



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **96004** (13) **U**
(51) МПК
G01N 27/30 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2014 08967	(72) Винахідник(и):	Клименко Ліна Юріївна (UA), Мирошниченко Юлія Олександрівна (UA)
(22) Дата подання заявки:	08.08.2014	(73) Власник(и):	НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	12.01.2015		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	12.01.2015, Бюл.№ 1		

(54) МЕМБРАНА ТВЕРДОКОНТАКТНОГО ІОНОСЕЛЕКТИВНОГО ЕЛЕКТРОДА ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ ІОНІВ КЕТОТИФЕНУ

(57) Реферат:

Мембрана твердоконтактного іонселективного електрода для визначення концентрації іонів кетотифену містить як структуруючий компонент полівінілхлорид, як пластифікатор-розчинник - дибутилфталат, як стабілізатор потенціалу електрода в зоні утворення твердого контакту - срібло колоїдне та іонний асоціат катіону кетотифену з аніонами фосфорномолібденової кислоти як електродоактивну речовину.

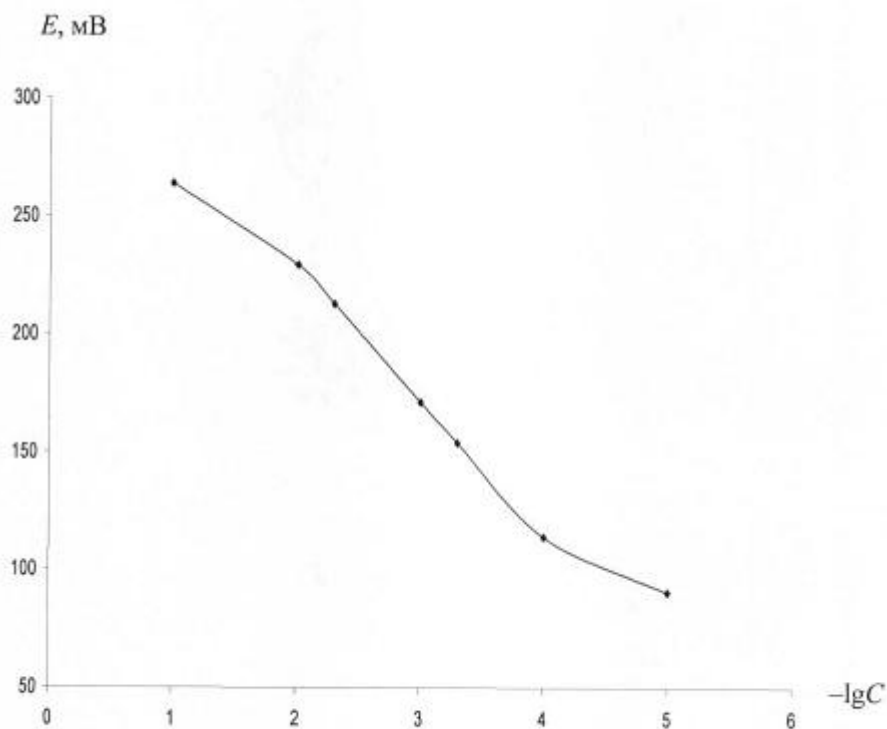


Fig. 1

UA 96004 U

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до засобів потенціометричного контролю рідких середовищ на вміст в них іонів кетотифену, та може знайти застосування у медицині, фармацевтичному та токсикологічному аналізі.

Метод іонометрії з використанням іонселективних 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 молекули лікарської речовини, не потребує застосування обладнання, яке дорого коштує, характеризується простотою виконання аналізу та експресністю. В доступних авторам джерелах інформації відсутні дані про існування іонселективного електрода для визначення концентрації іонів кетотифену, що не дозволяє використовувати метод іонометрії для кількісного аналізу кетотифену.

Відомий склад мембрани твердоконтактного іонселективного електрода для визначення концентрації іонів метоклопраміду [Патент України на винахід № 32335А. МПК 6 G01N 27/30, № 99042019, заявл. 09. 04. 99, опубл. 15. 12. 2000. Бюл. № 7]. Мембрана містить полівінілхлорид як структуруючий компонент, дибутилфталат як пластифікатор-розчинник, електродоактивну речовину з вмістом метоклопраміду, вугілля активоване як стабілізатор потенціалу електрода в зоні утворення твердого контакту.

Проте відома мембрана має недостатньо високі технічні характеристики: відносно великий час відгуку (25 с при мінімальній концентрації досліджуваного препарату $1,0 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³) та недостатню стабільність потенціалу (за тиждень дрейф потенціалу становить 1,6-2,0 мВ). Зазначена мембрана не може бути використана для визначення концентрації іонів кетотифену.

Відомий склад мембрани твердоконтактного іонселективного електрода для визначення концентрації іонів бромгексину [Патент України на винахід №74408. МПК 6 G01N 27/30, з. № 2003076721, заявл. 17. 07. 03, опубл. 15. 12. 05. Бюл. №12]. Мембрана містить полівінілхлорид як структуруючий компонент, дибутилфталат як пластифікатор-розчинник, електродоактивну речовину з вмістом бромгексину, срібло колоїдне як стабілізатор потенціалу електрода в зоні утворення твердого контакту.

Відома мембрана має задовільні технічні характеристики, проте не може бути використана для визначення концентрації іонів кетотифену.

Задача корисної моделі полягає у створенні мембрани твердоконтактного іонселективного електрода для визначення концентрації іонів кетотифену, в якій шляхом введення як електродоактивної речовини іонного асоціату катіону кетотифену з аніонами фосфорномолібденової кислоти та використання срібла колоїдного як стабілізатора потенціалу електрода в зоні утворення твердого контакту одержують мембрану, що дає можливість визначення концентрації іонів кетотифену і має високу стабільність потенціалу, малий час відгуку і встановлення стабільного потенціалу, тривалий робочий ресурс.

Поставлена задача вирішується тим, що мембрана твердоконтактного іонселективного електрода для визначення концентрації іонів кетотифену містить як структуруючий компонент полівінілхлорид, як пластифікатор-розчинник - дибутилфталат, електродоактивну речовину та стабілізатор потенціалу електрода в зоні утворення твердого контакту, як електродоактивну речовину - використання іонного асоціату катіону кетотифену з аніонами фосфорномолібденової кислоти, а як стабілізатора потенціалу електрода в зоні утворення твердого контакту - срібла колоїдного при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

полівінілхлорид	30,0-36,0
дибутилфталат	55,0-63,0
іонний асоціат катіону кетотифену з аніонами фосфорномолібденової кислоти	1,0-2,0
срібло колоїдне	1,5-2,0.

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

При вмісті полівінілхлориду нижче, ніж 30 %, знижується механічна міцність мембрани. При збільшенні вмісту полівінілхлориду вище, ніж 36 %, погіршується відтворюваність мембранних потенціалів.

Дибутилфталат - малолетка сполука, що не змішується з водою; вона є розчинником-пластифікатором для електродоактивної речовини і матриці електрода (полівінілхлориду). Зменшення вмісту дибутилфталату - менше, ніж 55 % - 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 (зниження крутизни електродної функції і інтервалу її лінійності, зростання добового дрейфу потенціалу електрода) призводить зменшення вмісту електродоактивної речовини нижче, ніж 1,0 %. При збільшенні вмісту електродоактивної речовини вище, ніж 2,0 %, спостерігається кристалізація її 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 зазначених кількостях стабілізує потенціал на межі поділу: іонний провідник (мембрана) - електронний провідник (графітовий стрижень) і знижує час встановлення рівноважного потенціалу.

Зменшення вмісту срібла колоїдного (нижче, ніж 1,5 %) призводить до погіршення відтворюваності мембранних потенціалів при низьких концентраціях досліджуваної речовини, а також зростає добовий дрейф потенціалу електрода. При збільшенні вмісту стабілізатора потенціалу електрода вище, ніж 2,0 %, знижується механічна міцність мембрани.

Срібло колоїдне може бути використане у вигляді лікарського засобу коларголу.

Як вихідні компоненти для отримання електродоактивної речовини використовують 0,1 моль/дм³ розчин кетотифену фумарату фармакопейної чистоти та 0,1 моль/дм³ розчин фосфорномолібденової кислоти кваліфікації "ч. д. а." у воді.

Отримують електродоактивну речовину таким чином: у хімічний стакан місткістю не менше 200 см³ вносять 25 см³ виготовленого розчину кетотифену фумарату з концентрацією 0,1 моль/дм³ і при безперервному перемішуванні вводять 25 см³ виготовленого розчину фосфорномолібденової кислоти з концентрацією 0,1 моль/дм та перемішують скляною мішалкою. Осад, що утворився, залишають на добу для дозрівання. Після цього осад відділяють від рідкої фази центрифугуванням, промивають декілька разів водою очищеною, кожний раз центрифугуючи, та висушують до постійної маси за температури 60-70 °С.

Корисна модель ілюструється прикладами.

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

Таблиця 1

Оптимальний склад заявленої мембрани

№ п/п	Компонент мембрани	Вміст, мас. %	Вміст, мг
1	полівінілхлорид	37,4	250±10
2	дибутилфталат	59,9	400±8
3	іонний асоціат катіону кетотифену з аніонами фосфорномолібденової кислоти	1,5	10±0,2
4	срібло колоїдне (коларгол)	1,2	8±0,2

Для приготування одночасно 5 мембран в сухому бюксі (40-50 см) розчиняють 250±10 мг полівінілхлориду в 10 см³ циклогексанону за температури 40-50 °С при безперервному перемішуванні електромагнітною мішалкою, після чого в розчин вводять 400±8 мг дибутилфталату, перемішують суміш протягом 3-5 хв та вводять 10±0,2 мг іонного асоціату кетотифену з фосфорномолібденовою кислотою, суміш перемішують до розчинення електродоактивної речовини, а потім додають 8±0,2 мг срібла колоїдного. Всю суміш гомогенізують протягом 1 години.

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

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

Після висушування мембрани електроди кондиціонують в 1,0-10⁻³ моль/дм³ розчині кетотифену фумарату протягом 5-12 діб.

Дослідження електродних властивостей мембрани в розчинах кетотифену фумарату проводять за допомогою гальванічного елемента:

Електрод порівняння (хлорсрібний електрод ЭВЛ-1-МЗ)	Сольовий місток (насичений розчин KCl)	Розчин кетотифену фумарату, що досліджується	Мембрана, що досліджується	Графітовий стрижень
---	--	--	----------------------------	---------------------

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

$$E = E^0 + S \cdot \lg(a_{\text{Ket}} + K_{\text{сел}} \cdot a_3),$$

де S - крутизна електродної функції електрода;

E^0 - стандартна ЕРС гальванічного елемента;

a_{Ket} - активність іонів кетотифену в досліджуваному розчині;

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

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

Експериментально одержану залежність ЕРС зазначеного гальванічного елемента від концентрації (активності) іонів кетотифену наведено на фіг. 1.

Електродна функція є лінійною в інтервалі концентрацій $1,0 \cdot 10^{-4}$ - $1,0 \cdot 10^{-2}$ моль/дм³ з крутизою $58,1 \pm 0,2$ мВ. Мінімальна концентрація кетотифену фумарату, що можна визначити, становить $3,2 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³. Час відгуку електрода при мінімальній концентрації не перевищує 15 с, при великих концентраціях ($> 1,0 \cdot 10^{-3}$ моль/дм³) - біля 5 с. Дрейф потенціалу електрода, що вивчається, протягом тижня становить 0,5 мВ.

Приклад 2. Експериментальним шляхом вивчали ступінь селективності заявленої мембрани до сторонніх речовин, зокрема до іонів натрію, калію, цинку, кальцію, а також доксиламіну та димедролу, та вплив рН розчину кетотифену фумарату, що аналізується, на електродну функцію мембрани.

Використовували розчин кетотифену фумарату з концентрацією $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³ та розчини кетотифену фумарату з концентрацією $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³ у розчинах калію хлориду, натрію хлориду, кальцію хлориду, цинку хлориду, димедролу гідрохлориду та доксиламіну сукцинату з концентрацією $1,0 \cdot 10^{-2}$ моль/дм. Величини коефіцієнтів потенціометричної селективності розраховували за методом змішаних розчинів.

Розраховані коефіцієнти потенціометричної селективності кетотифенселективного електрода наведено у табл. 2 і свідчать про те, що досліджувані іони мають вплив на потенціал кетотифенселективного електрода, але дозволяють проводити потенціометричне визначення кетотифену в присутності Na^+ , K^+ , Zn^{2+} , Ca^{2+} , доксиламіну та димедролу за умови введення відповідних речовин до розчинів кетотифену.

Таблиця 2

Коефіцієнти потенціометричної селективності кетотифенселективного електрода

Досліджуваний іон	$K_{\text{сел}}$
Na^+	$1,1 \cdot 10^{-3}$
K^+	$9,1 \cdot 10^{-4}$
Zn^{2+}	$2,0 \cdot 10^{-4}$
Ca^{2+}	$4,1 \cdot 10^{-4}$
димедрол	$5,3 \cdot 10^{-3}$
донорміл	$5,4 \cdot 10^{-3}$

Для дослідження інтервалу рН працездатності розробленого іонселективного електрода використовували розчини кетотифену фумарату в $0,1$ моль/дм³ розчині кислоти хлористоводневої та в $0,1$ моль/дм³ розчині натрію гідроксиду з концентрацією $1,0 \cdot 10^{-3}$ моль/дм³.

На фіг. 2. наведено залежність електродної функції мембрани, чутливої до кетотифену, від рН. Встановлено, що потенціал запропонованого нами іонселективного електрода на кетотифен стійкий в інтервалі рН 4,0-9,0.

Приклад 3. В експерименті було проведено порівняльну оцінку заявленої мембрани з відомими мембранами за прототипами 1 та 2.

В табл. 3 наведено електроаналітичні характеристики мембрани електрода, що пропонується, та відомих (прототипи 1 та 2).

Таблиця 3

Електроаналітичні характеристики мембрани електрода,
що пропонується, та відомих (прототип 1 та 2)

Електроаналітичні характеристики	Мембрана складу, що пропонується	Мембрана складу за прототипом 1	Мембрана складу за прототипом 2
Інтервал лінійності електродної функції, моль/дм ³	$1,0 \cdot 10^{-4} - 1,0 \cdot 10^{-2}$	$3,0 \cdot 10^{-6} - 1,0 \cdot 10^{-1}$	$2,0 \cdot 10^{-4} - 5,0 \cdot 10^{-3}$
Крутизна електродної функції, мВ	58,1±0,2	59,1±1,0	58,7±0,5
Мінімум, що визначається, моль/дм ³	$3,2 \cdot 10^{-5}$	$1,3 \cdot 10^{-6}$	$6,2 \cdot 10^{-5}$
Інтервал рН працездатності електрода	4,0-9,0	2,9-8,0	3,9-4,4
Робочий ресурс, діб	450	180	80
Дрейф, мВ/тижд.	0,3-0,5	1,6-2,0	0,3-0,5
Тривалість кондиціонування, діб	5	7	3
Час відгуку при 10^{-3} моль/дм ³ , с	5	10	2

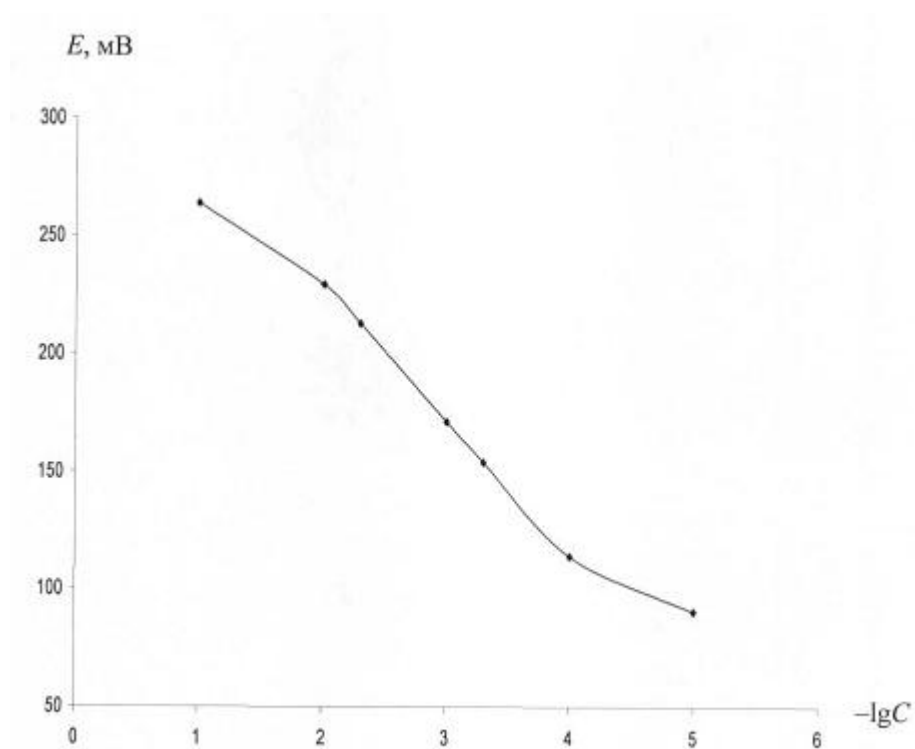
Дані, наведені в табл. 3, свідчать: мембрана електрода, що пропонується, у порівнянні з прототипом 1 має менший дрейф потенціалу, менший час відгуку при 10^{-3} моль/дм³, меншу тривалість кондиціонування та більший робочий ресурс, а у порівнянні з прототипом 2 - більший інтервал лінійності електродної функції та рН працездатності електрода, високу чутливість та більший робочий ресурс.

Таким чином, заявлено мембрану для визначення концентрації іонів кетотифену іонометричним методом, що має високі електроаналітичні характеристики і може бути одержана за доступною технологією у промислових умовах.

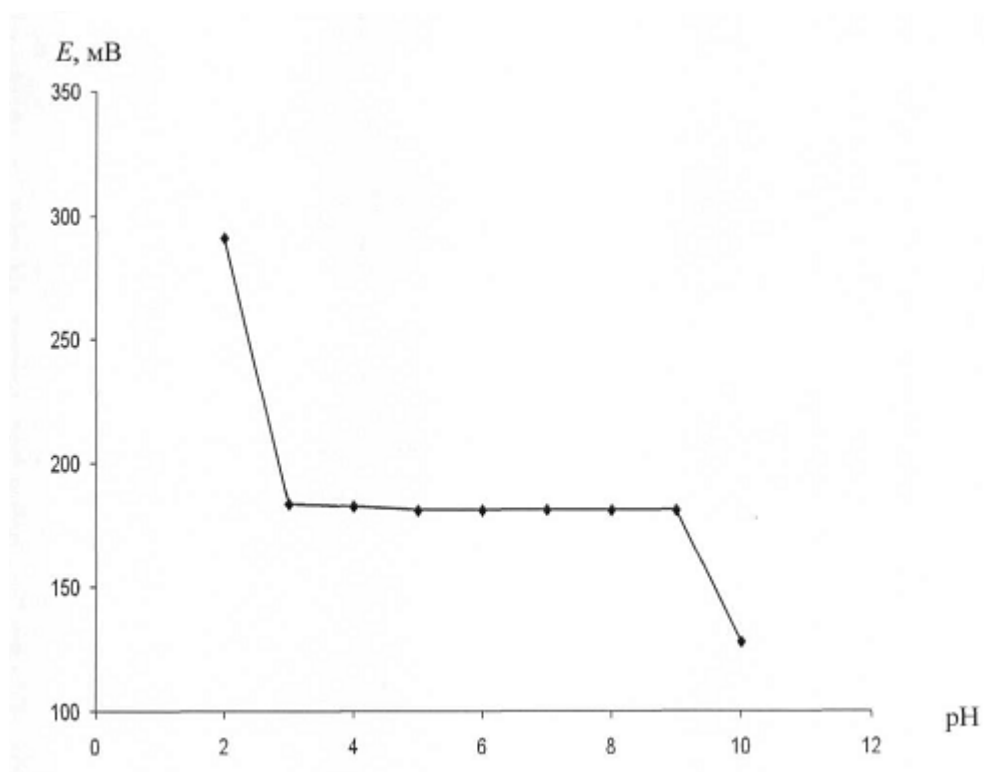
ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Мембрана твердоконтактного іонселективного електрода для визначення концентрації іонів кетотифену, що містить як структуруючий компонент полівінілхлорид, як пластифікатор-розчинник - дибутилфталат, як стабілізатор потенціалу електрода в зоні утворення твердого контакту - срібло колоїдне та електродоактивну речовину, яка **відрізняється** тим, що як електродоактивну речовину містить іонний асоціат катіону кетотифену з аніонами фосфорномолібденової кислоти при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

полівінілхлорид	30,0-36,0
дибутилфталат	55,0-63,0
іонний асоціат катіону кетотифену з аніонами фосфорномолібденової кислоти	1,0-2,0
срібло колоїдне	1,5-2,0.



Фиг. 1



Фиг. 2

Комп'ютерна верстка О. Рябо

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