

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

90 583

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 30.03.74 (P. 169 966)

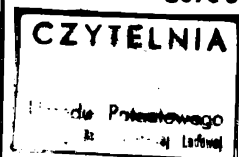
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.10.75

Opis patentowy opublikowano: 15.10.1977

MKP G01n 31/06
C07c 169/26

Int. Cl.² G01N 31/06
C07J 9/00



Twórca wynalazku: Włodzimierz Grabowicz

**Uprawniony z patentu: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Pabianice (Polska)**

Sposób ilościowego oznaczania prednisolonu i jego pochodnych przy węglu C-21

Przedmiotem wynalazku jest kolorymetryczny sposób ilościowego oznaczania 11 β , 17 α , 21-trójhidroksy-2,20-dwuoksypregnadienu-1,4 (prednisolon) i 21-acetoksy-11 β 17 α -dwuhydroksy-3,20-dwuoksopregnadienu-1,4, mających zastosowanie w lecznictwie.

Do oznaczenia prednisolonu i innych jego pochodnych przy węglu C-21 stosuje się ogólnie znane metody kolorymetryczne, spektrofotometryczne, chromatograficzne, polarograficzne.

Kolorymetryczna metoda oznaczania prednisolonu oparta na reakcji barwnej z chlorkiem trójfenylotetrazoliowym jest uciążliwa ze względu na konieczność zachowania ścisłych warunków eksperymentalnych. Wykonuje się ją w atmosferze azotu. Metoda ta, jak i inne znane sposoby oznaczania prednisolonu dają dobre wyniki, jeżeli analizuje się preparaty czyste.

Oznaczanie prednisolonu wobec innych związków chemicznych i innych kortykoidów jest utrudnione i prowadzi się do kłopotliwego jednoczesnego stosowania wielu metod, przeważnie chromatograficznych, umożliwiających rozdział składników i wnioskowanie o jakości badanej próbki.

Obecnie stwierdzono, że można kolorymetrycznie oznaczyć ilościowo prednisolon i jego pochodne przy węglu C-21 w preparatach czystych, technicznych, w roztworach lub lekach, a także w obecności innych składników, nawet w obecności kortykoidów, jeżeli do roztworu organicznego zawierającego prednisolon lub jego pochodne przy węglu C-21, dodaje się kwasu siarkowego i ogrzewa próbę we wrzącej łaźni wodnej. Kwas siarkowy podczas ogrzewania roztworu organicznego reaguje z prednisolonem i jego pochodnymi przy węglu C-21 powodując zabarwienie próby na kolor czerwonoamarantowy o intensywności proporcjonalnej do ilości zawartego w niej prednisolonu czy wymienionej pochodnej.

W oznaczeniu prednisolonu i jego pochodnych przy węglu C-21 sposobem według wynalazku nie przeszkadzają w ogóle kortykoidy, które przy węglu C-11 nie zawierają grupy hydroksylowej i substancje, które nie reagują z kwasem siarkowym, powodującym zabarwienie lub wytrącanie się osadów, na przykład pochodne fenolu jak p-acetyloaminofenol.

Przykładem oznaczania prednisolonu obok innych substancji jest jego oznaczanie w tabletkach zawierających oprócz prednisolonu, paracetamol, chloroxazon.

Zgodnie z wynalazkiem ilościowe oznaczanie prednisolonu i jego pochodnych przy węglu C-21 przeprowadza się w mieszaninie kwasu siarkowego z rozpuszczalnikiem organicznym, a zwłaszcza z etanolem lub metanolem, chloroformem, eterem, kwasem octowym lodowatym, bądź w ich mieszaninach po dokładnym wymieszaniu próby, odczekaniu nie mniej, niż 20 minut, ogrzewaniu we wrzącej łaźni wodnej do czasu przejścia barwy roztworu z koloru niebieskiego w amarantowoczerwony, a następnie ochłodzeniu i wykonaniu pomiaru absorpcji tego roztworu w widzialnym zakresie widma przy maksimum absorpcji występującym przy długości fali $540\text{ }\mu\text{m}$.

W obliczeniach ilościowych przyjmuje się za podstawę wartość absorpcji, która jest proporcjonalna do ilości oznaczanego składnika.

Przykład I. Do 1 ml metanolowego lub chloroformowego roztworu zawierającego 0,3 mg prednisolonu, dodaje się 9 ml etanolowego roztworu kwasu siarkowego (1,1 : 1), miesza w probówce, pozostawia w spokoju na 30 minut, wstawia do wrzącej łaźni i ogrzewa w temperaturze $95\text{--}100^{\circ}\text{C}$ przez 20 minut, chłodzi i wykonuje pomiar absorpcji przy długości fali $540\text{ }\mu\text{m}$ wobec odnośnika: 1 ml metanolu i 9 ml etanolowego roztworu kwasu siarkowego. Zawartość prednisolonu oblicza się z podstawowego wzoru kolorymetrii $c = A \cdot f$, po uprzednim wyznaczeniu wartości liczbowej współczynnika „f” na wzorcowych roztworach zawierających 0,3 mg prednisolonu w 1 ml roztworu organicznego.

Przykład II. Do sproszkowanych tabletek zawierających około 3 mg prednisolonu, dodaje się 10 ml metanolu, miesza w zakrytej kolbie przez 15 minut, sączy, pobiera z przesączu pipetą 1 ml roztworu, dodaje 9 ml etanolowego roztworu kwasu siarkowego i postępuje dalej identycznie jak podano w przykładzie I.

Przykład III. Do sproszkowanych, barwionych tabletek zawierających inne substancje czynne jak paracetamol, chloroxazon, odważki zawierającej około 3 mg prednisolonu, dodaje się 10 ml kwasu octowego lodowatego, miesza w zakrytej kolbie przez 15 minut, sączy, pobiera z przesączu pipetą 1 ml roztworu, dodaje 9 ml etanolowego roztworu kwasu siarkowego (1,1 : 1) i postępuje dalej identycznie jak podano w przykładzie I z tą różnicą, że pomiar absorpcji wykonuje się przy długości fali $530\text{ }\mu\text{m}$ i współczynnik „f” wyznacza się na roztworach wzorcowych prednisolonu, przygotowanych w kwasie octowym lodowatym, z innymi substancjami czynnymi w odpowiedniej ilości do zawartości ich w tabletkach.

Przykład IV. Do 1 ml metanolowego lub chloroformowego roztworu zawierającego 0,3 mg prednisolonu octanu, dodaje się 9 ml etanolowego roztworu kwasu siarkowego (1,1 : 1), miesza w probówce, pozostawia w spokoju na 30 minut, wstawia do wrzącej łaźni wodnej i ogrzewa w temperaturze $95\text{--}100^{\circ}\text{C}$ przez 20 minut, chłodzi i wykonuje pomiar absorpcji przy długości fali $540\text{ }\mu\text{m}$ wobec odnośnika: 1 ml metanolu i 9 ml etanolowego roztworu kwasu siarkowego. Zawartość prednisolonu oblicza się z podstawowego wzoru kolorymetrii $c = A \cdot f$, po uprzednim wyznaczeniu wartości liczbowej współczynnika „f” na wzorcowych roztworach zawierających 0,3 mg prednisolonu octanu w 1 ml roztworu organicznego.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób ilościowego oznaczania prednisolonu i jego pochodnych przy węglu C-21, z n a m i e n n y t y m, że do organicznego roztworu prednisolonu lub prednisolonu octanu, a zwłaszcza metanolowego, dodaje się etanolowego roztworu kwasu siarkowego, miesza, pozostawia na 20–60 minut, ogrzewa we wrzącej łaźni wodnej przez 15–30 minut, chłodzi i wykonuje pomiar absorpcji promieniowania zabarwionego na kolor czerwonoamarantowy roztworu w widzialnej części widma przy długości fali wykazującej maksimum absorpcji $\lambda \sim 540\text{ }\mu\text{m}$, obliczając zawartość preparatu w analizowanej próbce znanymi sposobami.