



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **54870** (13) **U**
(51) МПК
G01N 21/78 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ НІМЕСУЛІДУ

1

(21) u201006587

(22) 31.05.2010

(24) 25.11.2010

(46) 25.11.2010, Бюл.№ 22, 2010 р.

(72) ЮРЧЕНКО ІВАН ОЛЕКСІЙОВИЧ, БЛАЖЕСЬКИЙ МИКОЛА ЄВСТАХІЙОВИЧ, БУРЯК ВАЛЕРІЙ ПРОКОПОВИЧ

(73) ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ЮРЧЕНКО ІВАН ОЛЕКСІЙОВИЧ, БУРЯК ВАЛЕРІЙ ПРОКОПОВИЧ

2

(57) Спосіб кількісного визначення німесулід у шляхом проведення оптичного аналізу розчиненої аналітичної проби, який **відрізняється** тим, що проводять хемілюмінесцентне дослідження за ефектом інгібування хемілюмінесцентної реакції каталітичного окиснення люмінолу гідрогену пероксидом в присутності геміну.

Корисна модель стосується галузі аналітичної хімії, а саме способів кількісного визначення діючих речовин в лікарських формах і може використовуватись в лабораторіях Державної інспекції по контролю якості ліків, а також ВТК хіміко-фармацевтичних заводів.

Розробка нових методик кількісного аналізу з більшою чутливістю та селективністю є актуальним в аналітичній хімії. Спектрофотометрія в УФ-ділянці за своїми показниками (лінійність, мінімум відкривання) значно поступається методу хемілюмінесценції.

Найбільш близьким способом до пропонованого є спосіб кількісного визначення німесулід, що аналізується, оснований на взаємодії даного препарату з гексадецилтриметиламмоній бромідом з подальшою екстракцією хлороформом та визначенням величини абсорбції. [Florea M. Spectrophotometric determination of nimesulide through ion-pair complex formation with hexadecyltrimethylammonium bromide /M. Florea, C. Monciu, A. Magda Laura //Farmacia, 2008. - Vol. LVI. - P. 639-643].

Спільними суттєвими ознаками прототипу та способу, що заявляється, є проведення оптичного аналізу розчиненої аналітичної проби.

Недоліком цього способу є невисока вибірковість, значно менший діапазон концентрацій, а також застосування токсичного розчинника - хлороформу.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу кількісного визначення німесулід шляхом використання методу хемілюмінесценції, що забезпечить спрощення методики та підвищення її чутливості та селективності.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає проведення оптичного аналізу розчиненої аналітичної проби, новим є те, що проводять хемілюмінесцентне дослідження за ефектом інгібування хемілюмінесцентної реакції каталітичного окиснення люмінолу гідроген пероксидом в присутності геміну.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та досягнутим технічним результатом полягає у наступному: пропонований спосіб кількісного визначення німесулід є більш точний та селективний, має ширший діапазон досліджуваних концентрацій, більш швидкий за часом проведення, а також не потребує використання токсичних розчинників.

Приклад. Кількісне визначення німесулід.

Виготовлення розчину натрій гідроксиду без карбонатів (за Гіллебрантом), 0,1720моль/л. До 50г натрій гідроксиду х.ч. додали 50г дистильованої води, ретельно перемішували та залишали на два тижні при 20°C. Відбирали за допомогою піпетки 10мл розчину та переносили у мірну колбу на 100мл. Об'єм розчину доводили до позначки щойно одержаною дистильованою водою, перемішували. Виготовлений розчин зберігали у щільно закоркованій поліетиленовій посудині. Точну концентрацію розчину встановлювали за бурштиною кислотою методом кислотно-основного титрування з фенолфталеїном.

Виготовлення розчину люмінолу, 10⁻³моль/л. Точну наважку 0,1736г люмінолу х.ч. (вміст основної речовини 98%) розчиняли у 100мл 0,01моль/л розчину натрій гідроксиду. Одержаний розчин розбавляли двічі дистильованою водою 1:100. Розчин зберігали у прохолодному темному місці.

(13) **U**
(11) **54870**
(19) **UA**

Гемін $C_{34}H_{32}ClFeN_4O_4$, M_r 651,96 (Fluka®). Виготовлення розчину геміну, 1,0мкг/мл. 10,0мг геміну розчиняли у 100мл дистильованої води з додаванням 0,5г $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$. Одержаний розчин розбавляли двічі дистильованою водою 1:100.

Виготовлення розчинів стандартного зразку німесуліді. Точну наважку стандартного зразка німесуліді ФС ЗДФУ (0,040г для спирту метилового) вмішували у мірну колбу місткістю 100мл, розчиняли при перемішуванні у 70мл використаного розчинника, доводили об'єм розчину спиртом метиловим до позначки і перемішували.

Прилади. Для вимірювання інтенсивності хемілюмінесценції (ХЛ) використовували установку, зібрану на фотоелектронному помножувачі ФЭУ-84А з високовольтним стабілізатором ВС-22 (800 V) та вимірювачем малих струмів (ИМТ-05). Кінетичні криві ХЛ реєстрували на самопишучому потенціометрі Line Recorder TZ4620 (Чехія), $U=1V$, 6см/мін; $k=2 \cdot 10^{-8}$ (ИМТ-05). Розчини змішували у кварцовій кюветі (робочий об'єм 10мл). Останній компонент додавали за допомогою піпеточного дозувача П1-0,5 (об'єм 0,50мл). Швидкість оцінювали за тангенсом кута нахилу лінійної ділянки кінетичної кривої.

Методика кількісного визначення німесуліді методом ХЛ.

У кварцову кювету послідовно вносять: 3,00мл 0,1720моль/л натрій гідроксиду, 1,00мл 10^{-3} моль/л розчину люмінолу (H_2L), двічі дистильовану воду

(10 - X, де X - сумарний об'єм усіх реактивів і проби, у мл), 0-1,00мл розчину 40мг/100мл німесуліді, ретельно перемішують струшуванням, ставлять кювету у світлонепроникну камеру фотометра, відкривають шторку, вмикають самопишучий потенціометр і вливають 0,50мл 1,0мкг/мл розчину геміну в затемнені умови камери. Реєструють кінетичну криву хемілюмінесценції. Знаходять час (Δt), за який інтенсивність хемілюмінесцентної реакції ($I_{ХЛ}$) зменшиться на 74% від її максимального значення (I_{\max}), тобто спостерігають згасання хемілюмінесценції.

Вміст німесуліді у г (C_X) розраховують за формулою:

$$C_X = \frac{C_{CT}}{\lg \Delta t_{CT}} \times \left(\lg \Delta t - \lg \Delta t_{CT} \right), \text{ де}$$

C_{CT} - маса наважки РСЗ німесуліді, г;

$\lg \Delta t_{CT}$ - час, за який $I_{ХЛ}$ зменшиться на 74% від I_{\max} (згасання хемілюмінесценції) у досліді з РСЗ німесуліді, од.;

$\lg \Delta t$ - час, за який $I_{ХЛ}$ зменшиться на 74% від I_{\max} (згасання хемілюмінесценції) у досліді з вимірюваним розчином німесуліді, од.

Лінійність побудованого градувального графіка спостерігалась у інтервалі концентрацій від 1 до 35мкг/мл (Фіг.1 – Градувальний графік для кількісного визначення німесуліді за допомогою хемілюмінесценції (метод змінного часу))

Таблиця 1

Результати кількісного визначення німесуліді у модельних розчинах методом ХЛ (метод змінного часу) ($P=0,95$; $n=7$)

Вміст німесуліді, мкг/мл	$\lg \Delta t$ ($\Delta I_{ХЛ}=74$)	Знайдено		Метрологічні характеристики
		мкг/мл	%	
4,0	0,0540	3,938	98,45	$\bar{X}=3,91(97,75 \%)$
	0,0508	4,038	100,95	$S=\pm 0,141$
	0,0475	4,139	103,48	$S^{\bar{x}}=\pm 0,053$
	0,0572	3,838	95,95	$\Delta \bar{X}=\pm 0,13$
	0,0588	3,788	94,70	$RSD=3,60 \%$
	0,0556	3,888	97,20	$\varepsilon=\pm 3,33 \%$
	0,0604	3,739	93,48	$\delta=-2,25 \%$

З даних, наведених у табл. 1 видно, що відносна невизначеність методу складає $\pm 3,33\%$. Оде-

ржані дані є достовірними, тому що знаходяться в межах довірчого інтервалу.

Порівняльні характеристики способу, що пропонується, з відомим наведені в табл. 2.

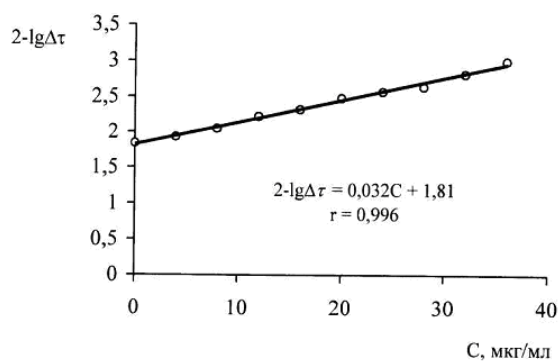
Таблиця 2

Порівняльні характеристики способу, що пропонується з відомим способом кількісного визначення німесуліді

Параметр, що порівнюється	Спосіб	
	відомий	пропонований
Використання розчинників	Хлороформ	Вода двічі дистильована
Застосовані операції	Додавання реагентів, екстракція хлороформом, вимірювання абсорбції	Додавання реагентів, вимірювання інтенсивності хемілюмінесценції

Як видно з табл. 2, спосіб, що пропонується, спрощує методику і може бути застосований в

практиці лабораторій по контролю якості ліків та ВТК хіміко-фармацевтичних заводів.



Фіг. 1