриці для визначення мефенамінової кислоти, відсутні дані щодо його селективності до ряду неорганічних іонів та вказує на низьку селективність до присутніх іонів хлору у досліджуваному розчині. Отже, запропонований сенсор на основі іонного асоціату мефенамату брильянтового зеленого є на даний час єдиним, який дозволяє забезпечити необхідну селективність визначення мефенамінової кислоти.

У таблиці 3 подані статичні дані визначення мефенамінової кислоти у лікарських засобах за допомогою нової методики з використанням розробленого сенсора на основі іонного асоціату мефенамінової кислоти та брильянтового зеленого. Результати визначення мефенамінової кислоти добре узгоджуються з даними, що декларує специфікація цих лікарських форм.

Заявлений спосіб нової методики кількісного визначення мефенамінової кислоти забезпечує високу селективність його визначення завдяки використанню іонного асоціату мефенамату брильянтового зеленого як електроактивної речовини та як пластифікатора - трикрезилфосфату при виготовленні мембрани для потенціометричного сенсора та дозволяє визначати її у лікарських засобах, технологічних розчинах та біологічних рідинах із високими метрологічними характеристиками.

Таблиця 1

Порівняння основних електрохімічних характеристик мефенамат-чутливих електродів

Хіміко-аналітичні характеристики роботи ICE	Меркурій(I) мефенаматний сенсор на графітній матриці	Сенсор на основі ІА мефенамату брильянтового зеленого
рН	6,0-9,0	8,5-12,0
Крутизна, мВ/рС	$64,6 \pm 1,5$	$86,0 \pm 2,0$
Лінійність, моль/л	$1,0 \cdot 10^{-6}$ - $1,0 \cdot 10^{-2}$	$9 \cdot 10^{-5}$ - $1 \cdot 10^{-2}$
Межа визначення, моль/л	$6,2 \cdot 10^{-7}$	$4,5 \cdot 10^{-5}$
Час відклику, с	25	10

Таблиця 2

Порівняльна характеристика коефіцієнтів
потенціометричної селективності іоноселективних електродів

Іон, речовина	Логарифмічний коефіцієнт селективності	
	Меркурій (I) мефенаматний сенсор на графітній матриці	Сенсор на основі ІА мефенамату брильянтового зеленого
Cl ⁻	0,52	4,00
Br ⁻	-	3,87
I ⁻	-	1,85
F ⁻	-	4,18
B ₄ O ₇ ⁻	5,57	3,72
SCN ⁻	-	1,50
SO ₄ ²⁻	4,42	4,5
Сульфанол	-	1,72
Фенілантранілат	-	1,34
Оксалат	2,55	>4
Тартрат	2,68	>4
Бензоат	2,54	3,45
Фталат	2,52	>4
Саліцилат	2,49	3,10
Цитрат	2,51	>4
Попіонат	2,77	>4
Ацетат	2,96	>4
Лактат	2,60	>4

Таблиця 3

Результати визначення мефенамінової кислоти у фармацевтичних препаратах (n=5; P=0,95)

Регламентований вміст мефенамінової кислоти, мг	Знайдено		Метрологічні характеристики
	мг	R, %	
"Мефенамінова кислота", капсули (Atanta, Великобританія) Діюча речовина: мефенамінова кислота. Інші інгредієнти: тальк, кислота стеаринова, крохмаль, натрію лаурилсульфат, кросповідон.			
500	498,2	99,6	$\bar{X} = 500,3$ (99,9) % $S = \pm 1,5$ $\Delta \bar{X} = \pm 1,9$
	501,6	100,3	
	499,4	99,8	
	500,9	100,2	
	501,6	100,3	
"Мефенамінова кислота", таблетки (Дарниця, Україна) Діюча речовина: мефенамінова кислота. Інші інгредієнти: крохмаль, метилцелюлоза, кроскармелоза натрію, стеаринова кислота, магнію стеарат.			
500	501,6	100,3	$\bar{X} = 500,9$ (100,2) % $S = \pm 0,51$ $\Delta \bar{X} = \pm 0,64$
	501,3	100,3	
	500,7	100,1	
	500,4	100,1	
	500,6	100,1	

"Мефенамінова кислота", капсули (Фламінго, Індія) Діюча речовина: мефенамінова кислота. Інші інгредієнти: тальк, лактоза, крохмаль, натрію лаурилсульфат, кремнію діоксид колоїдний, магнію стеарат.			
250	250,6 249,7 250,9 250,3 249,1	100,2 99,9 100,4 100,1 99,6	$\bar{X} = 250,1$ (100,1 %) $S = \pm 0,72$ $\Delta \bar{X} = \pm 0,9$
"Мефенат", мазь (Фармак, Україна) Діюча речовина: мефенамінова кислота. Інші інгредієнти: поліетиленоксид (400), емульгатор № 1, вода очищена.			
25 мг/5 г	24,8 24,9 25,2 25,3 25,9	99,2 99,6 100,8 101,2 103,6	$\bar{X} = 25,2$ (100,8 %) $S = \pm 0,43$ $\Delta \bar{X} = \pm 0,8$

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб підвищення селективності визначення мефенамінової кислоти потенціометричним методом, який включає у себе використання потенціометричного електрода (сенсора) на основі поліхлорвінілхлориду та пластифікатора, причому до складу електрода (сенсора) входить електродоактивна речовина, яка складає основу потенціалвизначаючої мембрани цього електрода, який **відрізняється** тим, що як електродоактивну речовину використовують іонний асоціат мефеномат брильянтового зеленого та як пластифікатор - трикрезилфосфат.
- 10

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601