

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

269 281

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl. ⁴
A 61 K 31/155

(21) PV 3823-88.I
(22) Přihlášeno 03 06 88

(40) Zveřejněno 12 09 89
(45) Vydáno 16 01 91

(75)
Autor vynálezu

PAVELEK ZDENĚK RNDr.,
BENEŠ KAREL RNDr., OPAVA

(54)

Způsob stanovení 2-[(benzyl-anilino)]-2-imidazolinu, 2-(naftyl-methyl)-2-imidazolinu a 2-(tert-butyl-3-hydroxy-2,6-dimethylbenzyl)-2-imidazolinu v lékových formách

(57) Stanovení 2-[(N-benzylanilino)-methyl]-2-imidazolinu, antazolinu, 2-(1-naftylmethyl)-2-imidazolinu, nafazolinu a 2-(tert-butyl-3-hydroxy-2,6-dimethylbenzyl)-2-imidazolinu, oxymetazolinu ve vzorcích farmaceutických přípravků je prováděno kapalinovou chromatografií. K separaci se používá sorbent silikagelového typu s kovalentně vázanými kyanoethylovými skupinami. Jako mobilní fáze se používá octanový pufr ve směsi acetonitrilu s vodou. Navržená metoda je výhodná pro kvantitativní stanovení a plně nahrazuje dříve používanou iontopérovou chromatografií.

Vynález se týká stanovení 2-[(N-benzylanilino)methyl]-2-imidazolinu, dále jen antazolinu, 2-(1-naftylmethyl)-2-imidazolinu, dále jen nafazolinu, a 2-(tert-butyl-3-hydroxy-2,6-dimethylbenzyl)-2-imidazolinu, dále jen oxymetazolinu, zvláště ve farmaceutických přípravcích, zejména v tekutých lékových formách.

Nejčastěji jsou tyto látky stanovovány kolorimetricky na základě barevných reakcí imidazolových derivátů. Bohužel nelze tímto způsobem postihnout stabilitu uvedených látek, protože nelze postihnout degradační produkty, které mají zachován imidazolový skelet.

K novějším metodám stanovení antazolinu, nafazolinu a oxymetazolinu patří stanovení pomocí kapalinové chromatografie. Původně byl jako sorbent použit silný katex (J. A. Mollica, et al.: Anal. Chem. 45, 1859 (1973)). Další práce již využívají reverzní sorbent (T. R. Koziol, et al.: J. Pharm. Sci. 68, 1135 (1979); J. Bauer, S. Krogh: J. Pharm. Sci. 72, 1347 (1983); G. Andermann, A. Richard: J. Chromatogr. 298, 189 (1984); G. Puglisi, et al.: J. Chromatogr. 369, 165 (1986); J. A. de Schutter, et al.: J. Chromatogr. 391, 303 (1987), přičemž mobilní fáze vždy obsahuje iontopárovací složku, pufr a směs vody s methanolem nebo acetonitrilem. Tyto metody poskytují kvalitativně dobré výsledky, ale v případě analýz vzorků, obsahujících tenzidy, je kvantitativní reprodukovatelnost malá vzhledem k ovlivnění tvorby iontových párů. Navíc je celá metoda zatížena časově dlouhou přípravou chromatografických podmínek.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob stanovení antazolinu, nafazolinu a oxymetazolinu podle vynálezu, jehož podstata spočívá ve stanovení kapalinovou chromatografií na koloně naplněné sorbentem silikagelového typu s kovalentně vázanými kyanoethylovými skupinami o velikosti částic 5 až 10 μm metodou vnějšího standardu. Mobilní fáze je tvořena roztokem octanu sodného o koncentraci 5 až 100 mol/m^3 a kyseliny octové o koncentraci 5 až 100 mol/m^3 ve směsi 40 až 85 % obj. acetonitrilu a 15 až 60 % obj. destilované vody. Průtok mobilní fáze je v rozmezí 0,4 až 2 ml/min , přičemž jsou všechny vzorky včetně roztoků standardu ředěny mobilní fází.

Způsob stanovení podle vynálezu je vhodný pro svoji jednoduchost, rychlost a spolehlivost. Umožňuje stanovení antazolinu, nafazolinu a oxymetazolinu v komplikovaných lékových formách, což nebylo dosavadními metodami zaručeno. V neposlední řadě navrhané stanovení zrychluje a usnadňuje kontrolu léčiv, a tím do značné míry příznivě ovlivňuje ekonomiku výroby.

Následující příklady způsob podle vynálezu pouze dokládají, ale neomezuji.

Příklad 1

Chemikálie: octan sodný p. a.

kyselina octová p. a.

acetonitril pro UV

destilovaná voda

Přístroje: kapalinový chromatograf ve spojení s počítačem integrátorem

spektrofotometrický detektor

kolona skleněná, 150 x 3 mm, naplněná sorbentem silikagelového typu s kovalentně vázanými kyanoethylovými skupinami o zrnění 5 μm

Chromatografické podmínky:

Mobilní fáze: 60 % obj. acetonitril, 40 % obj. destilovaná voda, octan sodný o koncentraci 20 mol/m^3 , kyselina octová o koncentraci 20 mol/m^3 .

Průtok: 0,5 ml/min

Detekce: UV, 235 nm, rozsah 0,16 abs. j.

Retenční časy: nafazolin 8,1 min

antazolin 10,9 min

Příprava standardu: 53 mg antazolinu a 21 mg nafazolinu se rozpustilo ve 100 ml mobilní fáze

Příprava vzorku: 5 ml vzorku bylo zředěno na 50 ml mobilní fázi.

Deklarovaný obsah byl 5 g/l antazolinu a 2 g/l nafazolinu, nalezený obsah byl 5,05 g/l antazolinu a 1,97 g/l nafazolinu.

Příklad 2

Chemikálie a přístroje jako v příkladě 1.

Chromatografické podmínky:

Mobilní fáze: 80 % obj. acetonitril, 20 % obj. destilovaná voda, 10 mol/m³ octan sodný, 10 mol/m³ kyselina octová.

Průtok: 0,5 ml/min

Detekce: UV, 235 nm, 0,16 abs. j.

Retenční čas oxymetazolinu byl 7,5 min

Příprava standardu: 10,1 mg oxymetazolinu bylo rozpuštěno ve 100 ml mobilní fáze

Příprava vzorku: 10 ml vzorku bylo doplněno na 100 ml mobilní fázi.

Deklarovaný obsah oxymetazolinu v přípravku byl 1 g/l, nalezený obsah činil 0,991 g/l.

PŘEDMĚT VÝNÁLEZU

Způsob stanovení 2-[(N-benzylanilino)methyl]-2-imidazolinu, 2-(1-naftylmethyl)-2-imidazolinu a 2-(tert-butyl-3-hydroxy-2,6-dimethylbenzyl)-2-imidazolinu kapalinovou chromatografií metodou vnějšího standardu na koloně naplněné sorbentem silikagelového typu s kovalentně vázanými kyanoethylovými skupinami, vyznačující se tím, že se eluce provádí mobilní fází tvořenou roztokem octanu sodného o koncentraci 10 až 100 mol/m³, kyseliny octové o koncentraci 10 až 100 mol/m³ ve směsi 40 až 85 % obj. acetonitrilu a 15 až 60 % obj. destilované vody, přičemž všechny vzorky se ředí mobilní fází.