



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107186** (13) **U**

(51) МПК (2016.01)

**G01N 30/00**

**G01N 30/02** (2006.01)

**G01N 33/15** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2015 11546</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Дроздов Олексій Леонідович (UA),</b> <b>Жилюк Володимир Іванович (UA),</b> <b>Білоножко Максим Васильович (UA),</b> <b>Марзан Олександр Олександрович (UA),</b> <b>Краснов Олександр Олександрович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>23.11.2015</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.05.2016</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.05.2016, Бюл.№ 10</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Дроздов Олексій Леонідович,</b> вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, 49044, ДЗ ДМА МОЗУ (UA), <b>Жилюк Володимир Іванович,</b> вул. Докучаєва, 33, кв. 17, м. Дніпропетровськ, 49035 (UA), <b>Білоножко Максим Васильович,</b> вул. Ю. Савченка, 3, кв. 53, м. Дніпропетровськ, 49006 (UA), <b>Марзан Олександр Олександрович,</b> наб. Перемоги, 44-а, корп. 7, к. 712, м. Дніпропетровськ, 49094 (UA), <b>Краснов Олександр Олександрович,</b> наб. Перемоги, 44-а, корп. 7, к. 921, м. Дніпропетровськ, 49094 (UA)
	<b>(74)</b> Представник: <b>Білозуб Володимир Володимирович,</b> реєстр. №280

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ СПОСОБУ ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ТЕОФІЛІНУ ЯК СПОСОБУ ВИЗНАЧЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ НІМЕСУЛІДУ У ВОДНОМУ РОЗЧИНІ**

**(57) Реферат:**

Застосуванням способу визначення вмісту теофіліну як способу визначення концентрації німесулід у водному розчині.

UA 107186 U



Корисна модель належить до досліджень або аналізу матеріалів шляхом їх розділення на складові, переважно до рідинної колонкової хроматографії, досліджень медичних препаратів, і може бути використаною в сфері контролювання якості останніх.

Відомий спосіб визначення складу лікарської форми, що включає регенерацію інгредієнтів за допомогою фосфатного буфера, виготовленого на основі метанолу, градієнтне розділення та трикратне визначення їхніх концентрацій шляхом рідинної колонкової хроматографії [1]. Однак, використання аналога у сфері контролювання якості фармпрепаратів вельми обмежене, з причини недостатньої поляризації інгредієнтів фосфатним буфером, замалої чутливості детектора у відведеному хвильовому діапазоні, труднощів проведення хроматографічних лінійних вимірювань та уповільнення ідентифікації аналізату, через викривлення зображень на кількісно-якісних відбитках.

Способи визначення концентрації німесулід у (найзу, німесилу), як представника групи нестероїдних протизапальних препаратів і селективного конкурентного інгібітора циклооксигенази-2, з досліджуваного рівня техніки не встановлені [2].

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб визначення концентрації німесулід у водному розчині, застосування котрого сприяло б реалізації прийнятної чутливості, широкого діапазону лінійних хроматографічних вимірювань та прискорення ідентифікації аналізату за рахунок використання властивостей відомого способу за новим призначенням, пов'язаним з дослідженням іншої речовини, а саме теофіліну [3].

Поставлена задача вирішується застосуванням способу визначення вмісту теофіліну, вперше, як способу визначення концентрації німесулід у водному розчині.

Запропонований спосіб нижче ілюструється хроматограмою німесулід та таблицею технічних характеристик.

Характеристики спектра німесулід у водно-ацетонітрильному середовищі, ультрафіолетовому та видимому діапазонах (UV-VIZ спектр), дозволяє ідентифікувати та відрізнити його у широкому спектрі складних агентів. UV-VIZ спектр є кількісно-якісною характеристикою німесулід. Хроматографічний пік німесулід характеризується часом утримання, UV-VIZ спектром з двома максимумами, на довжинах 192 і 402 нм ультрафіолетового і видимого хвильового діапазонів, відповідно, мінімумом між ними на довжині 298 нм, і величиною середньостатистичного співвідношення 3,1 відгуків аналітичного сигналу. Незначні перегиби спектра з максимумами у точках 238 нм та 269 нм не є інформативними, але можуть додатково ідентифікувати німесулід у спірних питаннях. Площа хроматографічного піка на довжині 402 нм, що обмежена цим контуром, має значення показника концентрації німесулід у водному розчині.

Відомості, які підтверджують можливість відтворення запропонованого рішення задачі полягають в наступному.

Для визначення концентрації німесулід у водному розчині залучають рідинну хроматографічну систему "Shimadzu LC-20AD", складену з дегазатора "Shimadzu DGU-20A<sub>3</sub>", двох плунжерних насосів "Shimadzu LC-20AD", що підтримують швидкість потоку елюенту в межах 0,1-1,0 мл/хв. системи градієнта високого тиску, хроматографічних колонок 100 мм довжини, з внутрішнім Ø2 мм, силікагелем, як обернено-фазовим сорбентом, привитим хімічно гранульованим октадецилсиланом "Kromasil C18", з термостата "Shimadzu CTO-20A", спектрометричного діодно-матричного детектора "Shimadzu SPD-M20A", для 180-800 нм хвильового діапазону, автоматичного інжектора "Shimadzu SPD-M20A Auto Sampler" та елюента, що являє собою суміш ацетонітрилу з водою, при заданому співвідношенні мас. частин.

Для визначення концентрації німесулід за умов способу визначення вмісту теофіліну [3], пробу його водною розчину піддають центрифугуванню у мікрокон-тейнерах "Епендорф" (для видалення розчинених газоподібних речовин та осадження важких мінеральних компонентів суміші), а супернатант виділяють піпетковим дозатором, щоб не скаламутити осад. Для хроматографування пробу водного розчину німесулід вводять у віалу автоматичного інжектора хроматографа. Прагнучи до спорідненості з ним німесулід, та утворення між періодами утримання фракцій чітких інтервалів залучають елюент, при заданому співвідношенні мас. частин ацетонітрилу і води. Прискорюють ідентифікацію німесулід завдяки визначенню часу утримування хроматографічного піку, а концентрацію препарату у водному розчині знаходять за площею хроматографічного піка на довжині хвилі 402 нм, де хроматографічний контур характеризується двома максимумами на довжинах 192 і 402 нм, мінімумом між ними, на довжині хвилі 298 нм і величиною середньостатистичного співвідношення відгуків аналітичного сигналу 3,1 на довжинах 192 і 402 нм. Варіювання співвідношенням компонентів елюенту допускає посилення як селективності, так і чутливості до німесулід у водному розчині.

Тож, визначення концентрації німесулід у водному розчині за умов способу визначення вмісту теофіліну [3] допускає реалізацію прийнятної чутливості, широкого діапазону лінійних хроматографічних вимірювань, ідентифікацію, з можливістю виключення викривлень на кількісно-якісних відбитках.

5 Властивості способу визначення вмісту теофіліну раніш використалися для способів визначення концентрацій сіднокарбу, доксофіліну у водних розчинах також [4, 5], що інформує про широкі межі його переважного використання.

У порівнянні з аналогом [1] чутливість методу збільшується у 1,5-2,0 рази та розширюється діапазон лінійних вимірів для німесулід, як представника групи не-стероїдних протизапальних препаратів і селективного конкурентного інгібітора цок-лооксигенази-2.

Приклад

15 Водний розчин німесулід невідомої концентрації центрифугували у мікроконтейнерах "Епендорф" з кутовою швидкістю - 6000 об/хв впродовж 5 хв. Надалі 10 мкл супернатанту вводили у віалу хроматографа та хроматографу вал и його зі швидкістю потоку 0,2 мл/хв, з урахуванням тиску на вході колонки. Хроматографування проводили в ізократичному режимі, з використанням елюенту при співвідношенні мас. частин суміші ацетонітрилу і води 40:60. Після повної екстракції складної лікарської форми німесулід хроматографічний спектр отримували в діапазоні 190-450 нм, де на довжині хвилі 402 нм визначали концентрацію німесулід за площею піка (див. хроматограму).

20 Наданий приклад підтверджує можливість визначення концентрації німесулід у водному розчині на основі використання властивостей способу визначення вмісту теофіліну [3] за новим призначенням, з можливістю перевершення вищенаведеного технічного результату та розширення меж його переважного застосування. Доведена реалізація прийнятної чутливості, ступеня його екстракції у водному розчині за рахунок посилення екстракції інгредієнтів і виявлення фракцій. Використання способу в фармацевтичних лабораторіях підвищуватиме якість, фармакологічну цінність виробленого німесулід, ефективність надання медичної допомоги. Його використання у сфері контролювання якості набуває значущість в напрямі подальшого опрацювання і удосконалення фармпрепаратів.

30 Характеристика застосування, що зазначена у формулі, визначає межі його правового статусу, що з урахуванням вищенаданих тверджень допускає можливість його кваліфікації як корисної моделі процесу.

Технічна характеристика способу визначення концентрації німесулід у водному розчині

Показники	На довжині хвилі 192 нм	На довжині хвилі 402 нм
Чутливість визначення німесулід у пробі, нг/мл	2	8
Лінійність діапазону вимірюваних концентрацій німесулід	від 2 нг/мл до 1 мг/мл	від 8 нг/мл до 1 мг/мл

35 Аналоги:

1. Способ определения состава лекарственной формы: Заявка 97106926 России, МПК G01N33/52 /Т.С. Малолетка (Россия). - № 97106926/14; заявл. 25.04.97; опубл. 20.04.99.

2. Німесулід® /Діюча речовина //http://www.rlsnet.ru/tn\_index\_id\_40084.htm

3. Теофілін /http://ilch.vsmu.edu.ua /hplc/drug/l-0002.htm

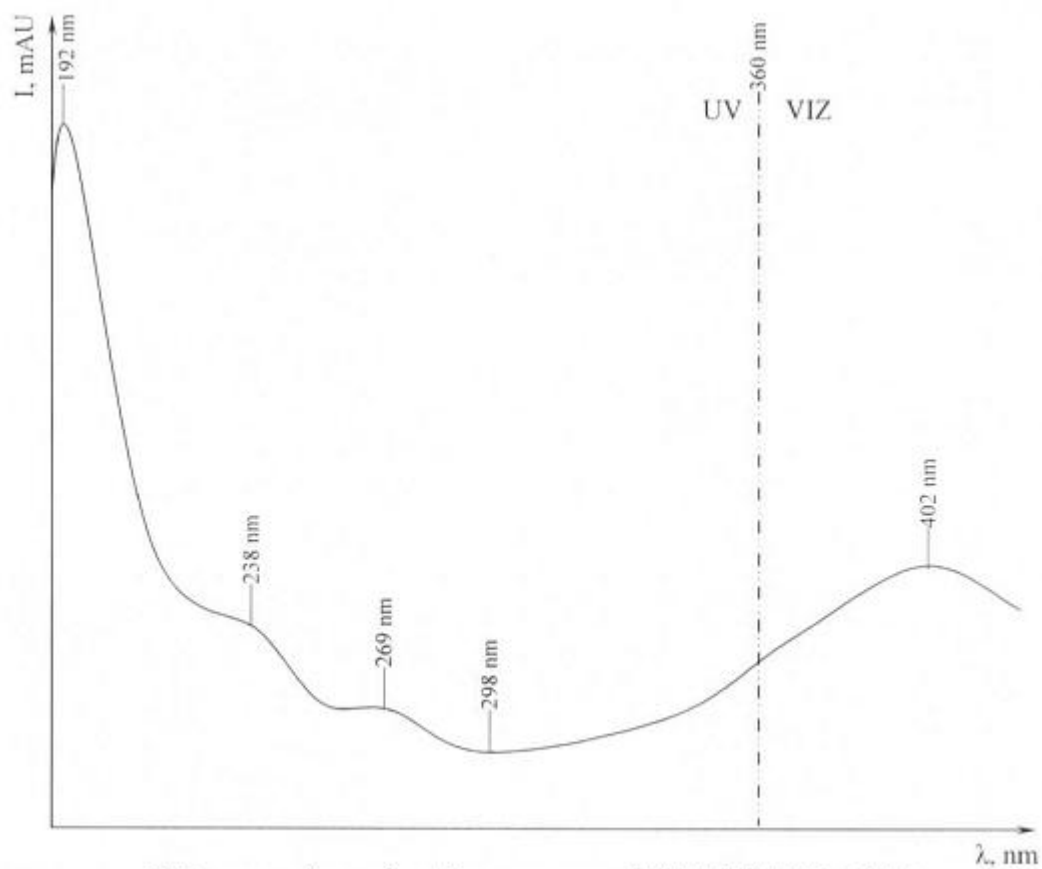
40 4. Застосовування способу визначення вмісту теофіліну як способу вимірювання концентрації сіднокарбу у водному розчині: Пат. 54648 України, МПК G01N30/00, G01N 30/02, G01N 33/15 / Білоножко М.В., Вяткін О.К., Дзяк Г.В., Дроздов О.Л., Качанов С.О., Аль Насир Ейяд, Кошелев О.С. (Україна). - № u201002472; заявл. 05.03.10; опубл. 25.11.10.

45 5. Застосовування способу визначення вмісту теофіліну як способу вимірювання концентрації доксофіліну у водному розчині: Пат. 44980 України, МПК G01N 30/00. G01N 30/02, G01N 33/15 /Дзяк Г.В., Перцева Т.О., Вяткін О.К., Дроздов О.Л., Качанов С.В., Білоножко М.В. (Україна). - № u200903896; заявл. 21.04.09; опубл. 26.10.09.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

50

Застосовуванням способу визначення вмісту теофіліну як способу визначення концентрації німесулід у водному розчині.



УФ-спектр німесуліду (діодна матриця SHIMADZU SPD-M20A)

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

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