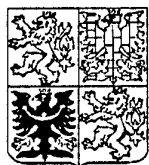


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 4695-89

(22) Přihlášeno: 07. 08. 89

(40) Zveřejněno: 13. 08. 91

(47) Uděleno: 28. 04. 93

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16. 06. 93

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁵:
G 01 N 30/02

(73) Majitel patentu:

Galena, s. p., Opava-Komárov, CZ;

(72) Původce vynálezu:

Benešová Květoslava RNDr., Opava, CZ;

Pavelek Zdeněk RNDr., Opava, CZ;

(54) Název vynálezu:

Způsob stanovení

1-(4-amino-4-oxo-3,3-difenylbutyl)

**-1-methylpiperidiniumbromidu a
methylesteru**

2-(4-(2-(1-piperidinyl)-ethoxy)

**benzoyl)benzoové kyseliny v kapalných
lékových formách**

(57) Anotace:

Stanovení 1-(4-amino-4-oxo-3,3-difenylbutyl)-1-methylpiperidiniumbromidu a methylesteru 2-(4-(2-(1-piperidinyl)-ethoxy)benzoyl)benzoové kyseliny ve vzorcích farmaceutických přípravků je prováděno kapalinovou chromatografií. K separaci se používá sorbentu silikagelového typu s kovalentně vázanými kyanoethylovými skupinami. Mobilní fáze je tvořena roztokem hydrogenfosforečnanu draselného a dihydrogenfosforečnanu draselného ve směsi acetonitrilu s destilovanou vodou.

Způsob stanovení 1-(4-amino-4-oxo-3,3-difenylylbutyl)-1-methylpiperidiniumbromidu a methylesteru 2-{4-[2-(1-piperidinyl)-ethoxy]benzoyl}benzoové kyseliny v kapalných lékových formách

Vynález se týká stanovení 1-(4-amino-4-oxo-3,3-difenylylbutyl)-1-methylpiperidiniumbromidu, dále jen bromidu fempiverinia, a methylesteru kyseliny 2-{4-[2-(1-piperidinyl)-ethoxy]benzoyl}benzoové, dále jen pitofenonu, zvláště ve farmaceutických přípravcích.

Tyto látky jsou stanovovány metodami založenými na extrakci a následném spektrofotometrickém stanovení, respektive na reakci s činidlem obsahujícím kyanid draselný a následném fotometrickém stanovení. Uvedené metody jsou časově velmi náročné.

K novějším metodám patří fotometrické stanovení [J. Vachek, B. Kakáč: Českoslov. farm. 30, 320 (1978)], založené na reakci chloridu pitofenonu a bromidu fempiverinia s tropeolinem 000, extrakcí vzniklého produktu do chloroformu a jeho fotometrické stanovení. Toto stanovení bylo použito pro analýzu injekčního přípravku Algospan. V další práci [J. A. de Schutter, P. de Moerloose: J. Chromatogr. 450, 337 (1988)] využívají iontopárové kapalinové chromatografie pro stanovení složek anticholinergických léků, mezi jinými i bromidu fempiverinia, které ovšem není odděleno od isopropamid jodidu.

Způsob stanovení chloridu pitofenonu a bromidu fempiverinia podle vynálezu umožňuje stanovení obou těchto látek vedle sebe po pouhém naředění vzorku. Podstata vynálezu spočívá ve stanovení chloridu pitofenonu a bromidu fempiverinia kapalinovou chromatografií na koloně naplněné sorbentem silikagelového typu s kovalentně vázanými kyanoethylovými skupinami o velikosti částí 5 až 10 μm metodou vnějšího standardu. Mobilní fáze je tvořena roztokem dihydrogenfosforečnanu draselného o koncentraci 20 mol/m^3 a hydrogenfosforečnanu draselného a koncentraci 20 mol/m^3 ve směsi 20 až 80 % obj. acetonitrilu a 80 až 20 % obj. destilované vody. Průtok mobilní fáze je v rozmezí 0.5 až 1.5 ml/min . Všechny vzorky včetně roztoku standardu jsou ředěny mobilní fází.

Způsob stanovení podle vynálezu je vhodný pro svou jednoduchost, rychlost a spolehlivost. Umožňuje stanovení chloridu pitofenonu a bromidu fempiverinia v tekutých lékových formách bez předchozích úprav vzorku s přesností, která nebyla existujícími metodami zaručena. V neposlední řadě navrhované stanovení zrychluje a usnadňuje kontrolu léčiv a tím příznivě ovlivňuje ekonomiku výroby.

Příklad 1

Chemikálie: hydrogenfosforečnan draselný p.a.
 dihydrogenfosforečnan draselný p.a.
 acetonitril pro HPLC
 voda destilovaná

Přístroje: kapalinový chromatograf ve spojení
s integrátorem
spektrofotometrický detektor
kolona skleněná, 150 x 3 mm, naplněná
sorbentem silikagelového typu s kova-
lentně vázanými kyanoethylovými skupi-
namí o velikosti částic 7 μm

Chromatografické podmínky:

Mobilní fáze: 25 % obj. acetonitril
75 % obj. destilovaná voda
hydrogenfosforečnan draselný 20 mol/m³
dihydrogenfosforečnan draselný 20 ml/m³

Průtok: 1 ml/min

Detekce: UV 220 nm/citlivost 0.08 abs. jednotek
pro bromid fenpiverinia
UV 245 nm/citlivost 0.08 abs. jednotek
pro chlorid pitofenonu

Reteční časy: bromid fenpiverinia 16.7 min
chlorid pitofenonu 24.0 min

Příprava standardu:

1 g chloridu pitofenonu a 0.02 g bromi-
du fenpiverinia bylo rozpuštěno v 85 %
roztoku acetonitrilu a doplněno na
200 ml. Z tohoto roztoku byly pipeto-
vány 2 ml a doplněny mobilní fází na
10 ml

Příprava vzorku:

2 ml vzorku byly zředěny mobilní fází
na 10 ml

Deklarovaný obsah byl 0.100 g/l bromidu fenpiverinia a 5.00
g/l chloridu pitofenonu, nalezený obsah byl 0.0996 g/l bromidu
fenpiverinia a 5.087 g/l chloridu pitofenonu.

Příklad 2

Chemikálie: hydrogenfosforečnan draselný p.a.
dihydrogenfosforečnan draselný p.a.
acetonitril pro HPLC
voda destilovaná

Přístroje: kapalinový chromatograf ve spojení s in-
tegrátorem
spektrofotometrický detektor
kolona skleněná, 150 x 3 mm, naplněná
sorbentem silikagelového typu s kova-
lentně vázanými kyanoethylovými skupi-
namí o velikosti částic 7 μm

Chromatografické podmínky:

Mobilní fáze: 60 % obj. acetonitril
40 % obj. destilovaná voda
hydrogenfosforečnan draselný 5 mol/m³
dihydrogenfosforečnan draselný 5 mol/m³

Průtok: 1 ml/min

Detekce: UV 240 nm/citlivost 0.08 abs. jednotek

Retenční časy: chlorid pitofenonu 5.6 min
bromid fempiverinia 7.5 min

Příprava standardu:

0.3 g chloridu pitofenonu a 0.1 g bromidu fempiverinia bylo rozpuštěno v 85 % acetonitrilu a doplněno na objem 200 ml. Z tohoto roztoku byly pipetovány 2 ml a mobilní fázi doplněny na 10 ml.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

Způsob stanovení 1-(4-amino-4-oxo-3,3-difenylbutyl)-1-methylpiperidiniumbromidu a methylesteru kyseliny 2-{4-[2-(2-(1-piperidinyl)-ethoxy)benzoyl}benzoové kapalinovou chromatografií metodou vnějšího standardu na koloně naplněné sorbentem silikagelového typu s kovalentně vázanými kyanoethylovými skupinami, vyznačující se tím, že eluce se provede mobilní fází tvořenou roztokem hydrogenfosforečnanu draselného o koncentraci 5 až 25 mol/m³ a dihydrogenfosforečnanu draselného o koncentraci 5 až 25 mol/m³ ve směsi 20 až 80 % obj. acetonitrilu a 80 až 20 % obj. destilované vody, přičemž všechny vzorky včetně standardních jsou ředěny mobilní fází.

Konec dokumentu
