



УКРАЇНА

(19) UA (11) 34353 (13) U

(51) МПК (2006)

G01N 33/15

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ТАМОКСИФЕНУ ЦИТРАТУ

1

2

(21) u200802649

(22) 29.02.2008

(24) 11.08.2008

(46) 11.08.2008, Бюл.№ 15, 2008 р.

(72) АЛЕКСАНДРОВА ДАР'Я ІГОРІВНА, UA,
СКРИПИНЕЦЬ ЮЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА, UA,
ЕГОРОВА АЛЛА ВОЛОДИМИРІВНА, UA, УКРАЇ-
НЕЦЬ ІГОР ВАСИЛЬОВИЧ, UA, АНТОНОВИЧ ВА-
ЛЕРІЙ ПАВЛОВИЧ, UA(73) ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМ. О.В. БО-
ГАТСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК
УКРАЇНИ, UA

(57) Спосіб кількісного визначення тамоксифену цитрату, що передбачає приготування розчину проби, взаємодію його з реагентами при заданому рН та вимірювання спектральної характеристики реакційного розчину, який **відрізняється** тим, що як реагенти використовують стандартні розчини хлориду європію і 9-фтор-1-гідрокси-5-метил-3-оксо-6,7-дигідро-3Н,5Н-піrido[3,2,1-іj]хінолін-2-карбонової кислоти(2-піперазин-1-іл-етил) амід дигідрохлориду при рН=7,0-7,5, а вимірювання спектральної характеристики реакційного розчину здійснюють шляхом вимірювання інтенсивності люмінесценції при $\lambda_{\text{еміс}}=614$ нм.

Корисна модель відноситься до аналізу матеріалів, а саме до флуоресцентного визначення тамоксифену цитрату (ТЦ) [див. Машковский М.Д. Лекарственные средства, Москва, Новая волна, 2006, с.1010] у фармацевтичних препаратах.

Відомий спосіб визначення тамоксифену цитрату за допомогою рідинної хроматографії високого тиску з спектрофотометричною детекцією в УФ області спектру [див. P.J. Weir, D.S. Ireland and A. Moledina. J.Pharm Biomed Anal 1989, V.1, No 3, p.393-396].

Спосіб передбачає обробку порошку розтертих таблеток фармпрепарату метанолом. Розчин ретельно перемішують 1 хвилину на ультразвуковій бані. Далі пробу центрифугують, фільтрують та хроматографують на колонці Spherisorb 5 ODS (Phase Separations Ltd) довжиною 25смх4,6мм за наступних умов: швидкість потоку 1,2мл/мин, об'єм інжекції 40мкл, температура колонки 30°C. У якості елюенту використовують суміш ацетонітрил - водна фаза (70:30, об/об). Водна фаза готується наступним чином: 50мл 0,1М розчину гептансульфонової кислоти, 2,625г тетраетиламонію бромиду та 5мл ортофосфорної кислоти помішують у мірну колбу об'ємом 500мл та доводять водою до позначки (рН 2,3). Інтервал визначення тамоксифену цитрату - 0,5-12,5мкг/мл.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є визначення тамоксифену цитрату за допомогою методу спектрофотометрії [див. I.I. Hewala. Anal. Lett. - 1993, v.26, №4, p.625-540]. Спосіб ба-

зується на вимірюванні оптичної густини іонного асоціату тамоксифену цитрату з метиловим оранжевим у хлороформному екстракті (рН=4,5) за довжини хвилі 420нм. Оптична густина прямо пропорційна вмісту тамоксифену цитрату в інтервалі його концентрацій 2,5-12,5мкг/мл.

Даний спосіб обрано прототипом.

Прототип та спосіб, що заявляється, мають такі спільні ознаки:

- приготування розчину проби шляхом розчинення у метанолі порошку розтертих таблеток;
- вимірювання спектральної характеристики реакційного розчину(оптичної густини).

Але спосіб за прототипом вимагає після приготування проби подальшу її обробку (додавання 5мл 33%-ного розчину аміаку) та екстракцію хлороформом. Далі проводиться у хлороформному екстракті реакція утворення іонного асоціату тамоксифену цитрату з метиловим оранжевим, та детектування оптичної густини за довжини хвилі 420нм. Додаткова обробка проби ускладнює та подовжує аналіз.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб кількісного визначення тамоксифену цитрату, в якому шляхом використання органічного ліганду -9-фтор-1-гідрокси-5-метил-3-оксо-6,7-дигідро-3Н,5Н-піrido[3,2,1-іj]хінолін-2-карбонової кислоти(2-піперазин-1-іл-етил) амід дигідрохлориду (R) та стандартного розчину хлориду європію, а також інших умов проведення реакції та використання люмінесцентного методу ви-

(13) U

(11) 34353

(19) UA

тропіну. Доводять водою до 10,0мл та перемішують.

Вимірюють інтенсивність люмінесценції (I_{np}) при $\lambda_{еміс}=614\text{nm}$ (опроміювання УФ-світлом при $\lambda_{збудж}=320\text{nm}$).

Паралельно вимірюють інтенсивність люмінесценції розчину робочого стандартного зразка (РСЗ) тамоксифену цитрату ($I_{ст}$).

Розчин РСЗ тамоксифену цитрату. 0,025г тамоксифену цитрату розчиняють у 25,0мл метанолу. 5,0мл одержаного розчину вносять у мірну колбу об'ємом 50,0мл, розчиняють в 40мл води з підлучуванням 0,1моль/л розчином NaOH до pH 7,5, перемішують та доводять водою до 50,0мл. 1,0мл одержаного розчину вносять у мірну колбу об'ємом 10,0мл, а далі додають всі реактиви як, зазначено в приготуванні випробовуваного розчину. Розчин використовують свіжоприготованим.

Паралельно готують розчин холостої проби, який містить усі компоненти, крім тамоксифену цитрату. Вимірюють інтенсивність люмінесценції холостої проби (I_0) за зазначених вище умов. При розрахунку інтенсивності люмінесценції випробо-

ваного розчину та розчину РСЗ враховують $I_{люм}$ холостої проби.

Вміст тамоксифену цитрату (X) в одній таблетці у міліграмах обчислюють за формулою:

$$X = \frac{I_{np} \cdot m_0 \cdot b \cdot 5 \cdot 25 \cdot 50 \cdot 10}{I_{ст} \cdot m_1 \cdot 25 \cdot 50 \cdot 10 \cdot 5} = \frac{I_{np} \cdot m_0 \cdot b}{I_{ст} \cdot m_1}$$

I_{np} - інтенсивність люмінесценції випробовуваного розчину;

$I_{ст}$ - інтенсивність люмінесценції розчину РСЗ тамоксифену цитрату;

m_0 - наважка РСЗ тамоксифену цитрату, у міліграмах;

m_1 - наважка порошку розтертих таблеток, у міліграмах;

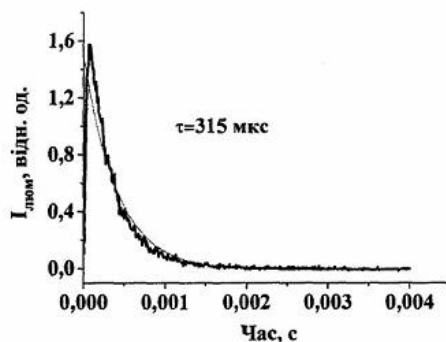
b - середня маса таблетки, у міліграмах.

Точність і достовірність визначення тамоксифену цитрату у розчинах перевірені методом "введено - знайдено". При $n=5$; $P=0,95$ відносне стандартне відхилення (s_r) складає 0,024-0,028. Таким чином, спосіб дозволяє підвищити чутливість визначення тамоксифену цитрату в 2,5 рази та спростити спосіб проведення аналізу у порівнянні з прототипом.

Таблиця.

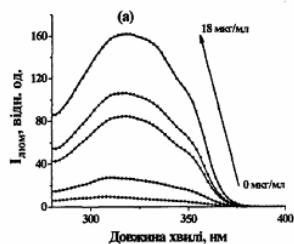
Результати визначення тамоксифену цитрату (X) в таблетках «Тамоксифен», виготовлених ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»», ($P=0.95$, $n=5$)

Серія	X, мг	$X_{ср} \pm \Delta X$	S_r , %
1	9,80	9,83 \pm 0,29	2,4
	9,55		
	10,20		
	9,75		
	9,85		
2	10,25	10,09 \pm 0,29	2,8
	9,80		
	10,30		
	9,90		
	10,20		

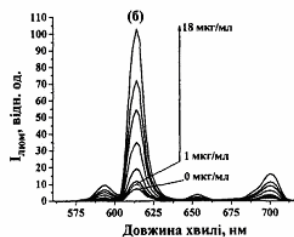


Фіг. 1

Крива затухання люмінесценції комплексу Eu - R ($C_{Eu} = C_R = 1 \times 10^{-5}$ моль/л).

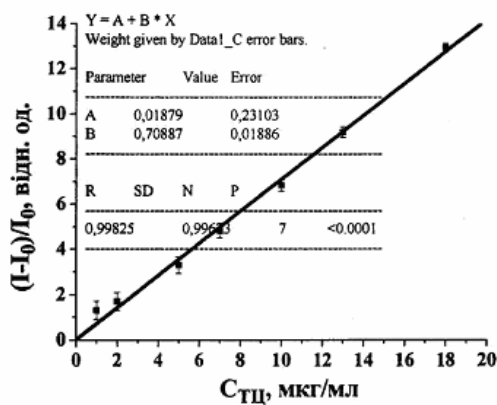


Фіг.2



Фіг.3

Спектри збудження (а) та люмінесценції (б) комплексу Eu - R - цитрат-іон у присутності різних концентрацій тамоксифену цитрату ($C_{Eu} = 1 \times 10^{-4}$ моль/л, $C_R = 5 \times 10^{-5}$ моль/л).



Фіг.4

Градувальний графік залежності інтенсивності люмінесценції комплексу Eu - R - цитрат-іон від концентрації тамоксифену цитрату (мкг/мл) ($C_{Eu} = 1 \times 10^{-4}$ моль/л, $C_R = 5 \times 10^{-5}$ моль/л, pH=7,5).