



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **67203** (13) **U**
(51) МПК
G01N 21/78 (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ БІСОПРОЛОЛУ ФУМАРАТУ В ТАБЛЕТКАХ**

1

2

(21) u201108150

(22) 29.06.2011

(24) 10.02.2012

(46) 10.02.2012, Бюл. № 3, 2012 р.

(72) ТАРХАНОВА ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА, ША-
РА ЄЛИЗАВЕТА ОЛЕКСАНДРІВНА, ВАСЮК СВІТ-
ЛАНА ОЛЕКСАНДРІВНА(73) ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ, ТАРХАНОВА ОЛЬГА ОЛЕКСАНД-
РІВНА, ШАРА ЄЛИЗАВЕТА ОЛЕКСАНДРІВНА,
ВАСЮК СВІТЛАНА ОЛЕКСАНДРІВНА

(57) Спосіб кількісного визначення бісопрололу фумарату в таблетках, який полягає у розчиненні проби, фільтруванні отриманого розчину, додаванні реагенту, витримуванні реакційної суміші та вимірюванні абсорбції у видимій області спектра, який **відрізняється** тим, що розчиняють пробу в ацетоні, застосовують реагент - розчин діазолу червоного ЖЖ в ацетоні, витримують реакційну суміш протягом 10 хв та вимірюють абсорбцію у видимій області спектра при довжині хвилі 381 нм.

Корисна модель стосується галузі аналітичної хімії, а саме способу кількісного визначення бісопрололу фумарату в таблетках, і може бути використана в лабораторіях Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів, а також ВТК хіміко-фармацевтичних підприємств.

Існуючі методики кількісного визначення бісопрололу фумарату в лікарських формах здебільшого мають невисоку чутливість та недостатню селективність. Підвищення чутливості та селективності методик кількісного визначення є актуальним в сучасному фармацевтичному аналізі і може бути реалізоване шляхом використання спектрофотометрії у видимій області спектра із залученням нових кольорореагентів.

Найбільш близьким за технічною суттю і результатами, що досягаються, є спосіб, який полягає у розчиненні точної наважки лікарської форми бісопрололу фумарату в ацетонітрилі, перемішуванні, фільтруванні отриманого розчину, додаванні реагенту 2,3-дихлоро-5,6-диціано-1,4-бензохінону, витримуванні реакційної суміші протягом 20 хв та вимірюванні абсорбції в видимій області спектра при 470 нм. [Spectrophotometric determination of β -adrenergic blocking agents in pharmaceutical formulations / Hesham Salem // J. Pharm. Biomed. Anal.-2002. - Vol. 29, № 3. - P. 527-538].

Спільними суттєвими ознаками прототипу та корисної моделі, що заявляється, є розчинення проби, фільтрування отриманого розчину, дода-

вання реагенту, витримування реакційної суміші та вимірювання абсорбції.

Недоліком прототипу є тривалість аналізу, невисока чутливість та селективність.

В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалення способу кількісного визначення бісопрололу фумарату в таблетках шляхом застосування діазолу червоного ЖЖ (п-нітродіазобензолу борфториду) як кольорореагенту, що підвищить чутливість, селективність методики та скоротить час аналізу.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає розчинення проби, фільтрування отриманого розчину, додавання реагенту, витримування реакційної суміші та вимірювання абсорбції в видимій області спектра, новим є те, що розчиняють пробу в ацетоні, застосовують реагент - розчин діазолу червоного ЖЖ в ацетоні, витримують реакційну суміш протягом 10 хв та вимірюють абсорбцію у видимій області спектра при довжині хвилі 381 нм.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та досягнутим технічним результатом полягає у наступному. Застосування діазолу червоного ЖЖ як реагенту для спектрофотометричного визначення бісопрололу фумарату дозволяє підвищити чутливість аналізу в 2 рази. Утворення забарвленого продукту реакції бісопрололу фумарату із діазолом червоним ЖЖ відбувається протягом 10 хв, тоді як час перебігу реакції бісопрололу фумарату з 2,3-дихлоро-5,6-диціано-1,4-бензохіноном складає 20 хв, отже використан-

(13) **U**
(11) **67203**
(19) **UA**

ня діазолу червоного ЖЖ в 2 рази скорочує процедуру визначення у порівнянні з описаним способом. Запропонований спосіб має більшу селективність у порівнянні з відомим, оскільки дозволяє визначати бісопрололу фумарат як у монопрепаратах, так і в препаратах комплексного складу.

Спосіб здійснюють таким чином: точну наважку таблеткової маси розчиняють у ацетоні протягом 15 хв, доводять ацетоном до позначки і фільтрують, аліквотну частину цього розчину обробляють діазолом червоним ЖЖ в середовищі ацетону, витримують 10 хв та вимірюють абсорбцію забарвленого розчину у видимій області спектра при довжині хвилі 381 нм.

Приклад 1. Кількісне визначення бісопрололу фумарату у монопрепаратах "Бісопролол Ратіофарм" таблетки 5 мг (Меркле ГмбХ, Німеччина), "Бісопролол-Лугал" таблетки 10 мг (БАТ "Луганський хімзавод", Україна).

Точну наважку таблеткової маси (0,0675-0,1002 г - для "Бісопролол Ратіофарм", 0,0698-0,1097 г - для "Бісопролол-Лугал") вміщують у мірну колбу на 25,0 мл, доводять ацетоном до позначки, перемішують протягом 10 хв та фільтрують. Одержаний розчин (2,00 мл) переносять в мірну колбу ємністю 10,00 мл, додають 3,00 мл 0,05 % розчину діазолу червоного ЖЖ в ацетоні та доводять водою дистильованою до позначки, перемішують. Паралельно проводять дослід з 1,00 мл 0,036 % розчину порівняння бісопрололу фумарату. Абсорбцію досліджуваного розчину та розчину порівняння вимірюють на фоні компенсаційного розчину, що не містить досліджуваної речовини, при довжині хвилі 381 нм.

Розрахунок кількісного вмісту бісопрололу фумарату в таблетці проводять за формулою:

$$C = \frac{A \cdot C_0 \cdot 250}{A_0 \cdot p \cdot 2,00 \cdot l \cdot 100} \cdot P_{\text{ср}}, \quad (1)$$

де А - абсорбція розчину, що підлягає аналізу;

A₀ - абсорбція стандартного розчину;

C₀ - концентрація стандартного розчину (0,0036 г/100 мл);

p - наважка, г;

250 - коефіцієнт, що враховує розведення;

l - товщина шару, см;

P_{ср} - середня маса однієї таблетки.

Результати кількісного визначення бісопрололу фумарату в монопрепаратах наведено у таблицях 1, 2.

Таблиця 1

Результати кількісного визначення бісопрололу фумарату в препараті "Бісопролол Ратіофарм" таблетки 5 мг (Меркле ГмбХ, Німеччина)

Наважка, г	Знайдено	Метрологічні характеристики
0,06753	0,00504	$\bar{x} = 0,00501$
0,07415	0,00502	$S^2 = 3,59 \cdot 10^{-9}$
0,08094	0,00508	$S = 5,99 \cdot 10^{-5}$
0,08574	0,00495	$S\bar{x} = 2,44 \cdot 10^{-5}$
0,09536	0,00492	$\Delta\bar{x} = 6,28 \cdot 10^{-5}$
0,01002	0,00503	$\bar{\varepsilon} = 0,487$

Таблиця 2

Результати кількісного визначення бісопрололу фумарату в препараті "Бісопролол-Лугал" таблетки 10 мг (БАТ "Луганський хімзавод", Україна)

Наважка, г	Знайдено	Метрологічні характеристики
0,07031	0,0107	$\bar{x} = 0,0103$
0,07107	0,0106	$S^2 = 8,91 \cdot 10^{-8}$
0,07826	0,0103	$S = 0,000298$
0,08662	0,0101	$S\bar{x} = 0,000122$
0,09368	0,00996	$\Delta\bar{x} = 0,000313$
0,1093	0,0101	$\bar{\varepsilon} = 3,04$

Приклад 2. Кількісне визначення бісопрололу фумарату в комплексному препараті "Бісопролол Комп Сандоз" таблетки бісопрололу 10 мг, гідрохлортіазиду 25 мг (Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина).

Точну наважку таблеткової маси (0,0807-0,1267 г) вміщують у мірну колбу на 25,0 мл, доводять ацетоном до позначки, перемішують, 10 хв нагрівають на водяному обігрівачеві при температурі 60 °С, охолоджують та фільтрують. Одержаний розчин (2,00 мл) переносять в мірну колбу ємністю 10,00 мл, додають 3,00 мл 0,05 % розчину діазолу червоного ЖЖ в ацетоні та доводять водою дистильованою до позначки, перемішують. Паралельно проводять дослід з 1,00 мл 0,036 % розчину порівняння бісопрололу фумарату. Абсорбцію досліджуваного розчину та розчину порівняння вимірюють на фоні компенсаційного розчину, що не містить досліджуваної речовини, при довжині хвилі 381 нм.

Розрахунок кількісного вмісту бісопрололу фумарату в таблетці проводять за формулою 1.

Результати кількісного визначення бісопрололу фумарату в комплексному препараті наведено у таблиці 3.

Таблиця 3

Результати кількісного визначення бісопрололу фумарату в препараті "Бісопролол Комп Сандоз" таблетки бісопрололу 10 мг, гідрохлортіазиду 25 мг (Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина).

Наважка, г	Знайдено	Метрологічні характеристики
0,08093	0,0106	$\bar{x} = 0,0103$
0,09116	0,0102	$S^2 = 3,10 \cdot 10^{-8}$
0,1001	0,0102	$S = 0,000176$
0,1126	0,0104	$S\bar{x} = 7,19 \cdot 10^{-5}$
0,1182	0,0105	$\Delta\bar{x} = 0,000185$
0,1257	0,0102	$\bar{\varepsilon} = 1,80$

Порівняльні характеристики способу, що пропонується, з відомим наведені в табл.4.

Таблиця 4

Порівняльні характеристики способу, що пропонується, з відомим способом кількісного визначення бісопрололу фумарату в таблетках

Порівнювальний параметр	Спосіб	
	відомий	запропонований
Застосований реагент	2,3-діхлоро-5,6-діціано-1,4-бензохінону	діазоль червоний ЖЖ
Тривалість реакції	20 хв	10 хв
Чутливість методики	$\varepsilon = 10, \text{H}0^3$	$\varepsilon = 23,4 \cdot 10^3$

Можливість визначення бісопрололу фумарату в комплексних лікарських препаратах	ні	так
--	----	-----

Як видно з наведених даних, спосіб, що пропонується, підвищує чутливість методики та скорочує час аналізу у 2 рази. Також запропонований спосіб має більшу селективність у порівнянні з відомим, оскільки дозволяє визначати бісопрололу фумарат у комплексних препаратах. Таким чином, запропонований спосіб кількісного визначення бісопрололу фумарату в таблетках може бути застосований в практиці лабораторій з контролю якості ліків та ВТК хіміко-фармацевтичних підприємств.