



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **145966** (13) **U**
(51) МПК (2021.01)
G01N 30/00
B01D 15/08 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2020 04075	(72) Винахідник(и): Логойда Лілія Святославівна (UA), Пелешок Катерина Євгеніївна (UA), Піпонські Мар'ян (MD)
(22) Дата подання заявки: 06.07.2020	
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 14.01.2021	(73) Володілець (володільці): ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО, вул. Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001 (UA)
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 13.01.2021, Бюл.№ 2	

(54) СПОСІБ ХРОМАТОГРАФІЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ВАЛСАРТАНУ ТА АТЕНОЛОЛУ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

(57) Реферат:

Спосіб хроматографічного визначення валсартану та атенололу в лікарських засобах включає приготування розчинів з подальшим їх хроматографуванням і розрахунком кількісного вмісту валсартану та атенололу. Хроматографування проводиться з використанням хроматографічної колонки Discovery C18 (4.6 mm i.d. × 150 mm, 5 μm) та умов ізократичного елюювання з рухомою фазою, що складалася з 20 % ацетонітрилу, 80 % 0,16 % розчину амонію ацетату та 0,2 % 1,5 М розчину тетраметиламонію гідроксиду (об./об.).

UA 145966 U

UA 145966 U

Корисна модель належить до фармації, зокрема до фармацевтичного аналізу, а саме розробки методів аналізу АФІ в лікарських засобах.

За даними літератури кількісне визначення валсартану та атенололу в лікарських засобах можна проводити методами спектрофотометрії та рідинної хроматографії [1-6], проте немає описаних методів аналізу одночасного визначення валсартану та атенололу в лікарських засобах.

Відомий спосіб хроматографічного визначення валсартану в лікарських засобах [7].

Згідно з даним способом, використовувався простий, чутливий та специфічний метод рідинної хроматографії з УФ-детектуванням для кількісного визначення валсартану в монопрепаратах. Хроматографування проводили на колонці **terra C18* з рухомою фазою, що складалася з фосфатного буферного розчину рН 3 та ацетонітрилу (50:50, об /об).

Відомий спосіб хроматографічного визначення атенололу в лікарських засобах [8].

Згідно з даним способом, використовувався простий, чутливий та специфічний метод рідинної хроматографії з УФ-детектуванням для кількісного визначення атенололу в монопрепаратах. Хроматографування проводили на колонці Beckman Ultrasphere ODS з рухомою фазою, що складалася з ацетонітрилу, метанолу та 0,02 М фосфатного буферного розчину рН 5 (20:20:60, об /об /об).

В основу корисної моделі поставлено задачу створення простого способу визначення валсартану та атенололу в лікарських засобах, використовуючи хроматографічну колонку Discovery C18 (4.6 mm i.d.X150 mm, 5 μ m) та умови ізократичного елювання з рухомою фазою, що складалася з 20 % ацетонітрилу, 80 % 0,16 % розчину амонію ацетату та 0,2 % 1,5 М розчину тетраметиламонію гідроксиду (об./об.).

Розроблені хроматографічні умови зменшують час хроматографування та кількість використовуваної рухомої фази, що відповідно знижує аналіз витрат, та водночас забезпечує необхідну специфічність, точність і відтворюваність результатів аналізу.

Поставлена задача вирішується таким чином, що, згідно з корисною моделлю, спосіб хроматографічного визначення валсартану та атенололу в лікарських засобах включає приготування розчинів з подальшим їх хроматографуванням і розрахунком кількісного вмісту валсартану та атенололу. При цьому передбачено використання хроматографічної колонки Discovery C18 (4.6 mm i.d.X150 mm, 5 μ m) та умови ізократичного елювання з рухомою фазою, що складалася з 20 % ацетонітрилу, 80 % 0,16 % розчину амонію ацетату та 0,2 % 1,5 М розчину тетраметиламонію гідроксиду (об./об.).

Загальний час хроматографування складає 6 хв, тому розроблена аналітична методика визначення валсартану та атенололу в лікарських засобах є експресною. Запропоновані нами хроматографічні умови зменшують час хроматографування та кількість використовуваної рухомої фази, що відповідно знижує аналіз витрат, та водночас забезпечує необхідну специфічність, точність і відтворюваність результатів аналізу. Придатність аналітичної методики була підтверджена валідаційними характеристиками, які висуваються до аналітичних методик [9,10].

Суть корисної моделі пояснюється кресленнями.

На фіг. 1 – зображені ВЕРХ-хроматограми, одержані при кількісному визначенні валсартану та атенололу в лікарських засобах.

На фіг. 2 - графік лінійної залежності площі піку від концентрації в умовах ВЕРХ-УФ визначення валсартану в таблетках.

На фіг. 3 - графік лінійної залежності площі піку від концентрації в умовах ВЕРХ/УФ визначення атенололу в таблетках.

Приклад 1

Вивчення лінійності проводили на всьому діапазоні застосування методики з використанням модельних розчинів зразків. Отримані результати були статистично оброблені методом найменших квадратів відповідно до вимог ДФУ. Отримані результати були оброблені за допомогою методу найменших квадратів для рівняння $y = m \cdot x + b$. Графіки залежності площі піків від концентрації наведено на фіг. 2, 3.

Параметри лінійності відповідають вимогам ДФУ на всьому діапазоні аналізованих концентрацій.

Приклад 2

Для перевірки правильності та прецизійності методики готували суміші з точно відомим вмістом АФІ, які охоплювали діапазон застосування методики. Відповідно до вимог ДФУ розраховували такі критерії: систематична похибка $\delta\%$ (для правильності) та відносний довірчий інтервал Δz (для прецизійності). Результати дослідів та проведених розрахунків наведено в таблицях 1, 2.

Таблиця 1

Результати вивчення правильності та прецизійності методики кількісного визначення валсартану методом ВЕРХ/УФ

Модельні розчини	Вміст валсартану, %		Відношення знайденого до введеного, $Z_i = (Y_i/x_i) \cdot 100 \%$
	Введено, $X_i = (m_i/m_{rs}) \cdot 100 \%$	Знайдено, $Y_i = (S_i/S_{rs}) \cdot 100 \%$	
M1	70.02	70.10	100.11
M2	80.51	80.75	100.30
M3	89.87	90.03	100.18
M4	95.09	95.31	100.23
M5	100.01	99.78	99.77
M 6	104.91	105.26	100.33
M7	110.45	110.85	100.36
M8	120.43	120.58	100.12
M9	130.00	130.27	100.21
Середнє значення, Z , %			100.18
Стандартне відхилення, S_z , %			0.18
Відносний довірчий інтервал $\Delta z = t(95\%, 8) \cdot S_z = 2,3060 S_z$, %			0.41
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta z \leq \max \Delta A_s = 2,4 \%$			виконується (<2.4)
Систематична похибка $\delta = Z - 100 $, %			0.18
Критерій невизначеності систематичної похибки $\delta \leq \max \delta \%$			виконується (<0.77)
Загальний висновок про методику			Коректна

Таблиця 2

Результати вивчення правильності та прецизійності методики кількісного визначення атенололу методом ВЕРХ/УФ

Модельні розчини	Вміст атенололу, %		Відношення знайденого до введеного, $Z_i = (Y_i/x_i) \cdot 100 \%$
	Введено, $X_i = (m_i/m_{rs}) \cdot 100 \%$	Знайдено, $Y_i = (S_i/S_{rs}) \cdot 100 \%$	
M1	70.01	70.09	100.11
M2	80.34	80.81	100.59
M3	89.96	90.12	100.18
M4	95.15	95.29	100.15
M5	100.01	99.79	99.78
M6	104.96	105.19	100.22
M7	110.55	110.79	100.22
M8	120.14	120.19	100.04
M9	130.00	130.27	100.21
Середнє значення, Z , %			100.17
Стандартне відхилення, S_z , %			0.21
Відносний довірчий інтервал $\Delta z = t(95\%, 8) \cdot S_z = 2,3060 S_z$, %			0.48
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta z \leq \max \Delta A_s = 2,4 \%$			виконується (<2.4)
Систематична похибка $\delta = Z - 100 $, %			1.17
Критерій невизначеності систематичної похибки $\delta \leq \max \delta \%$			виконується (<0.77)
Загальний висновок про методику			Коректна

Експериментальні результати прецизійності характеризуються припустимим розкиданням відносно середнього i , відповідно низьким стандартним відхиленням S_z % на всьому діапазоні концентрацій. Середня похибка методики була незначною, що характеризує достатню близькість середнього результату отриманої площі піка до його номінального значення.

Таким чином, заявлений спосіб хроматографічного одночасного визначення валсартану та атенололу у лікарських засобах є простим, експресним, економічно доступним та може бути використаним для аналізу якості в лабораторіях з контролю якості лікарських засобів.

Джерела інформації:

1. Gupta, K.R., A.R. Wadodkar, and S.G. Wadodkar (2010). UV-Spectrophotometric methods for estimation of valsartan in bulk and tablet dosage form. International Journal of ChemTechResearch 2: 985-989.

2. Kul, D., B. Dogan-Topal, T. Kutucu, B. Uslu, and S.A. Ozkan. (2010). Highperformance liquid chromatographic and first derivative of the ratio spectrophotometric determination of amlodipine and valsartan in their binary mixtures. Journal of AOAC International 93(3): 882-890.

3. Rao R.N., S. Bompelli, P.K. Maurya. (2011). High-performance liquid chromatographic determination of anti-hypertensive drugs on dried blood spots using a fluorescence detector-method development and validation. Biomedical Chromatography 25: 1252-1259.

4. Raju V.B., A.L. Rao. (2011). Reversed phase HPLC analysis of valsartan in pharmaceutical dosage forms. IJCEPr 2: 56-60.

5. Державна Фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". 2015. 1128 с

6. Державна Фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". 2015. Т. 1. 1128 с.

7. Державна фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Харків: Державне підприємство "Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів". 2014. Т. 2. 724 с

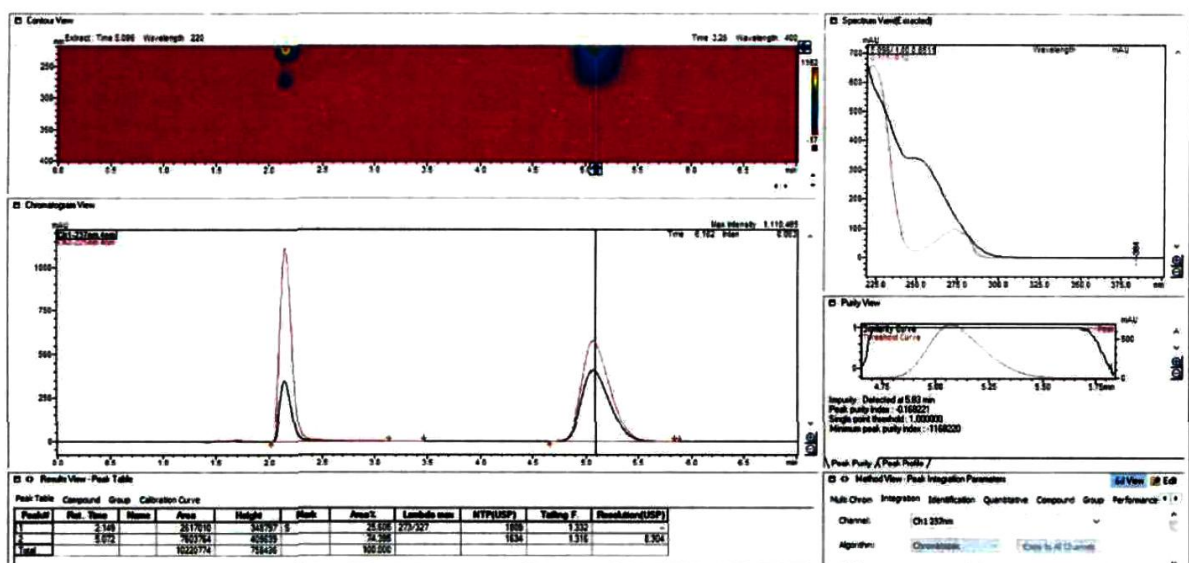
8. Державна фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Харків: Державне підприємство "Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів". 2014. Т. 3. 732 с

9. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1). Geneva: ICH, 1995. 13 p.

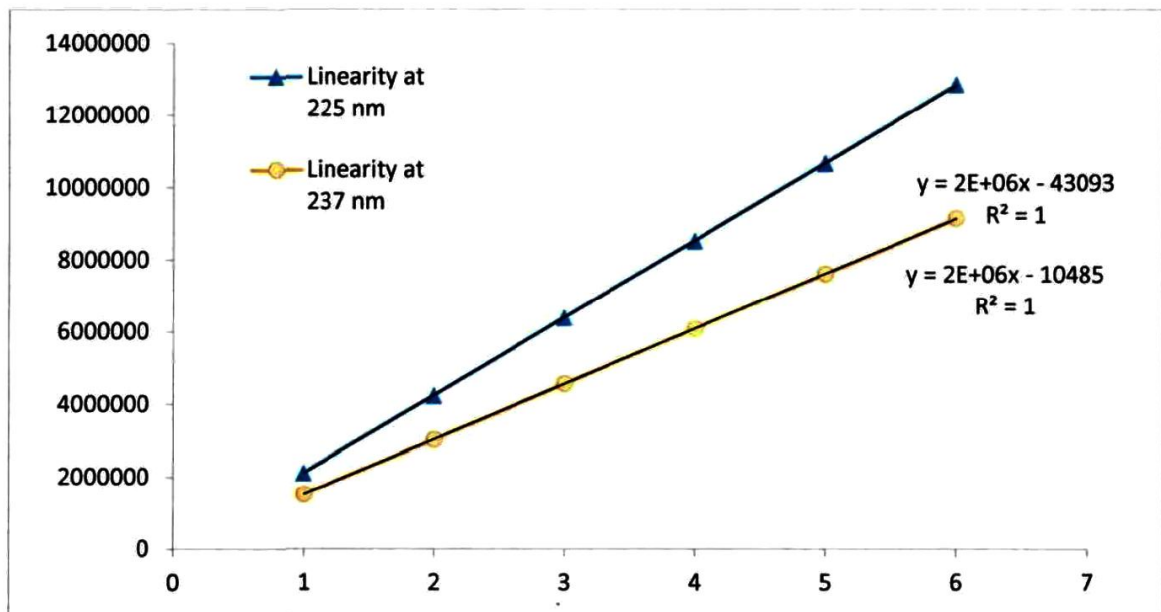
10. Гризодуб А. И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3 т. /под ред. чл.-кор. НАН Украины В.П. Георгиевского. Харьков: HTMT, 2011. Т. 3. С. 934-1063.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

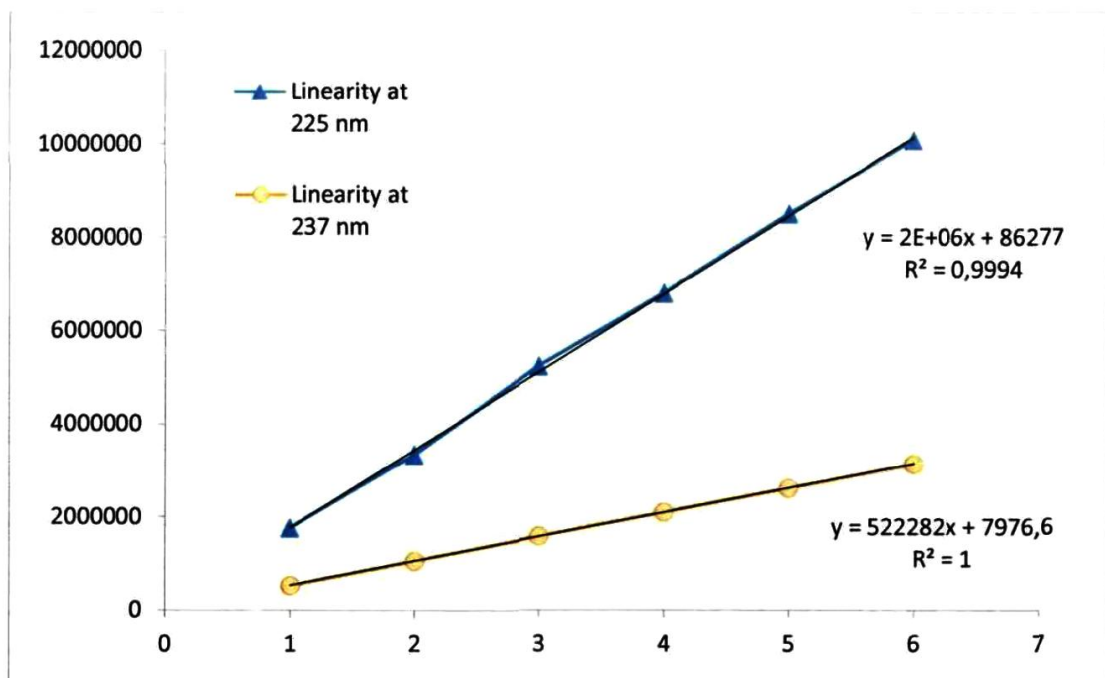
Спосіб хроматографічного визначення валсартану та атенололу в лікарських засобах, який включає приготування розчинів з подальшим їх хроматографуванням і розрахунком кількісного вмісту валсартану та атенололу, при цьому хроматографування проводиться з використанням хроматографічної колонки Discovery C18 (4.6 mm i.d. × 150 mm, 5 μm) та умов ізократичного елювання з рухомою фазою, що складалася з 20 % ацетонітрилу, 80 % 0,16 % розчину амонію ацетату та 0,2 % 1,5 М розчину тетраметиламонію гідроксиду (об./об.).



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3