



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

232991

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 12 07 83
(21) (PV 5276-83)

(51) Int. Cl.³
G 01 N 31/16

(40) Zveřejněno 17 07 84

(45) Vydáno 15 07 86

(75)

Autor vynálezu

TRTÍK BOHUMIL ing., OPAVA

(54) Způsob stanovení obsahu námelových alkaloidů a jejich derivátů

Postupem podle vynálezu lze velmi jednoduše a rychle stanovit obsah peptidických námelových alkaloidů a jejich derivátů a derivátů lisuridu a nikotergolinu, s molekulovou hmotností vyšší než 330, např. v léčivých přípravcích, v centigramové a miligramové pracovní oblasti, i v přítomnosti doprovodných látek bez předchozí izolace, metodou extrakční titrace v systému chloroform - vodná fáze ($\text{pH} < 3$), odměrným roztokem anionaktivního tenzidu, na barevný indikátor.

Vynález se týká stanovení obsahu námelových alkaloidů a jejich derivátů, zejména v lékových formách, v centigramové a miligramové pracovní oblasti.

Ke stanovení obsahu námelových alkaloidů se používá v převážné míře fotokolorimetrie po reakci s Van Urkovým činidlem, spektrotometrie v ultrafialové oblasti a titrace v nevodném prostředí. V poslední době se pro analýzu směsí začíná v roztoucí míře používat vysokotlaké kapalinové chromatografie. Uvedené metody se vyznačují přednostmi, ale i některými nedostatky. Například fotokolorimetrická metoda s Van Urkovým činidlem je nejvíce propracovaná a používaná, ale alkaloidy je nutné ze směsí nejdříve separovat a přesto reakce u přečištěných vzorků není vždy spolehlivá a neposkytuje kvantitativní výsledky. Metoda spektrofotometrická je na přítomnost znečištěnin ještě citlivější a vhodná prakticky jen pro čisté substance, stejně jako titrace v nevodných prostředcích, kde navíc musí být zachována podmínka bezvodného prostředí. Metoda vysokotlaké kapalinové chromatografie, nejdůležitější a nejrychlejší, je značně přístrojově náročná a pro stanovení celkového obsahu málo přesná.

Nově byla, ke stanovení obsahu námelových alkaloidů a jejich derivátů, použita jednoduchá metoda, přístrojově nenáročná, rychlá a dostatečně přesná, vyznačující se tím, že se odebere potřebná část vzorku a bez jakéhokoliv čištění se ztitruje metodou extrakční titrace v systému chloroform - vodná fáze (pH 4,3) odměrným roztokem vhodného anionaktivního tenzidu na vhodný barevný indikátor. Jako nejvhodnější anionaktivní tenzid se ukázal být roztok laurylsíranu sodného či dioktylsulfojantarátu sodného a jako indikátor roztok dimethylové žlutí nebo indikátory směšené, např. dimethylová žlutí-methylenová modř. K dosažení optimálního pH je nejvhodnější 10% kyselina sírová, nebo pro nehydrogenované alkaloidy ergotaminové skupiny 10% kyselina chlorovodíková v případě titrace odměrným roztokem laurylsíranu sodného, nebo tlumivý roztok o pH 2,8 v případě titrace odměrným roztokem dioktylsulfojantarátu sodného.

Výhodou způsobu stanovení podle vynálezu je rychlost stanovení, dostatečná citlivost a přesnost. Ve srovnání s acidimetrickou titrací v nevodném prostředí dává metoda stejně přesné výsledky a má řadu předností. Odměrné roztoky jsou stálejší a postup stanovení jednodušší, neboť většina doprovodných látek nepůsobí rušivě a odpadá tedy separace. Extrakční titrace jsou specifitější, neboť samotná přítomnost dostatečně zásadité funkce vždy nepostačuje, je žádoucí, aby molekulová hmotnost base nebyla nižší než 330, čehož lze využít při selektivním stanovení léčiva bez separace od jeho degradačních produktů či nečistot z výroby, které jsou rovněž zásaditého charakteru, ale s menší molekulovou hmotností.

Kvantitativně stanovit uvedeným způsobem lze tyto námelové alkaloidy či jejich deriváty: ergotamin, ergocristin, ergocornin, ergokryptin, ergotoxin, bromergokryptin, diironyl, lisurid, nikotergolin a jejich optické isomery nebo 9,10-dihydroderiváty ve formě bazí nebo solí (methansulfonáty, ethansulfonáty, vinany apod.). Netitrují se např.: kyselina lysergová, ergin, ergometrin, methylegometrin, lysergol a jejich optické isomery nebo 9,10-dihydroderiváty.

Další podrobnosti vyplývají z následujících příkladů provedení.

Příklady provedení

P ř í k l a d 1

Do vhodné zábrusové banky se naváží (odpipetuje) takové množství námelového alkaloidu (roztoku námelového alkaloidu) odpovídající spotřebě titračního činidla cca 10 ml, přidá se 20 ml vody, 25 ml chloroformu, 5 ml 10% kyseliny sírové a 0,25 ml dimethylové žlutí (0,1% roztok v chloroformu). Silně se protřepe, přičemž se chloroformová vrstva zbarví žlutě. Titruje se 0,001 mol/l (resp. 0,01 mol/l) odměrným roztokem laurylsíranu sodného (příprava:

Připraví se 0,01 mol/l roztok rozpuštěním 2,884 g laurylsíranu sodného v 1 000 ml vody. Faktorizace: Faktor se stanoví nejlépe na stanovovanou látku nebo na chlorid chlorpromazina s navázkou 70 mg za uvedených podmínek. Roztok 0,001 mol/l se připraví zředěním tohoto roztoku. Roztok je stálý.) za silného protřepávání až do oranžově-červeného zbarvení chloroformové vrstvy, nejlépe do stejného odstínu zbarvení, v porovnání se zbarvením u slepé zkoušky. Zbarvení se kontroluje vždy po rozdělení obou vrstev.

P ř í k l a d 2

Stanovuje se obsah soli ergotaminu, báze ergotaminu či jiného alkaloidu ergotaminové skupiny.

Postupuje se tak jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že k okyselení se použije 5 ml 10% kyseliny chlorovodíkové.

P ř í k l a d 3

Do vhodné zábrusové banky se naváží (odpipetuje) takové množství námelového alkaloidu (roztok námelového alkaloidu) odpovídající spotřebě titračního činidla cca 10 ml, přidá se 10 ml vody, 5 ml tlumivého roztoku pH 2,8 (příprava: 6,6 g trihydrátu octanu sodného se rozpustí v 800 ml vody, přidá se takové množství kyseliny octové, aby vzniklo pH 2,8 a doplní se vodou do 1 000 ml), 5 ml směsného indikátoru (0,003 g dimethylové žlutí a 0,003 g oracetové modři B se rozpustí ve 100 ml chloroformu) a 40 ml chloroformu. Titruje se odměrným roztokem dioktylsulfojanteranu sodného (příprava: Připraví se 0,01 mol/l roztok rozpuštěním 4,5 g dioktylsulfojanteranu sodného v 1 000 ml vody a zfiltruje se. Faktor se stanoví nejlépe na stanovovanou látku nebo na chlorid chlorpromazina s navázkou 35 mg, za uvedených podmínek. Roztok 0,001 mol/l se připraví zředěním tohoto roztoku. Roztok je stálý), za intenzivního protřepávání do změny zeleného zbarvení chloroformové vrstvy na růžové.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob stanovení obsahu peptidických námelových alkaloidů a jejich derivátů skupiny ergotoxinové, ergotaminové, ergoxinové, dále derivátů lisuridu a nikotergolinu a jejich optických isomerů nebo 9,10-dihydroderivátů ve formě basí nebo solí, s molekulovou hmotností base vyšší než 330, zejména v lékových formách v centigramové a miligramové pracovní oblasti, vyznačující se tím, že se část vzorku obsahující námelový alkaloid či derivát, ztitruje metodou extrakční titrace ve dvojfázové soustavě chloroform-vodná fáze o pH<3, odměrným roztokem anionaktivního tenzidu, s výhodou laurylsíranu sodného či dioktylsulfojanteranu sodného na barevný indikátor, s výhodou na 0,1% roztok dimethylové žlutí v chloroformu.