

УДК 615.212:577.352.523

Е. Ю. АХМЕДОВ, В. В. БОЛОТОВ, О. А. БРИЗИЦЬКИЙ, В. П. МОРОЗ,  
О. О. БІЛОПОЛЬСЬКА*Національний фармацевтичний університет***АНАЛІТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ  
ТРАМАЛСЕЛЕКТИВНИХ ЕЛЕКТРОДІВ**

*Розроблено склад мембрани трамалселективного електроду, який за своїми електроаналітичними характеристиками перевищує описані раніше. В якості електродоактивної речовини використано іонний асоціат трамалу з фосфор-вольфрамом, а пластифікатор — діоктилфталат. Запропоновані методи іонометричного визначення трамалу гідрохлориду у водних та ін'єкційних розчинах і капсулах за допомогою розробленого трамалселективного електроду. Розроблені іонометричні методи визначення трамалу придатні для фармацевтичного та хіміко-токсикологічного аналізу.*

*Ключові слова:* трамал; отруєння; іонселективний електрод; трамалселективний електрод

**ВСТУП**

Трамалу гідрохлорид (Tramadol, Tramal, Tradol, Tramagit, Mabron, Protadon, Sintradon, Tramadol-Shtada, Tramundin, Ultram, Zydol, Contramal, Limadol, Tradonal Retard) ( $\pm$ )-транс-2-[(диметиламінометил]-1-(3-метоксифеніл) циклогексан-1-олу гідрохлорид застосовується як анагетик центральної дії середньої сили (у кардіології, онкології, хірургії) [4].

У літературі описані випадки отруєнь трамалу гідрохлоридом [10]. Механізм анагетичної дії трамалу гідрохлориду відрізняється стереоселективністю: оптичні ізомери мають різний механізм дії (опіоїдний і неопіоїдний).

Зустрічаються твердження про немедичне застосування трамалу гідрохлориду особами з героїновою залежністю в дозах, які значно перевищують терапевтичні [1]. При цьому відмічаються різні побічні ефекти, зокрема розвиток залежності. Крім того, в цих випадках часто бувають гострі та смертельні отруєння, ризик яких значно зростає при одночасному прийомі деяких речовин [8].

У літературних джерелах [7] описана експериментальна токсикологія трамалу гідрохлориду у щурів, мишей, морських свинок, кролів та собак  $LD_{50}$  складає 280–850 мг/кг при підшкірному введенні і 45–68 мг/кг (при внутрішньовенному введенні).

Аналітичні методи виявлення трамалу гідрохлориду досить обмежені. Використовуються наступні методи для його виявлення:

УФ-, ІЧ- спектроскопія, ГХ, ГРХ, електрофорез на папері, ТШХ та іонометрія [1,5,6,9]. У літературі [6] описані трамадолселективні електроди (ТСЕ), в яких у якості електродоактивної речовини використані іонні асоціати трамалу гідрохлориду з тетра- (4-хлорфеніл) борат- і тетрафенілборатаніонами. Проте електроаналітичні характеристики наведених електродів свідчать про те, що дані іонні асоціати не є оптимальними електродоактивними речовинами.

Останнім часом для отримання електродоактивних речовин широко використовують гетерополіаніони (ГПА) структури Кеггіна з загальною формулою:  $XMe_{12}O_{40}^{n-}$ , де X — центральний атом (P, Si); Me — іон металу (Mo (VI), W (VI)) [3].

ГПА утворюють з органічними катіонами важкорозчинні у воді, але розчинні в органічних розчинниках сполуки. Це дозволяє використовувати їх в пластифікованих мембранах іонселективних електродів (ІСЕ). В якості пластифікаторів при отриманні мембран ми використовували дибутилфталат (ДБФ) або діоктилфталат (ДОФ). Ми виявили, що найкращі електроаналітичні властивості має ТСЕ, що містить у пластифікованій мембрані в якості електродоактивної речовини іонний асоціат трамалу гідрохлориду з фосфорвольфрамом ( $PW_{12}O_{3-40}^{3-}$ ), а в якості пластифікатора — ДОФ.

У подальшому ми вивчали електроаналітичні характеристики тільки останнього електроду. Синтез електродоактивних речовин ТСЕ, технологія приготування мембранної композиції та електроаналітичні характеристики наведені в літературі [3].

© Е. Ю. Ахмедов, В. В. Болотов, О. А. Бризицький,  
В. П. Мороз, О. О. Білопольська, 2011

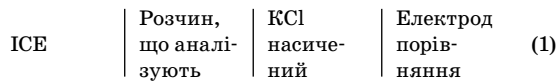
**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Ми поставили за мету розробити іонометричний метод визначення трамалу гідрохлориду в водних розчинах, а також у лікарських формах за допомогою запропонованого ІСЕ на препарат.

**Визначення концентрації іонів**

**трамалу гідрохлориду в водних розчинах**

Іонометричне визначення трамалу гідрохлориду в водних розчинах за величинами ЕРС ланцюга (1) проводилося методом двоточкового вузькоінтервального градувального графіка.



Метод заснований на використанні двох стандартних розчинів препарату, в інтервалі яких знаходиться концентрація розчину, який аналізують.

Спочатку вимірюють ЕРС першого стандартного розчину препарату  $E_1$ , при концентрації  $C_1$  меншій, ніж концентрація розчину, що аналізують, —  $C_A$ . Потім вимірюють ЕРС розчину, що аналізують,  $E_A$ . Нарешті вимірюють ЕРС у другому стандартному розчині з концентрацією  $C_2$ , яка більше, ніж  $C_A$  (вибирають  $C_1$  і  $C_2$  таким чином, щоб  $C_2/C_1=10$ ).

Обчислюють крутість електродної функції ІСЕ у прийнятому інтервалі концентрацій стандартних розчинів:  $S = E_2 - E_1$

Знаходять різницю ЕРС ( $\Delta E$ ) між ЕРС ( $E_A$ ) і ЕРС ( $E_2$ ):  $\Delta E = E_A - E_2$

Розраховують концентрацію іона, що визначали в розчині за формулою:

$$\lg C_A = \Delta E S + \lg C_2 \quad (1)$$

Електродна функція розробленого ІСЕ на трамалу гідрохлориді лінійна в інтервалі концентрацій препарату  $(8,9 \pm 0,5) \cdot 10^{-5}$  —  $(1,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-1}$  М. Тому для вимірювань ЕРС ми мали право вибрати вузький інтервал концентрацій розчинів трамалу гідрохлориду, який знаходиться в межах  $5,0 \cdot 10^{-4}$ – $5,0 \cdot 10^{-3}$  М (цей інтервал відповідає вмісту препарату в 1 мл розчину, що аналізували).

Вибір саме цього вузького інтервалу для вимірювань обумовлений тим, що препарат належить до групи сильнодіючих речовин (у лікарських формах застосовується у малих дозах).

Готували водні розчини трамалу гідрохлориду різної концентрації (від  $5,0 \cdot 10^{-4}$  до  $5,0 \cdot 10^{-3}$  М), а також два стандартних розчини трамалу гідрохлориду з концентраціями  $C_1 = 5,0 \cdot 10^{-4}$  М та  $C_2 = 5,0 \cdot 10^{-3}$  М.

Спочатку в електродну комірку ланцюга (1) вміщували перший стандартний розчин ( $C_1$ ) і піс-

ля встановлення стабільного потенціалу (2–3 хв) вимірювали  $E_1$ . Після цього комірку промивали разом з електродами водою дистильованою, осушували фільтрувальним папером, заповнювали її розчином, що аналізували, і вимірювали  $E_A$ . Потім повторювали попередню операцію і після заповнення комірки другим стандартним розчином ( $C_2$ ) вимірювали  $E_2$ .

Концентрацію розчинів, що аналізували, розраховували за вищенаведеною формулою (1).

Вміст трамалу гідрохлориду, X, у грамах в об'ємі мірної колби виконували за формулою:

$$X = MM \cdot VMK1000 \cdot \text{antilg} (E_A - E_2 E_1 - E_2 + \lg C_2) \quad (2),$$

де MM — молярна маса трамалу гідрохлориду.

Результати досліджень та їх метрологічні характеристики представлені в табл. 1 та 2.

Таблиця 1

**РЕЗУЛЬТАТИ ІОНОМЕТРИЧНОГО  
ВИЗНАЧЕННЯ ТРАМАЛУ ГІДРОХЛОРИДУ  
В ВОДНИХ РОЗЧИНАХ**

Взято трамалу гідрохлориду, мг	Знайде-но трамалу гідрохлориду, мг	Метрологічні характеристики (n = 5; p = 0,95)
52,5	1 51,7	X= 52,4 S = 0,58 S <sub>x</sub> = 0,26 ΔX̄ = 0,72 ε = 1,38%; X ± ΔX = 52,4 ± 0,72
	2 53,0	
	3 52,9	
	4 52,5	
	5 51,9	
37,5	1 37,8	X= 37,5 S = 0,26 S <sub>x</sub> = 0,12 ΔX̄ = 0,33 ε = 0,88%; X ± ΔX = 37,5 ± 0,33
	2 37,6	
	3 37,4	
	4 37,6	
	5 37,1	
22,5	1 22,5	X= 22,7 S = 0,13 S <sub>x</sub> = 0,06 ΔX̄ = 0,16 ε = 0,71%; X ± ΔX = 22,7 ± 0,16
	2 22,8	
	3 22,6	
	4 22,8	
	5 22,7	
15,0	1 14,9	X= 15,1 S = 0,22 S <sub>x</sub> = 0,10 ΔX̄ = 0,27 ε = 0,71%; X ± ΔX = 15,1 ± 0,27
	2 15,0	
	3 15,0	
	4 15,4	
	5 15,3	
14,2	1 14,2	X= 14,2 S = 0,15 S <sub>x</sub> = 0,07 ΔX̄ = 0,19 ε = 1,33%; X ± ΔX = 14,2 ± 0,19
	2 13,9	
	3 14,2	
	4 14,2	
	5 14,3	
11,2	1 11,6	X= 11,5 S = 0,11 S <sub>x</sub> = 0,05 ΔX̄ = 0,14 ε = 1,23%; X ± ΔX = 11,5 ± 0,14
	2 11,5	
	3 11,4	
	4 11,7	
	5 11,5	

Таблиця 2

**РЕЗУЛЬТАТИ ІОНОМЕТРИЧНОГО  
КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ТРАМАЛУ  
В ВОДНИХ РОЗЧИНАХ (n = 5; p = 0,95)**

Взято трамалу гідрохлориду, мг	Знайдено трамалу гідрохлориду		Метрологічні характеристики (n = 5; p = 0,95)
	мг	%	
11,2	11,5	102,7	X = 100,86
14,2	14,2	100,0	S = 1,12
15,0	15,1	100,7	S <sub>x</sub> = 0,50
22,5	22,7	100,9	ΔX = 1,39
			ε = 1,38%;
37,5	37,5	100	X ± ΔX = 100,86 ± 1,39
			S <sup>2</sup> = 1,25; t = 0,77

Дані, наведені в табл. 1 та 2, свідчать про те, що запропонований іонометричний метод, заснований на використанні розробленого ІСЕ, дозволяє визначити трамалу гідрохлорид у водних розчинах з невизначеністю, що не перевищує 1,38%.

**Іонометричне визначення трамалу  
гідрохлориду в модельних лікарських формах**

Іонометричне визначення трамалу гідрохлориду в модельних лікарських формах проводили з використанням електрохімічного ланцюга (1).

Вимір ЕРС ланцюга (1) проводили за допомогою цифрового іономіра І-130. Як електрод порівняння використовували насичений хлорсрібний електрод. Готували стандартні розчини трамалу гідрохлориду з концентрацією C<sub>1</sub> = 5,0·10<sup>-4</sup> М та C<sub>2</sub> = 5,0·10<sup>-3</sup> М.

**Іонометричне визначення трамалу  
гідрохлориду в ін'єкційних розчинах  
(5% розчин)**

Попередньо готували розчин, який аналізували. Для цього відбирали 1,00 мл вихідного ін'єкційного розчину трамалу гідрохлориду і вміщували його в мірну колбу на 50 см<sup>3</sup>, об'єм розчину доводили до мітки і перемішували (C<sub>A</sub> = 3,33·10<sup>3</sup>). Вимірювання проводили, як описано вище.

Розрахунок результатів іонометричного визначення трамалу гідрохлориду в ін'єкційних розчинах проводили за формулою (1).

У табл. 3 наведені результати визначення трамалу гідрохлориду в ін'єкційних розчинах іонометричним методом і їхні метрологічні характеристики.

Дані табл. 3 свідчать про те, що за допомогою запропонованого методу з використанням розробленого ІСЕ на трамалу гідрохлориді можна визначити препарат в ін'єкційних розчинах з невизначеністю 1,02%.

Таблиця 3

**РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ ТРАМАЛУ  
ГІДРОХЛОРИДУ В ІН'ЄКЦІЙНИХ  
РОЗЧИНАХ ІОНОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ**

Вміст трамалу гідрохлориду в розчині для ін'єкцій, мг/мл	Знайдено трамалу гідрохлориду		Метрологічні характе- ристики (n = 5; p = 0,95)
	мг	%	
50,0	48,5	97,0	X = 98,36
	49,1	98,2	S = 0,81
	49,1	98,2	S <sub>x</sub> = 0,36
	48,9	97,8	ΔX = 1,0
	49,5	99,0	ε = 1,02%;
			X ± ΔX = 98,36 ± 1,0
			S <sup>2</sup> = 0,66

**Іонометричне визначення трамалу  
гідрохлориду в капсулах (одна капсула  
містить 0,05 г трамалу гідрохлориду  
та допоміжні речовини)**

Попередньо визначали середню масу капсули трамалу гідрохлориду відповідно до ДФУ [2]. Потім готували розчин для аналізу. Для цього наважку масою біля 0,3 г (точна наважка) кількісно переносили в мірну колбу на 50 см<sup>3</sup>, розчиняли у воді дистильованій і доводили об'єм розчину до мітки. Після цього проводили вимірювання ЕРС, як описано вище.

Розрахунок результатів іонометричного визначення трамалу гідрохлориду в капсулах проводили за формулою (1).

У табл. 4 наведені результати визначення трамалу гідрохлориду в капсулах іонометричним методом і їхні метрологічні характеристики.

Таблиця 4

**РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ ТРАМАЛУ  
ГІДРОХЛОРИДУ В КАПСУЛАХ  
ІОНОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ**

Вміст трамалу гідрохлориду в капсулі, мг	Знайдено трамалу гідрохлориду, мг		Метрологічні характе- ристики (n = 5; p = 0,95)
	мг	%	
50,0	48,5	97,0	X = 98,12 S = 0,76 S <sub>x</sub> = 0,34 ΔX = 0,94 ε = 0,96% X ± ΔX = 98,12 ± 0,94 S <sup>2</sup> = 0,58
	49,4	98,8	
	49,1	98,2	
	48,9	97,8	
	49,4	98,8	

Дані табл. 4 свідчать про те, що за допомогою запропонованого методу з використанням розробленого ІСЕ на трамалу гідрохлорид і можна визначити препарат в капсулах з невизначеністю 0,96%.

#### ВИСНОВКИ

1. Вивчена можливість визначення трамалу за допомогою запропонованого ІСЕ в водних розчинах (невизначеність  $\pm 1,38\%$ ).
2. Запропоновані методи іонометричного визначення трамалу в модельних ін'єкційних розчинах (невизначеність  $\pm 1,02\%$ ) і капсулах (невизначеність  $\pm 0,96\%$ ) за допомогою розробленого ІСЕ на препарат.
3. Трамалселективний електрод та розроблені іонометричні методи визначення препарату придатні для фармацевтичного та хіміко-токсикологічного аналізу.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Болотов В. В., Ахмедов С. Ю. // Вісник фармації. — 2001. — № 1 (25). — С. 16–19.
2. Державна фармакопея України: — Науково-експертний фармакопейний центр / За ред. В. П. Георгієвського — Х.: РІРЕГ, 2001. — 532 с.
3. Зареченский М. А., Болотов В. В., Ахмедов Э. Ю. // ФАР. — 2001. — № 2 (32). — С. 41–43.
4. Репаш Ч. // Терапев. архив. — 1992. — Т. 64, № 10. — С. 91–94.
5. Flising B., Blaschke G. // J. Chromotogr. Biomed. Appl. — 1993. — № 612. — P. 123–223.
6. Hopkala H., Misztal G., Wieczorek A. // Die Pharmazie. — 1998. — № 53. — P. 869–871.
7. Lagler F., Helm F., Etzel V., Kiel H. // Arzneimittel Forsch. — 1978. — Bd. 28, №1a. — S. 164–172.
8. Matthesem T., Weohrramanh T., Cogan T. P., Uragg H. // Toxicol. Lett. — 1998. — Mar. — 16.95 (1). — P. 63–71.
9. Mistal G., Hopkala H., Przyborowski L. // Acta Poln. Pharma. — Drug Res. — 1996. — № 53. — P. 254.
10. Riedal F., Stokhausen H. // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1984. — Vol. 26, № 5. — P. 631–632.

**УДК 615.212:577.352.523****Э. Ю. Ахмедов, В. В. Болотов, А. А. Бризицкий, В. П. Мороз, О. А. Белопольская****АНАЛИТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТРАМАЛСЕЛЕКТИВНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ**

Разработан состав мембраны трамалселективного электрода, который по своим электроаналитическим характеристикам превышает описанные ранее. В качестве электроактивного вещества использовался ионный ассоциат трамала с фосфорвольфрамом, а пластификатор — диоктилфталат. Предложены методы ионометрического определения трамала гидрохлорида в водных и инъекционных растворах и капсулах при помощи разработанного трамалселективного электрода. Разработаны ионометрические методы определения трамала гидрохлорида пригодны для фармацевтического и химико-токсикологического анализа.

**Ключевые слова:** трамал; отравления; ионселективный электрод; трамалселективный электрод

**UDC 615.212:577.352.523****E. Yu. Akhmedov, V. V. Bolotov, O. A. Brizitsky, V. P. Moroz, O. O. Belopolska****ANALYTICAL APPLICATION OF TRAMALSELECTIVE ELECTRODES**

The structure of a membrane tramalselective electrode has been developed which on electrode analytical characteristics exceeds described earlier. As electrode active substance ionic associate of tramal with phosphorus wolframate was used and as plastifier — dioctylphthalate. The methods of ionometrical determination of tramal hydrochloride in water and injectional solutions and capsules with help of the developed tramalselective electrode have been proposed. Ionometrical methods of determination tramal hydrochloride, wich are suitable for pharmaceutical and chemical-toxicological analysis have been developed.

**Key words:** tramal; poisonings; ionselective electrode; tramalselective electrode

*Адреса для листування:*  
61169, м. Харків, вул. Блюхера, 4.  
Кафедра аналітичної хімії  
Тел. (0572) 67-91-93  
dan.96@mail.ru

Надійшла до редакції:  
04.11.2011 р.