



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **66532** (13) **U**
(51) **МПК****G01N 33/15 (2006.01)****G01N 33/20 (2006.01)****G01N 21/31 (2006.01)****G01N 31/12 (2006.01)****A61K 33/26 (2006.01)****A61P 7/06 (2006.01)**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ЗАЛІЗА (II) У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ КОМПОЗИЦІЇ**

1

2

(21) u201107070

(22) 06.06.2011

(24) 10.01.2012

(46) 10.01.2012, Бюл.№ 1, 2012 р.

(72) ЛЕВАШОВА ОЛЬГА ЛЕОНІДІВНА, КОВАЛЕНКО СЕРГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

(73) ЛЕВАШОВА ОЛЬГА ЛЕОНІДІВНА

(57) Спосіб кількісного визначення заліза (II) у фармацевтичній композиції, що включає суміш діючих та допоміжних речовин, шляхом розчинення

заліза (II) у кислому середовищі, який **відрізняється** тим, що кількісне визначення заліза (II) здійснюють методом атомно-абсорбційної спектроскопії, перед розчиненням заліза (II) здійснюють спалення таблеток фармацевтичної композиції, після чого проводять розчинення одержаного сплаву у концентрованій соляній кислоті при нагріванні до 60-70 °С, а вимірювання атомної абсорбції заліза (II) проводять у повітряно-ацетиленовому полум'ї при довжині хвилі 248 нм.

Корисна модель належить до галузі аналітичної хімії, зокрема, до методів атомно-абсорбційної спектроскопії для визначення концентрації заліза (II) у багатокомпонентній фармацевтичній композиції, що містить вітамінно-мінеральний комплекс.

Підвищення точності та селективності методів кількісного визначення, особливо в багатокомпонентних лікарських формах, є актуальним в аналітичній практиці та практиці фармацевтичного аналізу.

Відомий спосіб кількісного визначення пірацетаму та тіотриазоліну в лікарських препаратах при їх сумісній присутності з застосуванням високоефективної рідинної хроматографії, де як сорбент використовують силікагель з прищепленими 3-(хлордиметилсиліл)пропіл-N-додецилкарбаматними зв'язками з розміром частинок 5мкм, а як рухому фазу - дегазований 0,05 М водний розчин калію дигідрофосфату з швидкістю рухомої фази 1мл/хв. при температурі колонки 30 °С [Патент України № 75606, МПК G01N 33/15, G01N 30/02, бюл. «Промислова власність» № 5, 2006, опубл. 15.05.2006].

Відомий спосіб кількісного визначення компонентів пасти Теймурова, який включає розчинення проби у воді очищеній, де пробу розчиняють додатково у пропанолі або 2М розчині кислоти хлористоводневої та визначають натрію тетраборат ста-

ндартними розчинами срібла нітрату та амонію тіоціанату (після попереднього проведення іонообмінної хроматографії), кислоту борну титрують стандартним розчином натрію гідроксиду, кислоту саліцилову - стандартними розчинами калію бромату та натрію тіосульфату, гексаметилентетрамін - стандартним розчином кислоти хлористоводневої, формальдегід - стандартними розчинами йоду та натрію тіосульфату, цинку оксид - стандартним розчином трилону Б, свинцю ацетат - стандартними розчинами трилону Б та магнію сульфату [Патент України № 54747, МПК G01N 21/78, G01N 30/02, бюл. «Промислова власність» № 22, 2010, опубл. 25.11.2010].

Відомий спосіб кількісного визначення офлоксацину та ломефлоксацину при їх взаємній присутності, що включає відбір проби, відокремлення офлоксацину й ломефлоксацину, взаємодію їх з хімічними реагентами та вимірювання аналітичного сигналу, при цьому офлоксацин і ломефлоксацин відокремлюють методом тонкошарової хроматографії, виділений офлоксацин піддають взаємодії з хлоридом тербію, а ломефлоксацин - з хлоридом європію в присутності тридецилсульфату натрію та уротропіну при рН 6,5-7,5 на пластинці для тонкошарової хроматографії [Патент України № 40121, МПК G01N 33/48, бюл. «Промислова власність» № 6, 2009, опубл. 25.03.2009].

(13) **U**(11) **66532**(19) **UA**

Відомий спосіб визначення кількісного складу багатокомпонентного лікарського засобу жарознижуючої та антиалергійної дії методом обернено-фазової ВЕРХ з ультрафіолетовим спектрофотометричним детектором, де аналіз ведуть у режимі лінійного градієнта концентрації ацетонітрилу в рухомій фазі протягом аналізу з використанням як рухомої фази суміші ацетонітрилу з фосфатним буферним розчином, при чому при аналізі препарату жарознижуючого, антиалергійної дії, що містить аскорбінову кислоту (АК), парацетамол, фенілефрину г/г та допоміжну речовину, протягом аналізу складу рухомої фази змінюється від фосфатного буферного розчину з рН 3,0 до суміші ацетонітрилу з фосфатним буферним розчином з рН 6,8 у співвідношенні 1:4 за об'ємом [Патент Російської Федерації № 2342655, МПК G01N 33/15, G01N 33/00, G01N 30/34, G01N 30/36, бюл. «Изобретения. Полезные модели», опубл. 27.12. 2008].

Відомий спосіб одночасного кількісного визначення складу багатокомпонентних лікарських препаратів методом обернено-фазової ВЕРХ за допомогою ультрафіолетового детектора. У способі проводять аналіз препаратів, що містять: (1) парацетамол, пропіфеназон, кофеїн, фенобарбітал, кодеїну фосфат або (2) парацетамол, аскорбінову кислоту, кодеїну фосфат, фенілефедрину гідрохлорид, хлорфеніламіну малеат або (3) парацетамол, теофілін, кофеїн, фенобарбітал, ефедрину гідрохлорид або (4) кодеїну фосфат, ніпагін, ніпазол - в одну стадію в режимі лінійного градієнта, при цьому склад рухомої фази змінюється від фосфатного буферного розчину з рН 3,0 до суміші його з ацетонітрилом в об'ємному співвідношенні 1:1 [Патент Російської Федерації № 2267115, МПК G01N21/33, G01N30/36, G01N30/34, опубл. бюл. «Изобретения. Полезные модели», 27.12. 2005].

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб фотометричного визначення заліза (II) у розчинах чистих солей і штучних сумішей, що включає переведення заліза (II) в комплексне з'єднання з алюмініоном в слабкислому середовищі. До розчину заліза (II) з певним рН (слабо кисле середовище) додають алюмініон, розчинення поверхнево-

активної речовини і води до 10 мл об'єму з подальшим нагріванням на водяній бані [Патент Російської Федерації № 2416791, МПК G01N 31/22, G01N 21/78, бюл. «Изобретения. Полезные модели», опубл. 24.04. 2011].

До причин, що перешкоджають у найближчому аналозі та відомих аналогах одержанню технічного результату, якого досягають у запропонованому способі, слід віднести те, що спосіб їх здійснення, апаратурне та реагентне оснащення не дозволяють у достатній мірі підвищити рівень чутливості і вибіркової кількісного визначення окремих речовин у багатокомпонентних сумішах, спростити спосіб їх здійснення.

В основу корисної моделі поставлена задача створити спосіб кількісного визначення заліза (II) у багатокомпонентній фармацевтичній композиції, який би дозволив підвищити рівень чутливості і вибіркової кількісного визначення окремих речовин у багатокомпонентних сумішах, спростити спосіб його здійснення.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі кількісного визначення заліза (II) у фармацевтичній композиції, що містить суміш діючих та допоміжних речовин, шляхом розчинення заліза (II) у кислому середовищі, згідно з корисною моделлю, кількісне визначення заліза (II) здійснюють методом атомно-абсорбційної спектрометрії, перед розчиненням заліза (II) здійснюють спалення таблеток фармацевтичної композиції, після чого проводять розчинення одержаного сплаву у концентрованій соляній кислоті при нагріванні до 60-70 °С, а вимірювання атомної абсорбції заліза (II) проводять у повітряно-ацетиленовому полум'ї при довжині хвилі 248 нм.

Технічний результат, якого досягають при здійсненні корисної моделі, полягає у створенні способу кількісного визначення заліза (II) у багатокомпонентній фармацевтичній композиції, який би дозволив підвищити рівень чутливості і вибіркової кількісного визначення окремих речовин у багатокомпонентних сумішах, спростити спосіб його здійснення.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика найближчого аналога та заявленого засобу

	Найближчий аналог	Заявлений засіб
Аналіз	Фотометричне визначення Fe(II)	Атомно-абсорбційне визначення Fe(II)
Агрегатний стан	Розчин солей або штучних суміші	Подрібнений порошок пігулок препарату (біля 5г)
Спалювання температура час	-	Спалювання при $t=550^{\circ}\text{C}$ протягом 1 години
Розчин Fe(II)	додавання 2 мл буферного розчину с рН 4,6	Сплав розчиняють в 20 мл конц. HCl (1:4) при нагріванні ($60-70^{\circ}\text{C}$) протягом 30 хв., додають води до 200 мл, перемішують, відфільтровують, до 10 мл отриманого розчину додають до 100 мл 0.1N HCl
Переведення розчину Fe в комплексний стан:	+	-
додавання ПАВ	1 мл ПАВ	-
приготування ПАВ	3,5 мл 2 %-го розчину желатину + 2 мл 2 %-го розчину полівінілового спирту і доведення водою до 50 мл	-
додавання алюмініона	1 мл розчину алюмініона	—
додавання води	до 10 мл	
нагрівання температура час	на водяній бані при $t=80-90^{\circ}\text{C}$ протягом 15 хв.	
Умови вимірювання:		
Довжина хвилі	λ 540 нм	248 нм (в повітряно-ацетиленовому полум'ї)

Переваги запропонованого способу визначенні атомної абсорбції заліза (II):

- 1) зростає чутливість визначення у порівнянні з відомими способами;
- 2) висока відтворюваність аналізу;
- 3) спосіб достатньо вибіркового, визначенню не заважають присутність у вітамінно-мінеральному препараті кальцію, цинку, а також вітамінів.

Приклад:

Вимірювання проводили на спектрометрі атомної абсорбції (Varian 220 FS Double Beam AA (USA) забезпеченому лампою з порожнистим катодом специфічним для заліза.

Атомний спектр поглинання був отриманий і досліджений при довжині хвилі 248.3 нм в повітряно-ацетиленовому полум'ї.

Умови аналізу

Параметри	
Довжина хвилі	248.3 нм
Ширина щілини Полум'я типу Регресія	0.2 нм Повітря / ацетилен лінійна

Побудова градуовального графіка

Для побудови градуовального графіка використовували 1000 ррт стандартний розчин. До 10,0 мл стандартного розчину заліза для атомної абсорбції (фірми Sigma-Aldrich) додавали до 100 мл 0,1N HCl до 100 мл (розчин А), з отриманого розчину проводили наступні розбавлення: брали 2, 3, 4, 5 і 6 мл і розбавляли в мірних колбах місткістю 100 мл 0,1N HCl. Розчини аналізували з отриман-

ням не менше 5 вимірювань для кожного в діапазоні 50-150 % від номінальної концентрації. Концентрації заліза для градуовального графіка: 50.0, 75.0, 100.0, 125.0 і 150.0 % від номінального вмісту заліза в препараті, що відповідає $C_{st,i} = 2.0, 3.0, 4.0, 5.0$ і 6.0 ррт в кінцевому розчині (табл.2) і вимірюють атомну абсорбцію заліза в полум'ї повітря/ацетилен при довжині хвилі 248.3 нм.

Таблиця 2

Градуювальні розчини

Концентрація мг/л	Паралельні вимірювання					Середнє
	1	2	3	4	5	
2	0,0499	0,0493	0,0502	0,0501	0,0498	0,0499
3	0,0729	0,0731	0,0723	0,0737	0,0722	0,0728
4	0,0962	0,0959	0,0951	0,0956	0,0949	0,0955
5	0,1190	0,1194	0,1190	0,1195	0,1195	0,1183
6	0,1406	0,1396	0,1412	0,1403	0,1407	0,1405

Побудову градувального графіка проводили в нормалізованих координатах. Масу заліза (II) в грамах знаходять по градувальному графіку (Фіг. 1).

Параметри лінійності для графіків: $C_i = a + b \cdot A_i$ і де A_i - інтенсивність абсорбції при вимірюванні розчинів Fe для градування; C_i - концентрація Fe, в г/л. Коефіцієнт кореляції лінійної стандартної кривої $R^2 > 0.997$.

Підготовка розчину зразка.

Подрібнені таблетки препарату (близько 5 г) поміщають в тигель і спалюють при 550 ± 5 °C в муфельній печі протягом 1 години. Сплав розчиняють в 20 мл концентрованої HCl (1:4) при нагріванні (60-70 °C) протягом 30 хв. Потім розчин переводять в мірну колбу місткістю 200 мл, доводять водою до мітки, перемішують, відфільтровують и розбавляють 10.0 мл отриманого розчину у мірній колбі місткістю 100 мл до мітки за допомогою 0.1N HCl і вимірюють атомну абсорбцію заліза в полум'ї повітря/ацетилен при довжині хвилі 248 нм.

З отриманого розчину готують 9 модельних сумішей з вмістом заліза: 50.0, 62.5, 75.0, 87.5,

100.0, 112.5, 125.0, 137.5 і 150.0 % від номінального вмісту (28.7 міліграм в таблетці) (Фіг.2).

По знайдених значеннях абсорбції, за вирахуванням абсорбції контрольного дослід, і відповідним масам заліза (II) в грамах будують градувальний графік. Градувальний графік будують для кожної партії проб.

Обробка результатів.

Обчислення результатів вимірювань проводили за формулою:

$$\frac{C, \text{мг}}{1000 \text{мл}} \times \frac{200 \text{мл}}{M_{\text{зраз}} (\text{г})} \times \frac{100 \text{мл}}{10 \text{мл}} \times \frac{100 \text{мл}}{10 \text{мл}} \times M_{\text{ср}} (\text{г/таб}) = \text{Рез} (\text{мг/таб})$$

де:

C - концентрація зразку, мг/мл

$M_{\text{зраз}}$ - маса зразка, г

$M_{\text{ср}}$ - середня маса, г/таб

LC - номінальне значення заліза, мг/таб.

Вміст заліза у вітамінно-мінеральному комплексі Жестікер повинен бути в інтервалі від 25.2 до 32.2 мг.

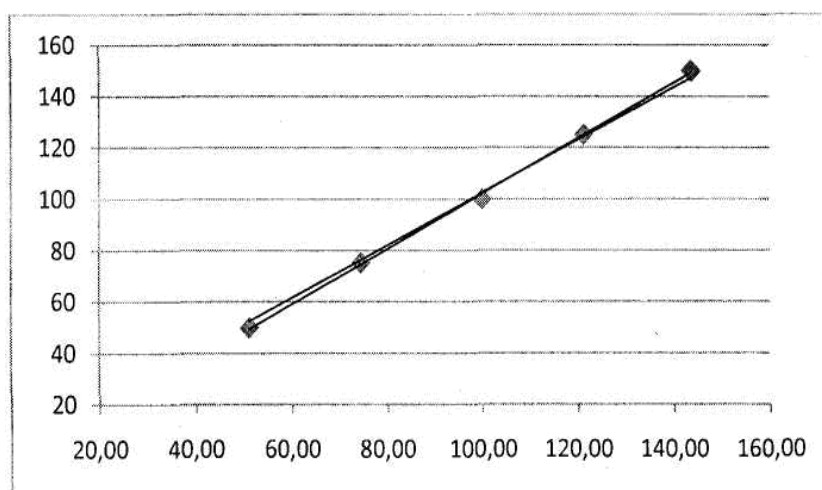
Таблиця 3

Результати аналізу лінійності стандартних розчинів заліза і їх статистична обробка

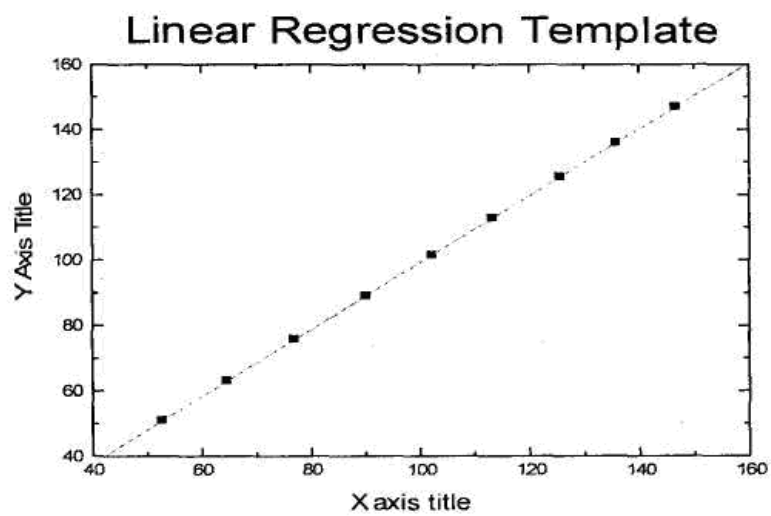
№ модельного розчину	A_i/A_{st}	C_i/C_{st}	$A_i/st/C_i/st*100$
1.	52.25	50.864	102.7284
2.	63.98	62.918	101.6863
3.	76.34	75.646	100.9104
4.	89.32	88.974	100.3885
5.	101.26	101.278	99.97899
6.	112.36	112.708	99.68736
7.	124.50	125.187	99.45317
8.	134.66	135.619	99.29231
9.	145.34	146.626	99.12333
Середнє, $\bar{Z} \%$			100.36
Відносне стандартне відхилення, $S_z \%$			1,21
Відносний довірчий інтервал, $\Delta_{As} \% = t(95\%,8) * s_z = 1,86 * s_z =$			2,25
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{As} \% \leq$			1,12
Критичне значення систематичної погрішності δ			1.15
Систематична погрішність $\delta = \bar{Z} - 100 $			0.36
Критерій незначущості систематичної погрішності 1) $\delta \leq \tilde{\Delta}/3 = 2,25/3 = 0,75$ 2) якщо не виконується 1), то $\delta \leq 1.15$			Виконується Виконується
Загальний висновок про методику			Коректна

Таким чином, проведені дослідження підтвердили, що спосіб кількісного визначення заліза (II) у багатокомпонентній фармацевтичній композиції, повністю виконує поставлена у корисній моделі

задача, що дозволяє підвищити рівень чутливості і вибіркості кількісного визначення окремих речовин у багатокомпонентних сумішах, спростити спосіб його здійснення.



ФІГ.1



ФІГ.2