



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: не действует (последнее изменение статуса: 02.07.2021)

Пошлина: Возможность восстановления: нет.

(21)(22) Заявка: [2010131815/28](#), 28.07.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.07.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 28.07.2010

(45) Опубликовано: [10.04.2012](#) Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Зиятдинова Г.К. и др. Вольтамперометрическое поведение соединений фенольного ряда, обладающих антиоксидантными свойствами. Ученые записки Казанского государственного университета, серия естест. науки. 2005, т.147, №1, с.141-149. Зиятдинова Г.К. и др. Электрохимическое определение производных дигидрокверпина и ионола. Ученые записки

Казанского государственного университета, серия естест. науки. 2006, т.148, №2, с.30-41. RU 2289127 C1, 10.12.2006. RU 2180747 C1, 20.03.2002. RU 2334510 C1, 27.09.2008.

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, Московский тракт, 2, ГОУ ВПО СибГМУ, отдел ИС и В, пат.пов. Н.Г. Зубаревой

(72) Автор(ы):

Краснов Ефим Авраамович (RU),
Назмутдинова Елена Евгеньевна (RU),
Корткова Елена Ивановна (RU),
Дорожка Елена Владимировна (RU),
Чукичева Ирина Юрьевна (RU),
Кучин Александр Васильевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" (ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава) (RU),
Краснов Ефим Авраамович (RU),
Назмутдинова Елена Евгеньевна (RU)

(54) СПОСОБ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДИБОРНОЛА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармацевтической химии и касается способов количественного определения биологически активных веществ, в частности диборнола - нового синтезированного вещества с выраженными нейропротекторными и антиоксидантными свойствами. Определение диборнола проводят следующим образом. Переводят пробу в раствор и проводят инверсионное вольтамперометрическое определение в ней диборнола с использованием платинового индикаторного электрода с электрохимическим накоплением при потенциале 1,2 В относительно насыщенного хлорид серебряного электрода в течение 120 с на фоне 0,1 моль/л натрия перхлората в диметилформамиде с последующей регистрацией анодных пиков при скорости развертки потенциала 0,04 В/с. Концентрацию диборнола определяют по высоте пика в диапазоне потенциалов от 1.3 до 1.6 В. Технический результат изобретения: создание чувствительного и экспрессного способа определения диборнола. Область определяемых содержаний диборнола: от $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л до $3,2 \cdot 10^{-3}$ моль/л. 1 ил.

Изобретение относится к области фармацевтической химии и касается способов количественного определения биологически активных веществ, в частности диборнола - нового синтезированного вещества с выраженными нейропротекторными и антиоксидантными свойствами [1].

Диборнол относится к группе пространственно-затрудненных фенолов и представляет собой 4-метил-2,6-диизоборнилфенол (Фиг.1 - структурная формула диборнола). Нейропротекторное действие диборнола обусловлено его способностью ингибировать процессы перекисного окисления липидов в тканях мозга, увеличивать мозговой кровоток и улучшать реологические свойства крови [2]. По результатам исследований диборнол относится к низкотоксичным соединениям [3]. Таким образом, диборнол - новое перспективное и низкотоксичное соединение, обладающее выраженным влиянием на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, и является основой для создания лекарственного средства.

В известных источниках информации отсутствуют сведения о способах количественного определения диборнола в субстанции и лекарственной форме.

Известны способы количественного определения органических лекарственных веществ, заключающиеся в применении хроматографии и спектрофотометрии. Эти методы имеют ряд недостатков: оборудование и растворители для высокоэффективной жидкостной хроматографии имеют высокую стоимость, а спектрофотометрия в некоторых случаях не обладает необходимой селективностью и чувствительностью.

Известен способ определения родственного пространственно-затрудненного 2,6-ди-трет-бутил-4-β,β-диацетилэтилфенола методом вольтамперометрии путем электрохимического окисления на стеклоуглеродном электроде на фоне 0,1 моль/л натрия ацетата при потенциале, равном 0,64 и 1,1 В [4]. Область применения известного способа ограничена ввиду его специфичности.

Наиболее близким к предлагаемому решению прототипом является способ определения 4-метил-2,6-ди-трет-бутилфенола методом вольтамперометрии. Сущность методики заключается в электроокислении 4-метил-2,6-ди-трет-бутилфенола на стеклоуглеродном электроде на фоне 0,1 моль/л уксусной кислоты в диметилформамиде при потенциале, равном 1,15 В, при скорости развертки потенциала 0,1 В/с [5]. Как вычисляют количество?

Область применения известного способа ограничена. Использование пересчитанных условий в способе-прототипе не обеспечивает чувствительности и экспрессности определения диборнола в субстанции и таблетированной лекарственной форме.

Новая техническая задача - создание чувствительного и экспрессного способа количественного определения диборнола в субстанции и лекарственной форме для обеспечения контроля качества лекарственного средства.

Поставленная задача достигается тем, что в способе количественного определения диборнола, включающем перевод пробы в раствор и электрохимическое концентрирование вещества на поверхности электрода с последующей регистрацией вольтамперных кривых, концентрирование проводят на платиновом электроде в течение 120 с при потенциале накопления электролиза 1,2 В на фоне 0,1 моль/л перхлората натрия в диметилформамиде относительно насыщенного хлоридсеребряного электрода с последующей регистрацией вольтамперных кривых при постоянно-токовой форме развертки потенциала со скоростью 0,04 В/с, а концентрацию диборнола определяют по высоте анодного пика в диапазоне потенциалов от 1,3-1,6 В относительно насыщенного хлоридсеребряного электрода и рассчитывают по следующей формуле:

$$S_x = \frac{I_x + I_{x+ст}}{I_{ст}} \cdot 100$$

где S_x - концентрация диборнола в ячейке, %;

Стандарт - концентрация стандартного образца диборнола в ячейке, %;

I_x - высота анодного пика аналита, мкА;

$I_x + \text{стандарт}$ - высота анодного пика стандартного образца диборнола, мкА.

В качестве оборудования для проведения анализа использовали вольтамперометрический анализатор «ТА-2» (производство «ООО Томьаналит» г.Томск).

Новым в способе является то, что проводят предварительное электрохимическое накопление при потенциале электролиза, равном 1,2 В, в течение 120 с. В качестве рабочего электрода используют платиновый электрод, который перед каждым анализом подвергается очистке путем кипячения в концентрированной азотной кислоте в течение 6 минут с последующим промыванием в воде очищенной.

Обоснование режима способа

Все условия определения диборнола подобраны экспериментально. В процессе поиска оптимальных условий инверсионного вольтамперометрического определения диборнола было изучено влияние ряда факторов (индикаторный электрод, фон, фоновый электролит, время и потенциал электролиза, границы и скорость развертки потенциала) на высоту аналитического сигнала.

В качестве фона были исследованы ацетонитрил, этанол 96%, диметилформамид, в качестве фоновых электролитов - натрия гидроксид, калия гидроксид, натрия перхлорат. Исходя из полученных результатов в качестве фонового электролита был выбран 0,1 М раствор натрия перхлората в диметилформамиде, так как на его фоне наблюдалась четкая волна окисления диборнола, кроме того, данный раствор обеспечивал хорошую электропроводность, широкую рабочую область и необходимую площадь для обработки сигнала, был прост в приготовлении.

В предлагаемом способе в качестве индикаторного электрода использовали платиновый. Преимуществом такого электрода является возможность получения более узких и высоких пиков, служащих аналитической характеристикой определяемого вещества. Диборнол легко адсорбируется на рабочей поверхности

платины, это позволяет концентрировать его на электроактивном электроде.

Оптимальное время накопления составило 120 с, при этом достигается максимальное значение величины тока растворения накопленных осадков с поверхности платинового электрода и хорошая воспроизводимость для количественного определения исследуемого вещества. При времени электролиза менее 120 с величина тока растворения не достигает максимального значения, что снижает точность и воспроизводимость определения вещества. Увеличение времени электролиза более 120 с не отражается на накоплении диборнола на электроде.

Другим отличительным признаком являются установленные условия электрохимического накопления. Оптимальный потенциал электролиза составил +1,2 В. При значениях потенциала электролиза менее +1,2 В величина регистрируемого анодного тока значительно уменьшается, что снижает чувствительность определения, а при значениях потенциала электролиза более +1,2 В происходит частичное накопление осадка.

Важным для определения диборнола инверсионным вольтамперометрическим методом является выбор скорости развертки потенциала. Оптимальной, экспериментально установленной скоростью является ее величина, равная 0,04 В/с. Изменение скорости развертки потенциала в сторону увеличения или уменьшения заметно понижало высоту аналитического сигнала, при этом уменьшалась и разрешающая способность метода.

Пример 1. Определение диборнола в субстанции методом инверсионной вольтамперометрии.

В кварцевый стаканчик вместимостью 20 мл вносят 10,0 мл раствора фонового электролита, 0,1 моль/л перхлората натрия в диметилформамиде и помещают в электролитическую ячейку вольтамперометрического анализатора. Опускают в раствор электроды: индикаторный - платиновый, вспомогательный и электрод сравнения - насыщенный хлоридсеребряный. Перемешивают 10 сек, успокаивают 20 сек, проводят процесс электронакопления при потенциале 1,2 В в течение 120 сек, затем фиксируют анодную вольтамперограмму в диапазоне потенциалов от 0 В до 2 В при скорости развертки напряжения 0,04 В/с. Отсутствие пиков свидетельствует о чистоте фона. Затем в стаканчик с фоновым раствором вносят аликвоту 1% раствора диборнола в диметилформамиде объемом 0,5 мл. Перемешивают раствор 10 с, успокаивают 20 с и проводят электрохимическое накопление при потенциале 1,2 В в течение 120 с и вновь снимают вольтамперограмму в тех же условиях. Анодный пик регистрируют в диапазоне потенциалов от 1,3 В до 1,6 В. Концентрацию диборнола определяют методом добавок стандартного образца диборнола, измеряя высоту анодных пиков, по следующей формуле:

$$S_x = \frac{I_x \cdot S_{\text{стандарт}}}{I_{\text{стандарт}} \cdot S_x} \cdot 100\%$$

где S_x - концентрация диборнола в ячейке, %;

Стандарт - концентрация стандартного образца диборнола в ячейке, %;

I_x - высота анодного пика аналита, мкА;

$I_{\text{стандарт}}$ - высота анодного пика стандартного образца диборнола, мкА.

Пример 2. Определение диборнола в таблетках «Диборнол 125 мг».

Одну таблетку диборнола растирают в ступке, количественно переносят в химический стакан, прибавляют 10 мл диметилформамида и перемешивают с помощью магнитной мешалки в течение 10 минут. Полученную суспензию центрифугируют при 2600 об/мин в течение 15 минут. Для анализа используют надосадочную жидкость. В кварцевый стаканчик вместимостью 20 мл вносят 10,0 мл раствора фонового электролита, 0,1 моль/л перхлората натрия в диметилформамиде и помещают в электролитическую ячейку вольтамперометрического анализатора. Опускают в раствор электроды: индикаторный - платиновый, вспомогательный и электрод сравнения - насыщенные хлоридсеребряные. Перемешивают 10 с, успокаивают 20 с, проводят процесс электронакопления при потенциале 1,2 В в течение 120 с, затем фиксируют анодную вольтамперограмму в диапазоне потенциалов от 0 В до 2 В при скорости развертки напряжения 0,04 В/с. Отсутствие пиков свидетельствует о чистоте фона. Затем в стаканчик с фоновым раствором вносят аликвоту надосадочной жидкости объемом 0,5 мл. Перемешивают раствор 10 с, успокаивают 20 с и проводят электрохимическое накопление при потенциале 1,2 В в течение 120 с и вновь снимают вольтамперограмму в тех же условиях. Анодный пик регистрируют в диапазоне потенциалов от 1,3 В до 1,6 В. Концентрацию диборнола определяют методом добавок стандартного образца диборнола, измеряя высоту анодных пиков. Расчет проводят по следующей формуле:

[Увеличенное изображение \(открывается в отдельном окне\)](#)

где S_x - концентрация диборнола в ячейке, %;

Стандарт - концентрация стандартного образца диборнола в ячейке, %;

I_x - высота анодного пика аналита, мкА;

I_x + стандарт - высота анодного пика стандартного образца диборнола, мкА;

\bar{m} - средняя масса таблетки, г;

m - масса таблетки, взятая для анализа.

Предложенный способ количественного определения диборнола отличается простотой, не требует больших трудозатрат, значительного количества реактивов и отличается высокой селективностью, экспрессностью и чувствительностью.

Установленные экспериментальные условия определения диборнола методом инверсионной вольтамперометрии позволяют определить указанное соединение в порошке, его лекарственных формах, что может быть использовано для контроля производства, сточных вод и воздушной зоны химико-фармацевтических предприятий.

Метрологические характеристики данного способа: предел обнаружения составляет $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Относительная ошибка определения: 8%, область определяемых содержаний диборнола: от $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л до $3,2 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

Источники информации, принятые во внимание при составлении описания

1. Плотников М.Б., Чернышева Г.А., Смольякова В.И. и др. Нейропротекторные эффекты и механизмы действия диборнола при ишемии головного мозга // Вестник Российской АМН. - 2009. - №11. - С.12-17.

2. Плотников М.Б., Смольякова В.И., Иванов И.С. и др. Антитромбогенная и антитромбоцитарная активность производного орто-изоборнилфенола // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2008. - Т.145, №3 - С.296-300.

3. Иванов, И.С. Связь структуры и токсичности в ряду производных изоборнилфенола // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии: Матер. конф. / Под ред. В.В.Жданова. - Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. - 106 с.

4. Зиятдинова Г.К., Гильметдинова Д.М., Офицеров Е.Н. Электрохимическое определение производных дигидрокверцетина и ионола // Ученые записки Казанского государственного университета, серия естеств. науки. - 2006. - Т.148, №2. - С.30-41.

5. Вольтамперометрическое поведение соединений фенольного ряда, обладающих антиоксидантными свойствами. / Г.К.Зиятдинова, Д.М.Гильметдинова, Г.К.Будников, Е.Н.Офицеров // Ученые записки Казанского государственного университета, серия естеств. науки. - 2005. - Т.147, №1. - С.141-149.

Формула изобретения

Способ количественного определения диборнола, включающий перевод пробы в раствор и электрохимическое концентрирование вещества на поверхности электрода с последующей регистрацией вольтамперных кривых, отличающийся тем, что концентрирование проводят на платиновом электроде в течение 120 с при потенциале электролиза 1,2 В на фоне 0,1 моль/л перхлората натрия в диметилформамиде с последующей регистрацией вольтамперных кривых при постоянно-токовой форме развертки потенциала со скоростью 0,04 В/с, а концентрацию диборнола определяют по высоте анодного пика в диапазоне потенциалов от 1,3-1,6 В относительно насыщенного хлоридсеребряного электрода и рассчитывают по следующей формуле:

$$C_x = \frac{I_x + \text{стандарт}}{I_x + \text{стандарт}} \cdot C_{\text{стандарт}}$$

где C_x - концентрация диборнола в ячейке, %;

Стандарт - концентрация стандартного образца диборнола в ячейке, %;

I_x - высота анодного пика аналита, мкА;

I_x + стандарт - высота анодного пика стандартного образца диборнола, мкА.



ИЗВЕЩЕНИЯ

Дата прекращения действия патента: **29.07.2012**

Дата публикации: [27.05.2013](#)