

ANALYTICKÉ HODNOTENIE 1-(4-FLUÓRFENYL)-4-[3-(3-PROPOXY- -FENYLKARBAMOYLOXY)-2- HYDROXYPROPYL]PIPERAZÍNÍUMCHLORIDU (LÁTKA 6f)

SEDLÁROVÁ E., MALÍK I., CSÖLLEI J.¹, ANDRIAMANTY F.

Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra farmaceutickej chémie

¹ Veterinárni a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav chemických liečiv

SÚHRN

Analytické hodnotenie 1-(4-fluórfenyl)-4-[3-(3-propoxyfenylkarbamoyloxy)-2-hydroxypropyl]piperazíniumchloridu (6f)

V rámci komplexného štúdia 1-(4-fluórfenyl)-4-[3-(3-propoxyfenylkarbamoyloxy)-2-hydroxypropyl]piperazíniumchloridu (6f), látky s antiarytmickým účinkom, boli vypracované niektoré postupy na analytické hodnotenie substancie. Boli sledované termické vlastnosti, spektrálne charakteristiky, rozpustnosť a chromatografické správanie. Na stanovenie obsahu bola navrhnutá spektrofotometria v UV oblasti spektra a vysokoúčinná kvapalinová chromatografia.

Kľúčové slová: aminopropanoly – antiarytmiká – Ca²⁺-antagonisti – analytický profil

Čes. slov. Farm., 2005, 54, 270–274

SUMMARY

Analytical Profile of 1-(4-Fluorophenyl)-4-[3-(3-propoxyphenylcarbamoyloxy)-2-hydroxypropyl]piperazinium chloride (6f)

The paper presents the results of an analytical evaluation and a study of some physicochemical properties of a potential antiarrhythmic agent marked as 6f. The melting point, spectral properties, solubility and chromatographic behaviour of the drug on the thin layer were investigated. For the content determination, spectrophotometry in the ultraviolet region of the spectrum at the wavelength of the second absorption maximum of the substance and high-performance liquid chromatography were used.

Keywords: aminopropanoles – antiarrhythmics – Ca²⁺-antagonists – analytical profile

Čes. slov. Farm., 2005, 54, 270–274

Má

Úvod

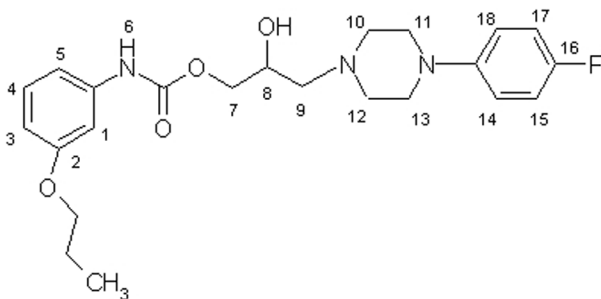
Vzhľadom na skutočnosť, že liečivá, ktoré sú používané v terapeutickej praxi ako antihypertenzíva či antiarytmiká, nespĺňajú požiadavky kladené na ideálne liečivo, kontinuálny výskum v tejto oblasti stále pokračuje. V súčasnosti pomerne často používaná kombinácia blokátorov beta-adrenergických receptorov s látkami iných farmakologických skupín je motivovaná snahou o zvýšenie ich biologickej využiteľnosti. Preto sa pripravujú kombinované zlúčeniny, kedy sa inkorporáciou časti molekuly s vazodilatačným pôsobením na skelet beta-blokátora predpokladá zvýšenie antihypertenzívnej akti-

vity liečiva, resp. minimalizáciu nežiaducich prejavov liečby¹⁻⁶⁾.

V skupine nových, doteraz v literatúre nepopísaných liečiv, medzi ktoré patrí aj nami študovaná látka, je solitvorná časť molekuly tvorená substituovaným 4-fenylpiperazín-1-ylom⁷⁾. Uvedený fragment je súčasťou mnohých liečiv, patriacich do rôznych farmakologických skupín, okrem iného aj látok pôsobiacich na kardiovaskulárny systém.

Látka 6f je chemicky 1-(4-fluórfenyl)-4-[3-(3-propoxyfenylkarbamoyloxy)-2-hydroxypropyl]piperazíniumchlorid (obr. 1).

Požiadavka vypracovania náročnejších metód stan-



Sumárny vzorec: $C_{23}H_{31}O_4N_3FCl$

M_r : 467,97

Obr. 1. Štruktúra študovanej látky 6f (číslovanie skeletu podľa 1H -NMR spektra)

dardizácie akosti laboratórne pripravenej študovanej látky ako aj potreba štandardu pre ďalšie farmakologické, farmakokinetické, stabilitné a biotransformačné štúdie nás viedli k vypracovaniu tohto analytického profilu.

POKUSNÁ ČASŤ

Spektroskopia

1. V ultrafialovej oblasti sa spektrum látky 6f meralo vo forme 0,002% roztoku v metanole a vo vode. Pribeh spektier sa registroval na prístroji 8452 A Diode Array Spektrofotometer, Vectra 286/12 Desk Jet 500, fy Hewlett Packard v 1 cm kremenných kvetách oproti použitému rozpúšťadlu.

2. V infračervenej oblasti sa spektrum látky 6f registrovalo KBr technikou (0,4 g KBr pre IC spektroskopiu a 0,001 g látky 6f) na spektrofotometri Specord M 80 Carl Zeiss, Jena.

3. 1H NMR a ^{13}C NMR spektrum látky 6f sa meralo na prístroji FT-NMR spektrometer Varian Gemini 2000 s pracovnou frekvenciou 200 MHz v (2H)chloroforme pre 1H -NMR spektrá, ako vnútorný štandard bol použitý tetrametylsilán a 50 MHz v (2H)chloroforme pre ^{13}C -NMR spektrá. Štandardom bol signál (2H)chloroformu (77,0 ppm).

4. Hmotnostné spektrá látky 6f sa merali na prístroji Agilent 1100 LC/MSD VL Trap. Metanolové roztoky študovanej látky sa aplikovali do hmotnostného spektrometra lineárnou mechanickou pumpou (KD, Scientific, USA) rýchlosťou $200 \mu l \cdot min^{-1}$, prietok nebulizačného plynu (N_2) bol $5 l \cdot min^{-1}$, tlak 40 psi. Teplota sušiacieho plynu v nebulizátore bola 200 $^{\circ}C$, napätie na kapiláre predstavovalo 3,5 kV. Meranie sa vykonalo v pozitívnom móde za ionizácie elektrosprejom (ESI-MS) za atmosferického tlaku. Snímané napätie hmôt bolo v intervale od 15 m/z do 800 m/z. Pozoroval sa molekulový ión $[M+H]^+$.

Chromatografia

Chromatografia na tenkých vrstvách

Robila sa na fóliach Silufol[®] UV₂₅₄ o rozmeroch 75x150 mm. Vyvíjalo sa v sklenených komorách o rozmeroch 190x180x80 mm. Roztoky látok (1%) sa nanášali mikropipetou s obsahom 5 μl (Microliter Syringe, Hamilton, Švajčiarsko). Na detekciu sa použila univerzálna UV lampa pre 254 nm

a 366 nm (Camag, Švajčiarsko). Vyvíjalo sa vzostupnou technikou na dráhe 15 cm. Použila sa sústava chloroform – cyklohexán – dietylamin (6:3:1 obj.). Detekcia sa uskutočnila pod UV lampou pri 254 nm.

Vysokoučinná kvapalinová chromatografia

Látka 6f sa chromatografovala na kvapalinovom chromatografe v zložení: vysokotlaková pumpa Delta Chrom SDS 030, WATREX, slučkový dávkovač s 20 μl slučkou, WATREX, kolóna Separon SGX C₁₈ 7 μm , 250x4 mm, WATREX, prietokový UV detektor Delta Chrom UVD 200, WATREX, chromatografická stanica CSW 17, WATREX. Mobilnú fázu tvoril 94% metanol upravený na pH = 6. Okrem látky 6f sa chromatografovala aj kyselina 4-metoxyfenyloctová, ktorá sa vo forme 0,25% zásobného roztoku používala pre kvantitatívne účely ako vnútorný štandard. Pracovalo sa pri prietokovej rýchlosti 0,6 ml/min, tlaku 6,3 MPa, pri teplote 20–22 $^{\circ}C$ a pri UV detekcii pri 254 nm.

Fyzikálno – chemické vlastnosti

Povrchové napätie

Stanovilo sa nepriamou stalagmometrickou metódou. Meral sa vodný roztok látky 6f o koncentrácii $2 \cdot 10^{-3} mol \cdot l^{-1}$. Ako porovnávací roztok sa použila destilovaná voda, ktorá pri 22 $^{\circ}C$ má povrchové napätie $0,07259 N \cdot m^{-1}$. Zo získaných hodnôt sa povrchové napätie vypočítalo podľa vzťahu:

$$\gamma = \frac{N_z}{N_n} \cdot 0,07259,$$

kde N_z je počet kvapiek porovnávacieho roztoku, N_n je počet kvapiek meraného roztoku.

Disociačná konštanta

K stanoveniu disociačnej konštanty látky 6f sa použila alkalimetrická titrácia za potenciometrickej indikácie (pH meter OP 208/1, Radelkis, Maďarsko). 0,1 g látky sa rozpustilo v 100 ml destilovanej vody a za stáleho miešania sa titrovalo odmerným roztokom NaOH $c = 0,1 mol \cdot l^{-1}$ na sklenenú (OP 0718P) a kalomelovú (OP 0830P) elektródu. Hodnota pK_a sa vypočítala z Henderson-Hasselbalchovej rovnice ako pH roztoku titrovaného na 50 %.

Experimentálny rozdeľovací koeficient

0,01 g látky sa rozpustilo v 50 ml tlmivého fosforečnanového roztoku o pH 7⁸⁾. Po zmeraní absorbcie sa k 10 ml roztoku pridalo 0,5 ml oktán-1-olu. Po hodine trepania a hodine ustalovania (pri 20 $^{\circ}C$) sa zmerala absorbcia vodnej vrstvy v UV oblasti (spektrofotometer 84 52A Diode Array, Hewlett Packard, počítač Vectra 286/12, Hewlett Packard). Rozdeľovací koeficient sa vypočítal podľa vzťahu⁹⁾.

Logaritmus kapacitného faktora k'

Na stanovenie retenčných charakteristík látky 6f sa použila chromatografická zostava (vid' vyššie), za dodržania tých istých chromatografických podmienok. Mobilná fáza sa pripravila tak, že k 500 ml 94% metanolu sa pridalo 3,4 g octanu sodného (pH = 8,9–9,1). Pred použitím sa mobilná fáza odvzdušnila a celý chromatografický systém sa premýval asi 20 minút. Pre stanovenie t_0 sa použil roztok dusitanu sodného $c = 0,1 mol \cdot l^{-1}$, ktorý má v použítom systéme nulovú retenciu. Pre stanovenie t_r bol použitý metanolický roztok látky 6f (0,075 g/10 ml). Log k' sa vypočítal podľa vzťahu¹⁰⁾.

Stanovenie obsahu

Spektrofotometria v UV oblasti spektra

Pre kvantitatívne účely sa robila kalibračná krivka meraním absorbcie roztokov pripravených zo základného 0,002%

metanolového roztoku látky 6f odpipetovaním 2, 4, 6, 8, 10 ml do 25 ml odměných baniek a doplnením metanolom po značku. Absorbancia sa merala pri $\lambda_{\max} = 238 \text{ nm}$ v 1 cm kremených kvetách oproti použitému rozpúšťadlu.

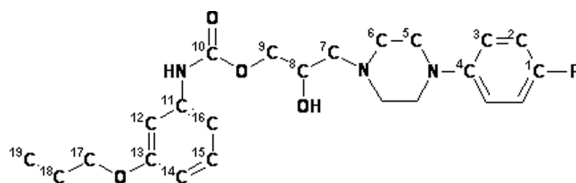
Vysokoučinná kvapalinová chromatografia

Pre kvantitatívne účely sa vypracovala kalibračná krivka. Kalibrácia sa uskutočnila z 0,05% zásobného metanolického roztoku látky 6f, z ktorého sa do 25 ml odmerných baniek odpipetovalo 1, 2, 3, 4, 5, 6 ml, pridal sa 1,5 ml zásobného metanolického roztoku vnútorného štandardu (0,1%) a banky sa doplnili metanolom po značku. Z týchto roztokov sa na kolónu pomocou dávkovacieho ventilu nanášalo 20 μl .

aj pre kvantitatívne hodnotenie látky 6f. Jednotlivé vibrácie príslušných skupín študovanej látky boli určené podľa ^{11–14}. Analýza spektier v IČ oblasti potvrdila štruktúra pripravených látok.

Na základe štúdia ¹H NMR spektra študovanej látky v (²H)chloroforme pri použití tetrametylsilánu ako vnútorného štandardu sa pozorovali nasledujúce signály (δ [ppm]): 1,032 (t, 3H, O-CH₂-CH₂-CH₃); 2,55 (m, O-CH₂-CH₂-CH₃); 2,86 (t, 4H, H-10, H-12); 3,15 (t, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₃); 4,04 (t, 4H, H-11, H-13); 4,09 (m, 1H, H-8); 4,25 (d, 2H, ⁸J_{8,9} = 2,90 Hz, H-9); 4,32 (d, 2H,

Tab. 1. ¹³C-NMR spektrum látky 6f



Atóm uhlíka: δ [ppm], ⁸J [Hz]

1: 157,2 (d, 237,5 Hz); 2: 115,6 (d, 22,0 Hz); 3: 118,0 (d, 7,6 Hz); 4: 147,8; 5: 50,3; 6: 53,4; 7: 60,1; 8: 65,7; 9: 67,3; 10: 153,4; 11: 139,1; 12: 105,5; 13: 159,6; 14: 110,1; 15: 129,7; 16: 111,0; 17: 63,6; 18: 22,6; 19: 10,5

VÝSLEDKY A DISKUSIA

Analyzovaná látka 6f, chemicky 1-(4-fluórfenyl)-4-[3-(3-propoxykarbamoyloxy)-2-hydroxypropyl]piperazíniumchlorid je biely prášok, bez zápachu. Rozpúšťa sa ľahko v etanole, ťažko vo vode a veľmi ťažko v chloroforme. Teplota topenia (stanovená na prístroji podľa Koflera) je 138–141 °C (nekorigovaná). K charakterizácii študovanej látky sa ďalej použili spektrálne a chromatografické metódy.

Spektrálne vlastnosti

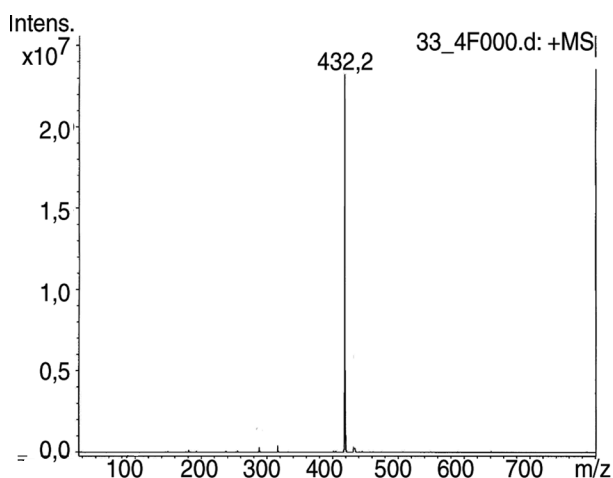
Elektrónové absorpčné spektrum látky 6f sa zaznamenalo vo vodnom a v metanolickom roztoku pri koncentrácii $2 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$. V oblasti 190–350 nm vykazovala študovaná látka tri absorpčné pásy; a to vo vode $\lambda_1 = 204 \text{ nm}$ ($\log \epsilon_1 = 4,52 \text{ m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$), $\lambda_2 = 234 \text{ nm}$ ($\log \epsilon_2 = 4,12 \text{ m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$), $\lambda_3 = 278 \text{ nm}$ ($\log \epsilon_3 = 3,31 \text{ m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$); v metanole $\lambda_1 = 208 \text{ nm}$ ($\log \epsilon_1 = 4,40 \text{ m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$), $\lambda_2 = 238 \text{ nm}$ ($\log \epsilon_2 = 4,19 \text{ m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$), $\lambda_3 = 278 \text{ nm}$ ($\log \epsilon_3 = 3,10 \text{ m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$). Pre kvantitatívne účely je vhodné maximum pri 238 nm.

Infračervené spektrum látky 6f vykazuje charakteristické valenčné vibrácie $\nu(\text{C}=\text{C})$ väzby v aromatickom kruhu pri 1596 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ skupiny pri 1722 cm^{-1} , $\nu(\text{N}-\text{H})$ skupiny naviazanej na benzénový kruh pri 3244 cm^{-1} , skupiny $\nu(\text{O}=\text{C}-\text{O})$ pri 1228 cm^{-1} , skupiny $\nu(\text{C}-\text{H})$ pri 2966 cm^{-1} a skupiny $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ pri 1056 cm^{-1} . Pás valenčnej vibrácie C=O skupiny pri 1722 cm^{-1} je vhodný

⁸J_{7,8} = 2,90 Hz, H-7); 6,60 (s, 1H, OH); 6,85–7,15 (m, 8H, ArH); 7,25 (s, 1H, NH, H-5).

Na základe priebehu ¹³C-NMR spektra látky 6f (tab. 1) bola potvrdená štruktúra študovanej látky. Na spektre sa prejavili uvedené posuny u atómov uhlíka.

Interpretácia hmotnostného spektra látky 6f poukázala na existenciu zodpovedajúceho molekulového iónu $[\text{M} + \text{H}]^+$ s relatívne vysokou intenzitou (obr. 2).



Obr. 2. Hmotnostné spektrum látky 6f

Chromatografické hodnotenie

Pre uskutočnenie identifikačných skúšok a sledovanie čistoty látky 6f sa študovalo jej chromatografické sprá-

vane sa na tenkých vrstvách silikagelu Silufol® UV₂₅₄. Okrem študovanej látky sa paralelne chromatografoval aj medziprodukt syntézy, epoxid – chemicky 2,3-epoxypropán-1-ylester kyseliny 3-propoxyfenylnkarbámovej. Vyvíjalo sa vzostupnou technikou vo vyvíjacej sústave chloroform : cyklohexán : dietylamín (6:3:1 obj.). Optimálne sa ukázalo 15 minútové sytenie komory vystlanej filtračným papierom. Detekcia sa uskutočnila pod UV lampou pri 254 nm. Priemerné hodnoty R_f sú uvedené v tabuľke 2.

Tab. 2. Priemerné hodnoty R_f chromatografovaných látok, variačné rozpätie R a smerodajná odchýlka s_R ¹⁵⁾

Látka	R_f	R	s_R
6f	0,48	0,04	0,016
epoxid	0,59	0,03	0,012

Poznámka: R_f hodnoty sú vypočítané ako priemer zo 6 stanovení.

Fyzikálno–chemické vlastnosti

Povrchové napätie sa stanovilo stalagmometrickou metódou na Traubeho stalagmometri pri teplote 22 °C. Porovnávacou kvapalinou bola destilovaná voda. Hodnota povrchového napätia sa vypočítala z priemeru hodnôt počtu kvapiek vytvorených z konštantného objemu analyzovanej látky a porovnávacej kvapaliny zo šiestich paralelných stanovení a je 0,0703 N.m⁻¹. Študovaná látka má schopnosť znižovať povrchové napätie – je teda povrchovo aktívna.

Disociačná konštanta pK_a sa stanovila na základe Hendersonovho-Hasselbalchovho vzťahu. Meralo sa pH roztoku s rovnakou analytickou koncentráciou látky 6f a vzrastajúcich analytických koncentrácií hydroxidu sodného. Hodnota pK_a predstavuje priemer z troch meraní a rovná sa 6,16.

Experimentálny rozdeľovací koeficient sa stanovil spektrofotometricky v UV oblasti spektra pri laboratórnej teplote 20 °C v sústave oktán-1-ol – fosforečnanový tlmivý roztok s pH = 7,0. Výsledok predstavuje priemer z troch meraní. $\log P = 3,62$.

Logaritmus kapacitného faktora k' sa ako parameter lipofility stanovil pomocou vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie. Pracovalo sa na reverzných fázach. Mft-

vy čas kolóny (t_0) sa stanovil pomocou roztoku dusitanu sodného $c = 0,1 \text{ mol.l}^{-1}$. Pre látku 6f $\log k' = -0,377$.

Stanovenie obsahu

Na stanovenie obsahu študovanej látky boli vypracované dve metódy.

Látka 6f sa stanovila spektrofotometricky v UV oblasti spektra pri vlnovej dĺžke druhého absorpčného maxima. Na meranie je optimálne metanolové prostredie. Pri sledovaní závislosti absorpcie metanolového roztoku skúmanej látky od času pri $\lambda_{\max} = 238 \text{ nm}$ sa zistilo, že sa absorpcia do 60 minút nemení. Pre spektrofotometrické stanovenie sa vypracovala kalibračná krivka. Z meraní uskutočnených pri $\lambda_{\max} = 238 \text{ nm}$ za použitia základného metanolového roztoku látky 6f s koncentráciou 0,02% sa vypočítala ako výsledok regresná priamka $y = 0,3335x - 0,0359$ ($y =$ absorpcia, $x =$ koncentrácia stanovovanej látky v mol.l^{-1}). Parametre lineárnej regresie sú uvedené v tabuľke 3.

Pri stanovení látky 6f vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou sa použila kolóna s nepolárnou chemicky viazanou fázou Separon SGX C₁₈. Ako najvhodnejšia mobilná fáza na delenie látky 6f a vnútorného štandardu – kyseliny 4-metoxifenyloctovej sa ukázal 94% metanol upravený vodným roztokom octanu sodného na pH = 6. Retenčný čas látky 6f bol 4,50 minút a retenčný čas vnútorného štandardu 3,06 minút. Kalibračná krivka sa zostrojila ako závislosť pomeru plochy píkovej látky 6f a vnútorného štandardu k veľkosti koncentrácie stanovovanej látky. Z meraní uskutočnených v rozmedzí $9,91 \cdot 10^{-5} - 5,94 \cdot 10^{-4} \text{ mol.l}^{-1}$ sa vypočítala regresná priamka $y = 0,9579,1x + 0,7508$ ($y =$ pomer plochy píkovej látky 6f, $x =$ koncentrácia látky 6f). Parametre lineárnej regresie sú uvedené v tabuľke 3.

ZÁVER

Látka 6f, chemicky 1-(4-fluórfenyl)-4-[3-(3-propoxyfenylnkarbamoyloxy)-2-hydroxy-propyl]piperazíniumchlorid ako nové potenciálne liečivo bolo hodnotené z hľadiska totožnosti, čistoty a stanovenia obsahu.

Medzi identifikačné skúšky boli zaradené ultrafialové a infračervené spektrá, ¹H-NMR spektroskopía, ¹³C-NMR spektroskopía, MS spektroskopía, stanovenie

Tab. 3. Parametre lineárnej regresie na stanovenie látky 6f

Metóda stanovenia	a	b	s	r	n
spektrofotometria v UV oblasti spektra (metanol) vysokoúčinná	-0,0359	0,3335	0,01351	0,9979	5
kvapalinová chromatografia	0,7508	0,9579	0,11789	0,9982	6

a – regresný koeficient, t.j. posunutie na osi y; b – regresný koeficient, t.j. smernica regresnej priamky; s – smerodajná odchýlka; r – korelačný koeficient; n – počet meraní

teploty topenia, rozpustnosť a chromatografické metódy. Chromatografia na tenkej vrstve bola využitá aj pre sledovanie čistoty skúmanej látky.

Z fyzikálno-chemických vlastností bola stanovená hodnota povrchového napätia, disociačnej konštanty, experimentálneho rozdeľovacieho koeficienta a logaritmu kapacitného faktora.

Na stanovenie obsahu sa osvedčili spektrofotometria v UV oblasti spektra a vysokoučinná kvapalinová chromatografia.

Práca vznikla za podpory GA VEGA MŠ SR, grant č. 1/1186/04.

LITERATÚRA

1. **Corsano, S., Strappaghetti, G., Ferrini, R., Sala, R.:** Arch. Pharm. (Weinheim), 1989; 321, 731-734.
2. **Hlaváčová, H., Csöllei, J., Seginko, J.:** Čes. a Slov. Farm., 1995; 44, 261-264.
3. **Čelková, H., Csöllei, J., Čižmárik, J.:** Čes. a Slov. Farm., 1996; 45, 255-259.
4. **Mlynárová, R., Čelková, H., Račanská, E.:** Čes. a Slov. Farm., 1996; 45, 260-264.
5. **Corsano, S., Strappaghetti, G., Beasili, L.:** Arch. Pharm. (Weinheim), 1988; 321, 171-174.
6. **Botros, S., Saad, D. S.:** J. Med. Chem., 1989; 24, 585 až 590.
7. **Malík, I., Sedlářová, E., Csöllei, J. et al.:** Sci. Pharm., 2004; 72, 283-291.
8. Slovenský liekopis. 1. vyd. Bratislava, Herba spol. s r.o., 1997, s. 554.
9. **Borovanský, A. et al.:** Farmaceutická chémia všeobecná – Návody na cvičenia. Bratislava, UK, 1980, s. 25-29.
10. **Kučař, M., Rejholec, V.:** Využití kvantitativních vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou. Praha, Academia, 1987, s. 73.
11. **Kováč, Š., Ilavský, D., Leško, J.:** Metódy technologických procesov. Spektrálne metódy v organickej chémii a technológii. Praha, Alfa, 1987, s. 90.
12. **Horák, M., Víték, A.:** Zpracování a interpretace vibračních spekter. Praha, SNTL, 1980, s. 294.
13. **Silverstein, M. R., Bassler, C. G., Morrill, C. T.:** Spectrometric identification of organic compounds. 3rd Edit., California, John Wiley & Sons, 1974, s. 83-117.
14. **Coates, J.:** Interpretation of infrared spectra a practical approach. Encyclopedia of Analytical Chemistry. Chichester, John Wiley & Sons, 2000, s. 10815-10837.
15. **Eckschlager, K., Horsák, I., Kodejš, Z.:** Vyhodnocování analytických výsledků a metod. Praha, SNTL, 1980, s. 25.

Došlo 1. 6. 2005.

Přijato ke zveřejnění 27. 7. 2005.

doc. RNDr. Eva Sedlářová, PhD.
Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, SR
e-mail: sedlarova@fpharm.uniba.sk

Erratum

Redakce se omlouvá za chybný vzorec v tabulce 1 k článku autorů Malík I., Sedlářová E., Čižmárik J., Andriamainty F., Csöllei J.: Štúdium fyzikálno-chemických vlastností derivátov kyseliny 2-, 3-, 4-alkoxyfenylkarbámovej s bázickou časťou tvorenou substituovaným N-fenylpiperazínom, publikovaný v časopisu Česká a slovenská farmacie číslo 5/2005.

Správný vzorec:

