



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2010 01279

(22) Data de depozit: 06.12.2010

(41) Data publicării cererii:
30.08.2011 BOPI nr. 8/2011

(71) Solicitant:
• NEAGU MARIA, STR. IZVORUL CRIȘULUI
NR.2, BL.D1, SC.D, AP.31, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• NEAGU MARIA, STR. IZVORUL CRIȘULUI
NR.2, BL.D1, SC.D, AP.31, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO

(54) **METODĂ ANALITICĂ (HPLC) DE IDENTIFICARE, DOZARE A ALBENDAZOLULUI ȘI A IMPURITĂȚILOR ÎNRUDITE CHIMIC DIN PRODUSELE FARMACEUTICE VERMICID 10, VERMICID 2, 5 ȘI ALBENDAZOL - INGREDIENT FARMACEUTIC ACTIV**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o metodă de identificare și dozare a albendazolului. Metoda conform invenției constă din cromatografia pe o coloană cromatografică de lichide de înaltă presiune, în care faza mobilă este constituită de apă și metanol într-un raport volumetric 30:70, cu un

debit de 1,3 ml/min, cu detecție la o lungime de undă analitică de 254 nm.

Revendicări: 1
Figuri: 1

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



METODA ANALITICA (HPLC) DE IDENTIFICARE, DOZARE A
ALBENDAZOLULUI SI A IMPURITATILOR INRUDITE CHIMIC DIN PRODUSELE
FARMACEUTICE *VERMICID 10*, *VERMICID 2,5* SI *ALBENDAZOL* –
INGREDIENT FARMACEUTIC ACTIV

Inventia se refera la metoda analitica (HPLC) de identificare, dozare a *Albendazolului* si a impuritatilor inrudite chimic din produsele farmaceutice *Vermicid 10*, *Vermicid 2,5* si *Albendazol* – ingredient farmaceutic activ.

Atat metodele analitice HPLC prezentate in diverse articole stiintifice, cat si cea data in monografia substantei active din Farmacopeia Europeana Ed.6.0, folosesc drept componenta apoasa a fazei mobile, diverse saruri, ex: Acetat de amoniu, Fosfat diacid de amoniu, carbonat de amoniu, etc.

Folosirea sarurilor in faza mobila, in afara de faptul ca maresc costurile per analiza, creaza probleme tehnice echipamentului prin precipitarea in pompa, coloana, sau capilarele cromatografului, a sarurilor.

Problema tehnica pe care o rezolva inventia este folosirea unei metode analitice HPLC de identificarea si dozarea substantei active de *Albendazol* si a impuritatilor inrudite chimic ale acestuia, utilizand drept faza mobila metanol si apa al carui pH a fost corectat la 9 cu hidroxid de amoniu. In acest mod, costurile per analiza se reduc. Se elimina riscul de precipitare a sarurilor in coloana cromatografica si cromatograf. Timpul necesar unei analize complete fiind de aproximativ 100 minute, comparabil cu al altor metode analitice HPLC, cunoscute (identice cu cazul in care faza mobila contine 1,67 g/L acetat de amoniu, pentru acelasi raport al solventilor in faza mobila).

Metoda HPLC propusa este originala, foarte utila tuturor acelor care trebuie sa controleze calitatea unor produse farmaceutice care au drept ingredient activ *albendazolul*, este o alternativa la metoda prezentata in monografia *Albendazolului* din Farmacopeia Europeana. Alaturi de identificarea substantei active si dozarea acesteia in produsele farmaceutice care contin acest ingredient farmaceutic activ si urmatorii excipienti: Sorbital, polisorbitat 80, guma xantan, acid benzoic, dioxid de siliciu, metoda permite si dozarea

impuritatilor inrudite chimic. Este foarte importanta dozarea si identificarea impuritatilor inrudite chimic, deoarece depasirea limitelor admise pentru acestea, atat in ingredientul farmaceutic activ cat si in produsul farmaceutic finit poate avea efecte secundare nedorite.

In cazul Albendazolului limitele impuse pentru impuritatile inrudite chimic sunt urmatoarele: Impuritate A, B, C, D, E, F: maxim 0,75 %; Total impuritati inrudite chimic, maxim 1,5%;

Metoda conform inventiei inlatura urmatoarele dezavantaje, prin aceea ca:

Parametrii operationali ai metodei cromatografice: Coloana cromatografica:

Octylsilyl silica gel for chromatography R, 250 mm L x 4,6 mm i.d. x 5 μ m d.p.,

Temperatura coloanei cromatografice: 25 $^{\circ}$ C, Volumul de injectie: 30 μ L, Elutie:

Izocratic, Compozitia fazei mobile: Solvent A: Apa uz HPLC (pH=9, pH-ul a fost

corectat cu hidroxid de amoniu, Solvent B: Metanol R, Faza mobila: Compozitie:

Solvent A : Solvent B 30 : 70 (v/v), Debitul fazei mobile: 1,3 mL/min, Detectie:

UV, Lungimea de unda analitica: 254 nm, Testarea sistemului cromatografic

consta in injectarea *Solutiei de referinta (b)*- etalon dozare cu concentratia de 500

ppm oxibendazol si 500 ppm albendazol. Rezolutia intre cele doua picuri trebuie

sa fie de minim 3. Dozarea substantei active si determinarea impuritatilor inrudite

chimic se face simultan, comparativ cu metoda prezentata in Farmacopeeia

Europeana, unde metoda HPLC prezentata foloseste la determinarea impuritatilor

inrudite chimic, dozarea facandu-se prin titrare potentiometrica .

Echipamentul folosit (sistemul cromatografic, comun tuturor determinarilor) este urmatorul:

Cromatograf de lichide de inalta presiune - Agilent 1200 compus din urmatoarele

module: Cabinet solventi; Pompa cuaternara de inalta presiune G 1354A cu

degazor G 1379B, serie 1200; Termostat pentru coloana G 1316A, serie 1200;

Detector spectrofotometric (VWD) G 1314B, serie 1200, sau altul similar;

Autosampler G 1329A; Termostat pentru autosampler G1330B, serie 1200;

Poate fi folosit orice echipament similar.

Metoda conform inventiei prezinta urmatoarele avantaje:

- Simultan se poate doza si identifica substanta activa, se pot doza si impuritatile inrudite chimic cunoscute si necunoscute.
- Folosind aceasta faza mobila, costurile per analiza sunt micorate considerabil.
- Nefolosirea sarurilor in compozitia fazei mobile inlatura riscurile de precipitare a acestora in coloana cromatografica sau echipament deci inlatura aparitia unor probleme tehnice.
- Timpul necesar unei analize complete este similar cu cel obtinut folosind celelate metode cromatografice cunoscute.

Exemplu de realizarea a metodei conform inventiei:

Substante de referinta folosite:

-Albendazol CRS;

-Oxibendazol CRS;

Reactivi, Solventi, Solutii:

Metanol Merck, lot

Acid formic, Merck, lot

Hidroxid de amoniu, Merck, lot

Solvent probe – Acid formic : apa 1:24 (v/v);

Apa de uz cromatografic – rezistivitate minima 18,2M Ω , continut total de substante organice TOC maxim 30 ppb (apa ultrapurificata).

Solutia de referinta (a), 2,5 ppm – Intr-un balon cotat de clasa de precizie A, de 100 ml se aduc 10 mg de albendazol se adauga 1 mL de acid formic si se completeaza la semn cu apa. 0,5 mL din aceasta solutie se transfera intr-un balon cotat de 20 mL, clasa de precizie A, se completeaza la semn cu apa.

Solutia de referinta (b), 500 ppm albendazol, 500 ppm oxibendazol – Intr-un balon cotat de clasa de precizie A, de 25 ml se aduc 12,5mg de *Albendazol* si 12,5 mg oxibendazol, se adauga 1 mL de acid formic si se completeaza la semn cu apa. Se ultrasoneaza 1 minut pentru omogenizare.

Solutia test (500 ppm) : 12,5 mg de albendazol, se aduc intr-un balon cotat de 25 mL, clasa de precizie A, se adauga 1 mL de acid formic si se completeazala semn cu apa.

06-12-2010

Identificarea substantei active:

- Solutia de referinta (b)- Albendazol CRS – 500 ppm
- Solutia test - Albendazol – 500 ppm

Dozarea substantei active:

- Solutia de referinta (b) - Albendazol CRS – 500 ppm
- Solutia proba - Albendazol - 500 ppm

Impuritati inrudite chimic:

- Solutia de referinta (a) - Albendazol CRS - 2,5 ppm
- Solutia proba - Albendazol - 500 ppm

METODA ANALITICA (HPLC) DE IDENTIFICARE, DOZARE A
ALBENDAZOLULUI SI A IMPURITATILOR INRUDITE CHIMIC DIN PRODUSELE
FARMACEUTICE VERMICID 10, VERMICID 2,5 SI ALBENDAZOL –
INGREDIENT FARMACEUTIC ACTIV

Revendicare

Metoda analitica (HPLC) de identificare, dozare a *Albendazolului* si a impuritatilor inrudite chimic din produsele farmaceutice *Vermicid 10*, *Vermicid 2,5* si *Albendazol* – ingredient farmaceutic activ, caracterizata prin aceea ca:
Parametrii operationali ai metodei cromatografice: Coloana cromatografica: Octylsilyl silica gel for chromatography R, 250 mm L x 4,6 mm i.d. x 5 µm d.p., Temperatura coloanei cromatografice: 25 °C, Volumul de injectie: 30 µL, Elutie: Izocratic, Compozitia fazei mobile: Solvent A: Apa uz HPLC (pH=9, pH-ul a fost corectat cu hidroxid de amoniu, Solvent B: Metanol R, Faza mobila: Compozitie: *Solvent A : Solvent B* 30 : 70 (v/v), Debitul fazei mobile: 1,3 mL/min, Detectie: UV, Lungimea de unda analitica: 254 nm, Testarea sistemului cromatografic consta in injectarea *Solutiei de referinta (b)*- etalon dozare cu concentratia de 500 ppm oxibendazol si 500 ppm albendazol. Rezolutia intre cele doua picuri trebuie sa fie de minim 3.

Fig. 1: Solutia de referinta (b)

VWD1A Wavelength=254 nm IF=5TAB TL A VERMICID Z-5 LOT 1-ZALBENDAZOL ZETIS DA ZD 18 24 2007 0201 L



M. C. G.