



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **44980** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
**G01N 30/00**  
**G01N 30/02** (2009.01)  
**G01N 33/15**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

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

1

(21) u200903895

(22) 21.04.2009

(24) 26.10.2009

(46) 26.10.2009, Бюл.№ 20, 2009 р.

(72) ДЗЯК ГЕОРГІЙ ВІКТОРОВИЧ, ПЕРЦЕВА ТЕ-  
ТЯНА ОЛЕКСІЇВНА, ВЯТКІН ОЛЕКСАНДР КОС-  
ТЯНТИНОВИЧ, ДРОЗДОВ ОЛЕКСІЙ ЛЕОНІДО-  
ВИЧ, КАЧАНОВ СЕРГІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ,  
ГАШЕНОВА КАТЕРИНА ЮРІЇВНА, БІЛОНОЖКО  
МАКСИМ ВАСИЛЬОВИЧ

2

(73) ДЗЯК ГЕОРГІЙ ВІКТОРОВИЧ, ПЕРЦЕВА ТЕ-  
ТЯНА ОЛЕКСІЇВНА, ВЯТКІН ОЛЕКСАНДР КОС-  
ТЯНТИНОВИЧ, ДРОЗДОВ ОЛЕКСІЙ ЛЕОНІДО-  
ВИЧ, КАЧАНОВ СЕРГІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ,  
ГАШЕНОВА КАТЕРИНА ЮРІЇВНА, БІЛОНОЖКО  
МАКСИМ ВАСИЛЬОВИЧ

(57) Застосування способу визначення вмісту те-  
офіліну у водному розчині як способу вимірювання  
концентрації доксофіліну у водному розчині.

Корисна модель відноситься до досліджень, аналізу матеріалів шляхом розділення їх на складові частини, зокрема, до рідинної колоночної хроматографії, досліджень медичних препаратів і може використатися у сфері контролювання їхньої якості.

З досліджуваного рівня техніки відомий спосіб визначення складу лікарської форми, що включає регенерацію, розділення інгредієнтів проби за допомогою фосфатного буфера, виготовленого на основі метанолу, й трикратне визначення концентрації вітамінних груп шляхом хроматографії [1]. Недоліками аналогу є низька чутливість і вузький діапазон лінійних хроматографічних вимірювань, що робить його інтеркурентним у сфері кількісно-якісних досліджень складних лікарських форм. насамперед доксофіліну (ансімару). На погляд заявника це зумовлене слабкою активністю елюенту, надмірною тривалістю інтервалів між періодами утримання контрольованих субстанцій та електролітичною невідповідністю фосфатного буфера.

Інші об'єкти, щодо вимірювання або визначення концентрації доксофіліну, з досліджуваного рівня техніки не виявлені.

До основи дійсної корисної моделі поставлена задача винайти на основі селекції засобів дослідження складних лікарських форм спосіб вимірювання концентрації доксофіліну у водному розчині, застосування котрого сприяло б збільшенню

чутливості та розширенню діапазону лінійних хроматографічних вимірювань.

Поставлена задача вирішується застосуванням способу визначення вмісту теофіліну у водному розчині [2], вперше, як способу вимірювання концентрації доксофіліну у водному розчині, що відповідає критерію «новизна».

Спосіб ілюструється хроматограмою піку доксофіліну (ансімару) й технічною характеристикою (табл. 1).

Форма ультрафіолетового спектру доксофіліну дозволяє відрізнити його від решти складних лікарських форм. Ідентифікацію хроматографічного піку доксофіліну здійснюють за часом його утримання та ультрафіолетовим спектром, який характеризується двома максимумами на довжинах хвилі 206 і 273 нм, мінімумом між ними на довжині хвилі 245 нм і середньостатистичним співвідношення відгуків аналітичного сигналу на довжинах хвилі 206 і 273 нм, яке дорівнює 2,90. Поряд із цим, площа хроматографічного піка на довжині хвилі 273 нм, що вимірюється шляхом інтегрування хроматографічної кривої, є показником концентрації доксофіліну у водному розчині.

Сутність способу визначення вмісту теофіліну при його використанні як способу вимірювання концентрації доксофіліну у водному розчині полягає в наступному.

Для визначення концентрації доксофіліну у водному розчині залучають хроматографічну систему «Shimadzu LC-20AD», що складається з дега-

(13) **U**  
(11) **44980**  
(19) **UA**

затора «Shimadzu DGU-20A3», двох плунжерних насосів «Shimadzu LC-20AD», які забезпечують швидкість потоку елюенту 0,1-1,0 мл/хвил, системи градієнту високого тиску і колонок «Mag-cherey-Nagel» Ø 2 мм і довжиною 125 мм. Для їх роботи застосовують обернено-фазовий сорбент «Nucleosil 100-5 C 18 HD», у вигляді гранул Ø 5 мкм, передколонки 10мм довжини й термостат «Shimadzu CTO-20A». Для забезпечення детекції використовують спектрометричний діодно-матричний детектор «Shimadzu SPD-M20A», що працює в діапазоні довжин хвиль 190-800 нм й елюент, приготований у вигляді суміші ацето-нітрилу з водою при технологічно прийнятливому співвідношенні їхніх масових частин.

Для визначення концентрації проби доксофіліну її піддають центрифугуванню у пластикових мікроконтейнерах «Епендорф». Надалі, не скаламучуючи осад, виділяють супернатант за допомогою піпеткового дозатора. Підготовлений таким чином водний розчин доксофіліну вводять у хроматографічну систему та здійснюють хроматографування, з використанням як елюенту технологічно прийнятливої водної суміші ацетонітрилу. Ідентифікацію хроматографічного піку доксофіліну здійснюють за часом його утримання та ультрафіолетовим спектром, який має два максимуми на довжинах хвиль 206 і 273 нм, мінімум між ними на довжині хвилі 245 нм (див мал.) і характеризується середньостатистичним співвідношенням відгуків аналітичного сигналу (2,90) на довжинах хвиль 206 і 273 нм.

Перспектива застосування зв'язується з регуляцією терапевтичних навантажень на людину.

Центрифугування водного розчину в пластикових мікро-контейнерах типу «Епендорф» забезпечує видалення розчинених газоподібних речовин, осадження важких мінеральних компонентів та виділення супернатанту.

Суміш ацетонітрилу з водою забезпечує спорідненість визначаємої субстанції та водного розчину з елюентом, утворює між періодами утримання виділених фракцій інтервали, достатні для вимірювання концентрацій доксофіліну у пробі з реалізацією оптимальної чутливості та лінійності в широкому спектральному діапазоні, що вигідно відрізняє запропоноване застосування від наведеного аналога [1].

Зміна співвідношення компонентів елюенту в межах допуску допускає вплив на селективність, що сприяє збільшенню порогу чутливості і розширення діапазону лінійних хроматографічних вимірювань концентрації доксофіліну (Табл. 1).

Приклад. Водний розчин доксофіліну невідомої концентрації центрифугували у пластикових

мікроконтейнерах «Епендорф» з кутовою швидкістю біля 6000 об/хвил протягом 5 хвил. Супернатант за допомогою мікродозатора переносили в інший мікроконтейнер «Епендорф», не скаламучуючи осад. Потім 10 мкл супернатанту вводили у хроматографічну систему «Shimadzu LC-20AD» і, під тиском потоку розчинників на вході у хроматографічну колонку до 10 Мпа, здійснювали хроматографування, в ізократичному режимі, при співвідношенні води й ацетонітрилу 92:8 з об'ємною швидкістю 0,2 мл/хвил. В діапазоні хвиль 190 - 360 нм фіксували спектр доксофіліну. За хроматографією піку доксофіліну на довжині хвилі 273 нм вимірювали достовірну концентрацію останнього у пробі.

Наданий приклад використання відомого способу за новим призначенням доводить можливість повної екстракції складної лікарської форми доксофіліну у водному розчині шляхом колоночної хроматографії за рахунок збільшення чутливості та розширення діапазону лінійних вимірювань. Його застосування у сфері контролювання якості медпрепаратів набуває значущості з-поміж високої достовірності ідентифікації та вимірювань концентрації як параметра фармакологічної якості, що відповідає умові «промислова придатність».

Характеристика застосування, яка зазначена у формулі, визначає межі його правового статусу та забезпечує відрізнєння від об'єктів аналогічного призначення, а з урахуванням наведених тверджень, допускає можливість його кваліфікації як корисної моделі.

Таблиця 1

Технічна характеристика способу вимірювання концентрації доксофіліну у водному розчині

Показники вимірювання концентрації доксофіліну	На довжинах хвиль, нм	
	206	273
Чутливість, нг/мл	50	150
Лінійність діапазону, нг/мл-мг/мл	50-6,0	150-15,0

Джерела інформації:

1. Способ определения состава лекарственной формы: Заяв. 97106926 России, МПК G01N 33/52 / Т.С.Малолеткина (Россия). - №97106926/14; заявл. 25.04.97; опубл. 20.04.99.

2. Теофілін / <http://ilch.vsmu.edu.ua/hplc/drug/l-0002.htm> (Сайт спільної медико-біологічної лабораторії Вінницького державного університету ім.М.І.Пирогова та Інституту поверхні НАН України); 10.09.2001.

