



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 197 146

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 15 08 78
(21) PV 5319-78

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³ G 01 N 31/16

(40) Zveřejněno 31 07 79

(45) Vydáno 30 04 82

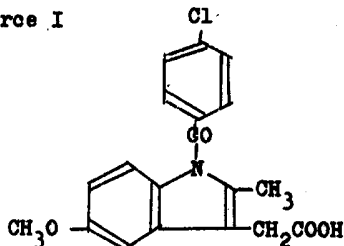
(75)

Autor vynálezu KÖRBL JIŘÍ ing. a JANČÍK FIEDR RNDr.CSc., PRAHA

(54) Způsob stanovení indometacinu

1

Vynález se týká způsobu stanovení indometacinu, tj. (N-p-chlorbenzoyl-2-methyl-5-methoxy-indolyl-3) octové kyseliny vzorce I



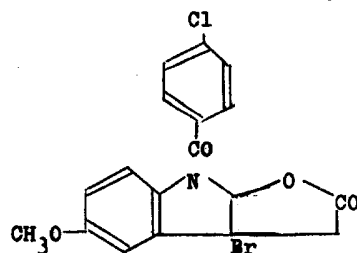
(I),

známého a klinicky používaného protizánětlivě účinného léčiva, a to stanovení v substanci i v lékových formách, zejména kapslích a čípcích.

Indometacin lze stanovit spektrofotometricky, polarograficky nebo alkalimetrickou titrací. Vzhledem k dávkování v lékových formách se jeví jako výhodnější stanovení odměrné pro relativně větší přesnost. Alkalimetrická titrace je však málo selektivní. Proto byly zkoumány jiné možnosti, zejména možnosti analytického využití reakce indometacinu s bremem.

Bylo zjištěno, že indometacin je sice možno přímo titrovat odměrným roztokem bromičnanu draselného v roztoku, který obsahuje vodu, kyselinu octovou, bromid draselný a kyselinu chlorovodíkovou za potenciometrické nebo ampérometrické indikace; výsledky na spotřebu dvou atomů bromu jsou však vyšší než 100%, podle složení titračního prostředí, a to až o 10 až 30 %.

Produkt bromace byl izolován a identifikován jako bromlaktón vzorce II



(II).

Je to žlutá krystalická látka, t.t. 111,5 až 112 °C, která delším stáním fialoví.

Pro $C_{19}H_{15}O_4$ $NBrCl$ (m.h. 436,70)

vypočteno: C 52,26 %, H 3,46 %, N 3,31 %, Br - Cl 26,42 %

nalezeno: C 52,59 %, H 3,49 %, N 3,14 %, Br - Cl 27,17 %

Struktura látky byla potvrzena ič- a NMR-spektry.

Dále bylo zjištěno, že brom v tomto bromlaktónu je aktivní v tom smyslu, že reaguje s roztokem jodidu draselného za uvolnění ekvivalentního množství jodu a regenerace indometacinu. Tyto poznatky vedly k vypracování způsobu stanovení indometacinu podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se na zkoumaný vzorek indometacinu působí v roztoku bromem nebo činidly poskytujícími brom, přebytek bromu se odstraní, k roztoku se přidá rozpustný jodid nebo činidlo poskytující jodidové ionty a uvolněný jod se analyticky zpracuje.

Dále bylo zjištěno, že brom v tomto bromlaktónu je aktivní v tom smyslu, že reaguje s roztokem jodidu draselného za uvolnění ekvivalentního množství jodu a regenerace indometacinu. Tyto poznatky vedly k vypracování způsobu stanovení indometacinu podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se na zkoumaný vzorek indometacinu působí v roztoku bromem nebo činidly poskytujícími brom, přebytek bromu se odstraní, načež se k roztoku přidá rozpustný jodid nebo činidlo poskytující jodidové ionty a uvolněný jod se stanoví, například odměrným roztokem thiosíranu sodného.

Výhodným činidlem poskytujícím brom je například bromičnan draselný. K odstranění přebytku bromu je vhodný hydrazin, zejména ve formě síranu.

Jako činidla poskytujícího brom se s výhodou používá bromičnan draselný. K odstranění přebytku bromu je vhodný hydrazin, zejména ve formě síranu. Analytickým zpracováním uvolněného jodu může být například titrace odměrným roztokem thiosíranu sodného.

Popsaný způsob, resp. sled operací, byl v každém jednotlivém stupni podrobně studován, aby byly nalezeny optimální podmínky a vyloučeny všechny popřípadě rušivé faktory. Ukázalo se, že jodometrická metoda je velmi selektivní a dostatečně přesná. Přítomnost látek, které podléhají bromaci nebo oxidaci bromem, neruší. Neruší ani estery indometacinu, například ester s kyselinou tro-povou, ač sám za podmínek stanovení s bromem reaguje. Zakončení stanovení titrací jodu odměrným roztokem thiosíranu sodného je velmi výhodné, je však možno použít i jiných známých metod stanovení jodu v roztoku, například fotokolorimetrie komplexu jodu se škrobovým roztokem apod.

Způsob stanovení indometacinu podle vynálezu je jednoduchý, rychlý, spolehlivý a přesný, vhodný pro provozní realizaci. Jeho podrobnosti vyplývají z následujících příkladů provedení.

Příklady provedení

Příklad 1 Stanovení indometacinu v substanci

0,1 g vzorku substance se rozpustí ve 250 ml jodometrické zábrusové baňce ve 30 ml kyseliny octové a roztok se zevně ochladí ledem, ne však natolik, aby zkrystaloval. K tomuto roztoku se přidá 1 ml 20% roztoku bromidu draselného, 4 ml 20% kyseliny chlorovodíkové a 10 ml 0,1 N roztoku bromičnanu draselného, předem vychlazeného na 5 až 10 °C. Roztok se promíchá a ihned se přidá 10 ml 0,1 N roztoku síranu hydrazinu, předem rovněž vychlazeného a případné páry bromu nad roztokem se důkladně vyfouknou. Nato se ihned přidají 4 ml 20% roztoku jodidu draselného, baňka se uzavře, roztok se promíchá, zředí 50 ml vody a uvolněný jod se titruje 0,1 N thiosíranem sodným, ke konci na roztok škrobu jako indikátor.

1 ml 0,1 N thiosíranu sodného odpovídá 17,89 mg indometacinu.

Poznámka: s použitými činidly se provede slepý pokus, jehož případná hodnota se odečte od spotřeby při vlastním stanovení. Tato hodnota však bývá nulová.

Příklad 2 Stanovení indometacinu v kapslích (25 mg) nebo v čípcích (100 mg)

Postupuje se stejně jako při stanovení substance. Ke stanovení se naváží obsah 4 kapslí nebo jeden čípek (n) o známé průměrné hmotnosti (p). Se stejným množstvím obsahu kapslí, popřípadě s jiným čípkem, se provede slepý pokus bez přidání odměrného roztoku bromičnanu draselného. Případná spotřeba se odečte.

Obsah indometacinu v kapsli nebo čípku

$a \cdot 17,89 \cdot p$

$\frac{\quad}{n}$

a = korigovaná spotřeba 0,1 N thiosíranu sodného

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob stanovení indometacinu v substanci nebo lékových formách, zejména kapslích nebo čípcích, vyznačující se tím, že se na zkoumaný vzorek indometacinu působí v roztoku bromem nebo činidly poskytujícími brom, přebytek bromu se odstraní, načež se k roztoku přidá rozpustný jodid nebo činidlo poskytující jodidové ionty a uvolněný jod se stanoví, například odměrným roztokem thiosíranu sodného.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že činidlem poskytujícím brom je bromičnan draselný.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se přebytek bromu odstraňuje přidávkem hydrazinu, s výhodou ve formě síranu.