



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94698** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
G01J 4/00
A61K 31/545 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2014 06473	(72) Винахідник(и):	Георгіянець Вікторія Акіпівна (UA), Здорик Олександр Анатолійович (UA), Валієв Абдуджаббор Халкуллоєвич (TJ)
(22) Дата подання заявки:	11.06.2014	(73) Власник(и):	НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.11.2014		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.11.2014, Бюл.№ 22		

(54) СПОСІБ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ЦЕФАЗОЛІНУ НАТРІЮ У СУБСТАНЦІЇ МЕТОДОМ ПОЛЯРИМЕТРІЇ

(57) Реферат:

Спосіб кількісного визначення цефазоліну натрію у субстанції методом поляриметрії включає приготування досліджуваного розчину шляхом розчинення точної наважки цефазоліну натрію у фосфатному буферному розчині з подальшим визначенням кута обертання та розрахунком вмісту цефазоліну натрію. Готують розчин робочого стандартного зразка з розведенням 0,05 г/мл. Для розведення використовують фосфатний буферний розчин рН 7,0, вимірювання кута обертання розчинів проводять за довжини хвилі D-лінії спектра натрію ($\lambda = 589,3$ нм), при температурі 20 ± 2 °С, кут обертання кожної проби вимірюють п'ять разів з вийманням поляриметричної трубки завдовжки 2 дм. Вміст цефазоліну натрію у субстанції визначають методом стандарту.

UA 94698 U

Корисна модель належить до фармації, зокрема до способів хімічного аналізу, а саме до контролю субстанції цефазоліну натрію в умовах аптеки.

За даними літератури кількісне визначення цефазоліну натрію у субстанції проводять методом рідинної хроматографії [1-4]. Цей метод характеризують своєю похибкою вимірювань і він має як ряд переваг, так і недоліків, пов'язаних з необхідністю використання складного та коштовного обладнання, необхідністю закупки стандартних зразків, складністю процедури пробопідготовки, використанням токсичних органічних розчинників, тривалістю проведення аналізу та ін.

За прототип заявленого способу вибрано наступний спосіб кількісного визначення цефазоліну натрію у порошку для ін'єкцій: точну наважку порошку розчиняють у воді та фосфатному буферному розчині. Для одержаного розчину вимірюють кут обертання, вміст цефазоліну натрію розраховують за показником питомого оптичного обертання. Відтворюваність та лінійна залежність кута обертання від концентрації цефазоліну натрію спостерігається у діапазоні 5-25 мг/мл, середнє значення складає 99.4 %, відносне стандартне відхилення RSD-1.01 %. [5].

Основним недоліком даного методу можна вважати визначення вмісту цефазоліну натрію у порошку для ін'єкцій промислового виробництва за показником питомого оптичного обертання. Даний метод є дуже чутливим до класу приладу, умов проведення аналізу та проведення пробопідготовки, тобто при відтворенні даного методу в різних умовах результати аналізу матимуть значне відхилення для одного й того ж досліджуваного зразка. Тобто даний метод не дозволяє точно визначити кількісний вміст цефазоліну натрію в умовах різних лабораторій.

Задача корисної моделі полягає у створенні простого та експресного способу кількісного визначення цефазоліну натрію у субстанції, який би дозволяв забезпечити необхідну точність та відтворюваність результатів аналізу при проведенні контролю якості як в умовах дослідної лабораторії так і виробничої аптеки.

Поставлена задача вирішується таким чином, що вміст цефазоліну натрію у субстанції визначають методом поляриметрії, що включає приготування досліджуваного розчину шляхом розчинення точної наважки цефазоліну натрію у фосфатному буферному розчині з подальшим визначенням кута обертання, та розрахунком вмісту цефазоліну натрію. Згідно з корисною моделлю передбачено, приготування розчин робочого стандартного зразка з розведенням 0.05 г/мл, для розведення використовують фосфатний буферний розчин рН 7.0, вимірювання кута обертання розчинів проводять за довжини хвилі D-лінії спектра натрію ($\lambda = 589,3\text{нм}$), при температурі $20 \pm 2^\circ\text{C}$, кут обертання кожної проби вимірюють п'ять разів з вийманням поляриметричної трубки завдовжки 2 дм, вміст цефазоліну натрію у субстанції визначають методом стандарту.

Всі параметри заявленого способу визначені дослідним шляхом.

Як розчинник для субстанції цефазоліну натрію доцільно використовувати фосфатний буферний розчин, оскільки на величину кута обертання впливає рН досліджуваного розчину.

Розведення досліджуваних розчинів проводять до 0.05 г/мл, у межах концентраційного діапазону (0.0291-0.0679 г/мл), у якому спостерігається лінійна залежність кута обертання досліджуваного розчину від концентрації. Таке розведення забезпечує правильність відтворювання результатів аналізу.

Заявлений спосіб здійснюється наступним чином:

Приготування досліджуваного розчину та розчину робочого стандартного зразка: точну наважку субстанції цефазоліну натрію 5.00 г поміщають в мірну колбу об'ємом 100.0 мл, додають близько 50 мл фосфатного буферного розчину рН 7.0, після струшування та розчинення субстанції доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки.

Поляриметричну трубку наповнюють фосфатним буферним розчином рН 7.0, потім поміщають у поляриметр та встановлюють нульове значення приладу за довжини хвилі D-лінії спектра натрію ($\lambda = 589,3\text{нм}$), при температурі $20 \pm 2^\circ\text{C}$. За даною процедурою вимірюють кут обертання для досліджуваного розчину та робочого стандартного розчину, вимірювання кута обертання проводять п'ять разів, за однакових умов з мінімальним інтервалом у часі.

Порівнюючи з аналогічними способами, запропонований спосіб характеризується рядом переваг: для кількісного вмісту цефазоліну натрію запропоновано використання методу стандарту, який дозволяє нівелювати умови проведення аналізу, похибку обладнання, враховує вплив мірного посуду та пробопідготовки на невизначеність аналізу. Концентрації досліджуваного розчину і розчину робочого стандарту знаходяться у концентраційному діапазоні (0,0291-0,0679 г/мл), де спостерігається лінійна залежність кута обертання досліджуваного розчину від концентрації.

Для запропонованого способу кількісного визначення проведено вивчення наступних метрологічних характеристик: правильність, збіжність, лінійність діапазон застосування, робастність, розрахована невизначеність пробопідготовки. Отримані валідаційні характеристики узгоджені з критеріями відповідності згідно з вимогами ДФУ [1,6].

5 Корисна модель пояснюється прикладами.

Приклад 1.

Заявлений спосіб був апробований на субстанції цефазоліну натрію з відомим вмістом, було проведено оцінку правильності та збіжності даного способу для дев'яти різних наважок у п'яти повтореннях.

10 Приготували перший досліджуваний розчин - точну наважку 5.0012 г субстанції цефазоліну натрію помістили в мірну колбу об'ємом 100.0 мл, додали близько 50 мл фосфатного буферного розчину рН 7.0, після струшування та розчинення субстанції довели об'єм розчину тим самим розчинником до мітки. Розчин робочого стандартного зразка одержали шляхом відважування наважки 5.0002 г (т.н.) субстанції цефазоліну натрію та її кількісного перенесення в мірну колбу 15 100 мл. Перенесену субстанцію розчинили у 50 мл фосфатного буферного розчину рН 7.0, після чого довели об'єм розчину тим самим розчинником до мітки. Кут обертання досліджуваного розчину та робочого стандартного розчину вимірювали п'ять разів за довжини хвилі D-лінії спектра натрію ($\lambda = 589,3\text{ нм}$), при температурі $20 \pm 2^\circ\text{C}$.

Кількісний вміст цефазоліну натрію у субстанції розраховували за формулою:

$$20 \quad X, \% = \frac{\alpha \times m_{\text{рсз}} \times X_{\text{рсз}} \times 100}{\alpha_{\text{рсз}} \times m \times (100 - w)},$$

де: α - кут обертання досліджуваного розчину;

$\alpha_{\text{рсз}}$ кут обертання розчину робочого стандартного зразка;

$m_{\text{рсз}}$ - наважка робочого стандартного зразка, (г);

m - наважка субстанції цефазоліну натрію, (г);

25 $X_{\text{рсз}}$ - вміст цефазоліну натрію у робочому стандартному зразка, (%);

w - втрата в масі під час висушування субстанції цефазоліну, (%).

Знайдені середні значення п'яти вимірів кута обертання для досліджуваного розчину і розчину робочого стандартного зразка $\alpha = -1.53^\circ$, $\alpha_{\text{рсз}} = -1.55^\circ$, $X_{\text{рсз}} = 99.70\%$, $w = 3.06\%$ то

$$X, \% = \frac{-1.53 \times 5.0002 \times 99.70 \times 100}{-1.55 \times 5.0012 \times (100 - 3.06)} = 101.49.$$

30 Одержаний результат відповідає вимогам монографії ДФУ до вмісту цефазоліну натрію у субстанції - не менше 95.0 % і не більше 102.0 %, у перерахунку на безводну речовину [1].

Приклад 2.

Для підтвердження правильності та збіжності заявленого способу були досліджені метрологічні характеристики методики для дев'яти різних наважок. Результати дослідження наведені у таблиці 1.

35 Досліджувані розчини та розчин робочого стандартного зразка одержували згідно з заявленим способом, який описаний вище.

Таблиця 1

Результати аналізу модельних розчинів та їх статистична обробка

№ досліджуваного розчину	Концентрація досліджуваного розчину, %	Введено в % до концентрації досліджуваного розчину за методикою X_i	Кут обертання $\alpha, ^\circ$	Знайдено в % до концентрації досліджуваного розчину за методикою Y_i	Знайдено в % до введеного $Z_i = 100(Y_i / X_i)$
1	2,91	58,20	-0,92	59,20	101,72
2	3,49	69,80	-1,10	70,79	101,41
3	3,88	77,60	-1,23	79,15	101,99
4	4,46	89,20	-1,39	89,45	100,28
5	4,85	97,00	-1,53	98,46	101,50
6	5,34	106,80	-1,64	105,53	98,81
7	5,82	116,40	-1,77	113,90	97,85
8	6,47	129,40	-1,98	127,41	98,46
9	6,79	135,80	-2,07	133,20	98,09
середнє $Z_{\text{середн.}}$, %					100,01
відносне і стандартне відхилення S_z , %					1,71
відносний довірчий інтервал Δ_z , %					3,17
систематична похибка δ , %					0,01

Вимоги до параметрів правильності і збіжності запропонованого методу виконуються для всіх досліджуваних наважок.

5 Приклад 3.

Для оцінки робастності проводили дослідження впливу рН середовища на показник кута обертання. Вивчення впливу коливань рН на кут обертання розчинів цефазоліну натрію проводили за схемою: готували 5 % модельні розчини цефазоліну натрію у воді Р, 0.1 М розчині натрію гідрокарбонату и фосфатному буферному розчині рН 7.0. Коливання рН для водного розчину цефазоліну натрію створювали штучно шляхом додавання декількох крапель 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої або 0.1 М розчину натрію гідроксиду. Для отриманих модельних розчинів вимірювали кут обертання (табл. 2).

Згідно з отриманими результатами було встановлено, що на величину кута обертання впливає кислотність досліджуваного розчину, стандартне відхилення кута обертання в межах варіювання рН ± 10 % для водного розчину цефазоліну натрію складає 5.15 %, довірчий інтервал 15.03 %.

Таблиця 2

Результати вивчення впливу рН на значення кута обертання досліджуваного розчину

Розчинник	рН	α_1	α_2	α_3	$\alpha_{\text{ср.}}$	RSD _{рН} , %	$\Delta_{\text{рН}}$, %
Вода Р	5.38	-1.52	-1.51	-1.53	-1.53	5.15	15.03
	5.70	-1.59	-1.59	-1.60			
	6.05	-1.48	-1.48	-1.47			
Розчин натрію гідрокарбонату 0.1 М	8.29	-1.28	-1.29	-1.29	-1.29	0.58	1.69
Фосфатний буферний розчин	6.98	-1.52	-1.52	-1.53	-1.72	0.58	1.69

За допомогою статистичної обробки результатів аналізу впливу коливань рН на кут обертання, було підтверджено необхідність використання фосфатного буферного розчину рН 7.0 як розчинник для приготування досліджуваних розчинів, таким чином методика є надійною при її виконанні в зазначених умовах.

Приклад 4.

Підтвердження лінійності заявленого способу в діапазоні концентрацій 58.20 % - 135.80 % полягало у підтвердженні, що у даному інтервалі концентрацій показник кута обертання залежить від концентрації досліджуваного розчину (див. фіг.).

5 Статистичну обробку результатів аналізу для дев'яти концентрацій здійснювали методом найменших квадратів. У результаті обробки даних були отримані наступні результати: кутовий коефіцієнт $b = 0.94$, стандартне відхилення кутового коефіцієнта $S_b = 0.0114$, вільний член $\alpha = 5.16$, стандартне відхилення вільного члену $S_\alpha = 1.15$, відносне стандартне відхилення $RSD_0 = 0.86$, коефіцієнт кореляції $r = 0.9994$, графік и рівняння лінійної регресії наведені на

10 рисунку. Таким чином, запропонований спосіб кількісного визначення цефазоліну натрію методом поляриметрії у субстанції відповідає вимогам ДФУ і може бути використаний при контролі якості в умовах аптек і лабораторії.

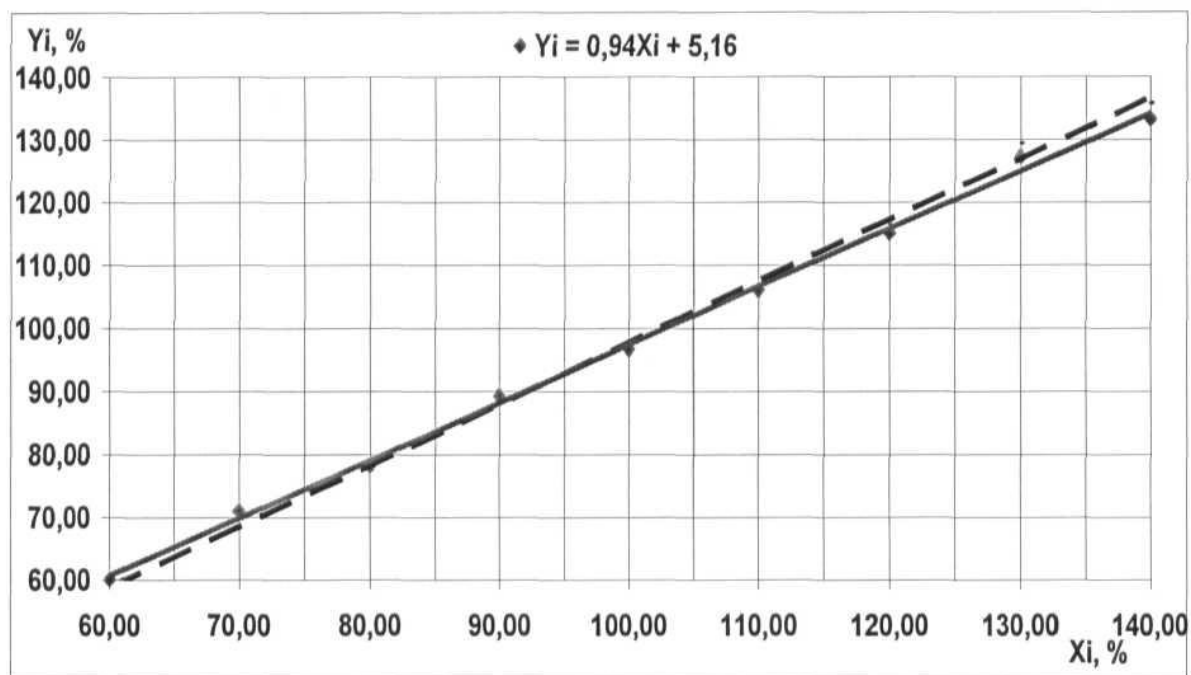
Джерела інформації:

- 15 1. Державна Фармакопея України /Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". - Доповнення 2. - Харків: PIPEГ. - 2008. -С 206-230.
2. United States Pharmacopeia 30-National Formulary 25. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention, Inc., 2007. - P. 1650.
3. British Pharmacopoeia 2012 [Електронний ресурс] - Режим доступу до сайту:
20 <http://p2012.infostar.com.cn/Bp2012.aspx?a=display&id=8173>.
4. Council of Europe. European Pharmacopoeia. Monographs. European Pharmacopoeia 7.0 (7th ed). Vol. 2. January 2011.
5. Qunying X. Determination of Cefazolin Sodium for Injection by Polarimetry / X. Qunying, D. Chun // China pharmacist. - 2004. - № 7. - P. 566-567.
- 25 6. Державна Фармакопея України /Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". - Доповнення 2. - Харків: PIPEГ. - 2008. -С 85-100.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

30 Спосіб кількісного визначення цефазоліну натрію у субстанції методом поляриметрії, що включає приготування досліджуваного розчину шляхом розчинення точної наважки цефазоліну натрію у фосфатному буферному розчині з подальшим визначенням кута обертання та розрахунком вмісту цефазоліну натрію, який **відрізняється** тим, що додатково готується розчин

35 робочого стандартного зразка з розведенням 0,05 г/мл, для розведення використовують фосфатний буферний розчин рН 7,0, вимірювання кута обертання розчинів проводять за довжини хвилі D-лінії спектра натрію ($\lambda = 589,3$ нм), при температурі 20 ± 2 °С, кут обертання кожної проби вимірюють п'ять разів з вийманням поляриметричної трубки завдовжки 2 дм, вміст цефазоліну натрію у субстанції визначають методом стандарту.



Фіг.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

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