



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **94643**

(13) **U**

(51) МПК

**G01J 3/42** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 05716**

(22) Дата подання заявки: **27.05.2014**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **25.11.2014**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.11.2014, Бюл.№ 22**

(72) Винахідник(и):

**Віслоус Ольга Олександрівна (UA),**

**Бевз Наталія Юріївна (UA),**

**Георгіянц Вікторія Акопівна (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ,**

**вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)**

## (54) ЕКСТРАКЦІЙНО-ФОТОМЕТРИЧНИЙ СПОСІБ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ТИМОЛОЛУ МАЛЕАТУ

### (57) Реферат:

Екстракційно-спектрофотометричний спосіб кількісного визначення тимололу малеату виконують в кислому середовищі з барвником метиловим оранжевим. Спосіб включає утворення іонних асоціатів тимололу малеату при рН=3,5, потрібну екстракцію хлороформом, а вимірювання оптичної густини розчину проводять при довжині хвилі 426 нм.

**UA 94643 U**



Корисна модель належить до фармацевтичної хімії, зокрема до способів хімічного аналізу, а саме до контролю якості лікарських речовин, і може бути використана при визначенні тимололу малеату у модельних розчинах різного складу та у лікарських препаратах таблетованих та рідких форм. За даними літератури кількісне визначення субстанції тимололу малеату проводиться фізико-хімічними методами, такими як титриметрія та хроматографія (ВЕРХ) [1].

Методики мають як ряд переваг, так і ряд недоліків, стандартних для цих методів. Відомий також спектрофотометричний спосіб визначення тимололу малеату, який ґрунтується на розчиненні 0,5 г тимололу малеату у воді, відбирають 5,0 мл досліджуваного розчину, додають буферний розчин  $\text{pH}=9,7$ . Екстракцію проводять толуолом, додають 0,1 М розчин сірчаної кислоти, вимірюють абсорбцію в ультрафіолетовій області спектра за довжини хвилі 294 нм [2].

Недоліком даного способу є недостатня селективність, що не дозволяє визначати тимололу малеат у присутності ряду інших речовин. Як найближчий аналог вибрано наступний спосіб кількісного визначення тимололу малеату: точну наважку тимололу малеату (0,1 г) розчиняють у 20 мл води очищеної, доводять об'єм до 100 мл. Аліквоти розчину тимололу малеату (8-18 мкг/мл) переносять у мірну колбу об'ємом 25 мл, додають 1,0 мл 0,1 М кислоти сірчаної, 1,0 мл розчину церію амонію сульфат. Вміст колби добре перемішують, нагрівають на водяній бані протягом 25 хв., після охолодження додають 1,0 мл метилового оранжевого та доводять об'єм водою очищеною до мітки. Вимірюють абсорбцію у видимій області спектра за довжини хвилі 510 нм [3].

Недоліком даного способу є багатостадійність процедури пробопідготовки, кількісне визначення не за фармакологічно активною частиною молекули, а за продуктами окиснення.

Задачею корисної моделі є створення екстракційно-спектрофотометричного кількісного визначення тимололу малеату, з покращеними у порівнянні з найближчим аналогом характеристиками (спрощення процедури пробопідготовки, скорочення часу проведення аналізу та визначення за фармакологічно активною частиною молекули). Поставлена задача вирішується модифікацією способу за найближчим аналогом, яка полягає у кількісному визначенні безпосередньо діючої речовини, а саме екстракційно-спектрофотометричним способом визначенням тимололу малеату в кислому середовищі з барвником метиловим оранжевим, згідно з корисною моделлю, спосіб включає утворення іонних асоціатів тимололу малеату при  $\text{pH}=3,5$ , потрібну екстракцію хлороформом, а вимірювання оптичної густини розчину проводять при довжині хвилі 426 нм.

Для визначення коректності запропонованого способу кількісного визначення проведено вивчення наступних валідаційних характеристик: діапазон застосування, робастність, точність, прецизійність на рівні внутрішньолaborаторної точності, а також відтворюваність в умовах різних лабораторій. Отримані валідаційні характеристики узгоджені з критеріями відповідності згідно з вимогами ДФУ [4, 5].

Корисну модель здійснюють наступним чином: тимололу малеат вміщують у мірну колбу, доводять водою очищеною до мітки. Аліквоту досліджуваного розчину переносять у ділильну лійку, додають розчин метилового оранжевого, фосфатний буферний розчин із  $\text{pH}=3,5$ , хлороформ та струшують, органічну фазу відділяють. Хлороформну витяжку фільтрують через паперовий фільтр у мірну колбу, доводять об'єм хлороформом до мітки, перемішують. Вимірюють оптичну густину на спектрофотометрі. Як компенсаційний розчин використовують хлороформ.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

0,1 г (точна наважка) тимололу малеату вміщують у мірну колбу об'ємом 50 мл, доводять водою очищеною до мітки. Аліквоту досліджуваного розчину об'ємом 0,4; 0,425; 0,45; 0,475; 0,5; 0,525; 0,55; 0,575; 0,6 мл переносять у ділильну лійку, додають 3 мл розчину метилового оранжевого, 10 мл фосфатного буферного розчину із  $\text{pH}=3,5$ , 10 мл хлороформу та струшують протягом 3 хвилин, органічну фазу відділяють. Хлороформну витяжку фільтрують через паперовий фільтр у мірну колбу на 50 мл. Екстракцію хлороформом повторюють ще двічі, кожен раз 10 мл хлороформу. Відфільтровують через той самий фільтр у мірну колбу, доводять об'єм хлороформом до мітки, перемішують. Вимірюють оптичну густину отриманого хлороформного розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 426 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Як розчин порівняння використовують хлороформ.

Для підтвердження точності та збіжності заявленого способу були досліджені метрологічні характеристики методики для дев'яти модельних розчинів різних концентрацій. Результати дослідження наведені у таблиці 1. Аналітичні розчини та розчин стандартного зразку одержували згідно з заявленим способом, який описаний вище.

Таблиця 1

## Результати аналізу модельних розчинів та їх статистична обробка

№ модельного розчину	Введено у % до концентрації розчину порівняння (X <sub>факт</sub> %)	Оптичні густини A <sub>i</sub> (A <sub>ст</sub> =0,535)	Знайдено у % до концентрації розчину порівняння (Y <sub>i</sub> %)	Знайдено у % до введеного Z <sub>i</sub> =100 (Y <sub>i</sub> /X <sub>i</sub> )
1	80,00	0,427	80,11	100,14
2	85,00	0,455	85,37	100,43
3	90,00	0,478	89,68	99,65
4	95,00	0,507	95,12	100,13
5	100,00	0,534	100,19	100,19
6	105,00	0,564	105,82	100,78
7	110,00	0,596	111,82	101,65
8	115,00	0,621	116,51	101,31
9	120,00	0,644	120,83	100,69
середнє Z %				100,55
відносне стандартне відхилення, Sz %				0,6307
відносний довірчий інтервал Δ <sub>ас</sub> %				1,1727
систематична погрішність δ				0,55
критерій невизначеності систематичної погрішності				0,24
1. практична невизначеність				
2. якщо не виконується 1, то статистична невизначеність δ≤				коректна
загальний висновок щодо прийнятності методики				

Вимоги до параметрів правильності і збіжності для запропонованого методу виконуються на всьому діапазоні застосування методики (80-120 %).

## 5 Приклад 2

Для оцінки робастності проводили дослідження впливу рН середовища на стабільність. Перевірку стабільності аналітичних розчинів (випробуваного та стандартного) проводили шляхом виміру оптичної густини за аналітичною довжиною хвилі 426 нм протягом години через кожні 15 хв. з подальшою статистичною обробкою експериментальних даних та їх оцінкою шляхом порівняння з критичними значеннями (результати наведені в табл. 2).

Таблиця 2

## Результати дослідження стабільності

№ модельного розчину	термін дослідження стабільності nt, хв.					середнє	RSDt	Δt	δ <sub>max</sub> , %
	0	15	30	45	60				
порівняльного	1,140	1,141	1,141	1,142	1,142	1,1411	0,0761	0,1623	1,54
досліджуваного	1,142	1,142	1,141	1,142	1,143	1,1419	0,0732	0,1561	

Статистична оцінка впливу часу на досліджуваний розчин відповідає критеріям прийнятності, тобто не перевищує систематичну похибку δ<sub>max</sub>, % = 1,54, та дозволяє зробити висновок, що при проведенні аналізу протягом години за даною методикою будуть отримані коректні результати. Таким чином, використання запропонованого способу екстракційно-спектрофотометричного визначення тимолу малеату забезпечує високу чутливість аналізу та специфічність. Корисна модель може бути використана у заводських, науково-дослідних, хіміко-аналітичних лабораторіях.

## Джерела інформації:

1. The United States Pharmacopoeia, 24th rev. edn, The National Formulary, United States Pharmacopoeial Convention, 2000, p. 638.

2. Klaus Florey. Analytical Profiles of Drug Substances // Florida. - 1987-Vol. 16. - 771 p.

3. A.M. El-Didamony Cerimetric determination of four antihypertensive drugs in pharmaceutical preparations / A.M. El-Didamony, E.A.H. Efan // J. Chil. Chem. Soc. - 2011. - Vol. 56. - № 4. - P. 875-880.

4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". - Доповнення 1. - Харків: РІРЕГ. - 2004. - 520 с.

5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". - Доповнення 2. - Харків: РІРЕГ. - 2008. - 608 с.

5

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

10

Екстракційно-спектрофотометричний спосіб кількісного визначення тимололу малеату, який виконують в кислому середовищі з барвником метиловим оранжевим, який **відрізняється** тим, що включає утворення іонних асоціатів тимололу малеату при  $pH=3,5$ , потрібну екстракцію хлороформом, а вимірювання оптичної густини розчину проводять при довжині хвилі 426 нм.

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

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