

# **Oznaczanie substancji leczniczych w preparatach wieloskładnikowych**

(pod redakcją dr. hab. Tomasza Pawińskiego)

**Warszawa 2024**

Autorzy:

Dr Magdalena Bodnar-Broniarczyk

Dr Monika Franczak-Rogowska

Dr Arkadiusz Kocur

Dr Dorota Marszałek

Dr Elżbieta Pirianowicz-Chaber

Dr Marzanna Strupińska

Dr Iwona Szlaska

Dr Iwona Winiecka

Dr hab. Tomasz Pawiński

## SPIS TREŚCI

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Metody analityczne.....                                                             | 4  |
| 1.1. Metody miareczkowe.....                                                           | 4  |
| 1.1.1. Alkacymetria.....                                                               | 4  |
| 1.1.1.1. Acydymetria.....                                                              | 9  |
| 1.1.1.2. Alkalimetria.....                                                             | 12 |
| 1.1.2. Kompleksometria.....                                                            | 14 |
| 1.1.3. Azotynometria.....                                                              | 20 |
| 1.2. Metody instrumentalne.....                                                        | 22 |
| 1.2.1. Potencjometria.....                                                             | 22 |
| 1.2.2. Spektroskopia w ultrafiolecie i świetle widzialnym (UV-VIS).....                | 25 |
| 2. Opracowanie metod oznaczania składników w preparatach wieloskładnikowych..          | 32 |
| 3. Monografie szczegółowe.....                                                         | 43 |
| 3.1. Preparaty o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym,<br>przeciwzapalnym..... | 43 |
| 3.2. Preparaty stosowane w schorzeniach OUN.....                                       | 72 |
| 3.3. Preparaty stosowane w schorzeniach przewodu pokarmowego.....                      | 74 |
| 3.4. Preparaty stosowane w schorzeniach układu oddechowego.....                        | 77 |
| 3.5. Preparaty stosowane w schorzeniach układu krążenia.....                           | 78 |
| 3.6. Preparaty o działaniu przeciwwirusowym.....                                       | 80 |
| 4. Piśmiennictwo.....                                                                  | 83 |
| 5. Skorowidz.....                                                                      | 85 |

## 1. Metody analityczne

### 1.1. Metody miareczkowe [1-15]

### 1.1.1. Alkacymetria

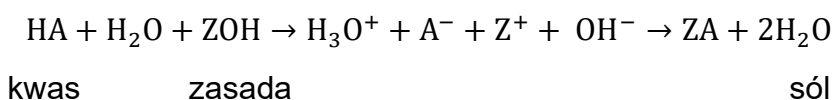
Alkacymetria to dział analizy miareczkowej, który opiera się na reakcjach kwas-zasada. Obejmuje on alkalimetrię i acydymetrię. Podstawowymi reakcjami wykorzystywanymi w alkacymetrii są reakcje dysocjacji, zobojętniania i hydrolizy. W większości oznaczeń alkacymetrycznych roztwórn oznaczany nie wykazuje w punkcie równoważnikowym  $\text{pH} = 7$ , dlatego tak ważny jest odpowiedni dobór wskaźnika, który uwidoczni koniec zasadniczej reakcji. Można również wyznaczyć punkt końcowy miareczkowania przy użyciu metod instrumentalnych.

Oznaczanie alkacymetryczne w środowisku wodnym większości związków organicznych dają dobre rezultaty tylko w przypadku związków o wyraźnym charakterze kwasowym lub zasadowym. Zastąpienie wody innym rozpuszczalnikiem daje możliwość oznaczenia substancji o słabym charakterze kwasowym lub zasadowym, a także ich soli, które w odpowiednio dobranym środowisku bezwodnym mogą wykazywać właściwości kwasowe lub zasadowe.

Istnieje kilka teorii wyjaśniających pojęcie kwasu i zasady oraz reakcji zachodzących między tymi związkami. Oprócz kwasów i zasad alkacymetrycznie można oznaczyć również sole słabych kwasów i mocnych zasad i odwrotnie.

Teoria kwasów i zasad Arrheniusa to klasyczna teoria definiująca kwasy i zasady. Kwasy wg Arrheniusa to substancje, które w roztworze wodnym dysocjują z wytworzeniem jonu wodorowego, zasady to substancje, które w wodzie wytwarzają jony wodorotlenkowe. Ta teoria ogranicza się do wody, która jest wg jej autora jedynym rozpuszczalnikiem.

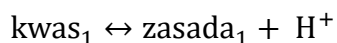
Zachodzący proces zobojętniania można przedstawić następująco:



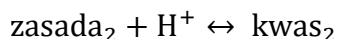
Teoria jonowa kwasów i zasad nie wyjaśnia jednak pojęć i reakcji kwasów oraz zasad w odmiennych od wody rozpuszczalnikach. Nie daje się zastosować w przypadku soli których roztwory wykazują typowe właściwości kwasów i zasad np.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  który w roztworze wodnym wykazuje cechy zasady lub  $\text{NaHSO}_4$  zachowujący się jak kwas.

Nieścisłości tej teorii częściowo wyjaśnia protonowa teoria Brönsteda-Lowry'ego definiująca kwasy i zasady w szerszym ujęciu niż teoria Arrheniusa. Uwzględnia ona rozpuszczalniki niewodne. Według tej teorii kwasem jest każda substancja, która może oddać proton (protonodawca) innej substancji, a zasada jest substancją, która może pobierać proton (protonobiorca). Jeśli w dowolnym roztworze następuje przekazanie protonu, to jest to reakcja protolizy od kwasu do zasady. W myśl teorii

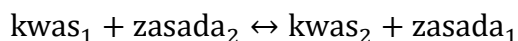
Brönsteda-Lowry'ego kwas ten staje się tzw. sprzężoną zasadą, a zasada sprzężonym kwasem.



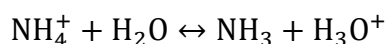
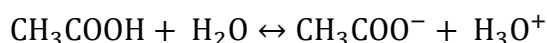
Odłączenie protonu według powyższego schematu jest możliwe tylko wówczas, gdy w układzie istnieje zasada zdolna przyłączyć ten proton:



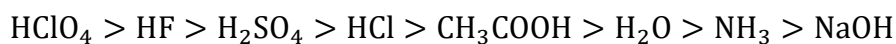
Reakcje te zachodzą łącznie w postaci reakcji sprzężonej:



Kwasem lub zasadą może być zarówno cząsteczka obojętna, jak i jon (kation lub anion). W związku z tym rozróżniamy kwasy cząsteczkowe, kationowe, anionowe, a także zasady cząsteczkowe, kationowe i anionowe.



Wpływ rozpuszczalnika na moc kwasów i zasad zależy zarówno od jego zdolności protonodonorowych jak i protonoakceptorowych, czyli tzw. potencjału wymiany protonu, a także od wartości jego stałej dielektrycznej. Potencjał wymiany protonowej, wyrażony w woltach, pozwala uszeregować kwasy i zasady zgodnie z ich malejącym potencjałem wymiany protonu:



najsilniejszy  
protonodawca

najsilniejszy  
protonobiorca

W szeregu tym każdy związek może oddawać proton każdej substancji leżącej na prawo, zachowując się tym samym jak kwas i odwrotnie każdy związek przyjmuje proton od położonych w szeregu na lewo, zachowując się wobec nich jak zasada. Zależność ta znalazła powszechne zastosowanie w alkacymetrycznym oznaczaniu substancji w środowisku bezwodnym, w którym rozpuszczalnik dobiera się tak, aby miareczkowany kwas lub zasada były w nim wystarczająco mocne.

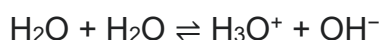
Alkacymetria w środowisku bezwodnym stosowana jest w przypadku kwasów i zasad charakteryzujących się bardzo małą wartością stałej dysocjacji, aby zwiększyć względną moc oznaczanych kwasów i zasad lub też aby zróżnicować względną moc przy ich jednoczesnym oznaczaniu, gdy oznaczana substancja w wodzie wykazuje charakter obojętny lub jest w niej nierozpuszczalna.

Rozpuszczalniki ze względu na udział w reakcjach kwas-zasada dzielą się na dwie grupy:

a) protolityczne (czynne) – oddają lub przyłączają proton, mają dość znaczny moment dipolowy, biorą udział w reakcjach zobojętniania podobnie jak woda, są również dobrymi ośrodkami dysocjacji. Wykazują autodysocjację, a więc są związkami polarnymi. Proces ten ma duże znaczenie praktyczne, gdyż decyduje m.in. o zdolności

wody do rozpuszczania substancji jonowych, a stała równowagi tej reakcji stanowi podstawę skali pH.

Przebieg reakcji autodysocjacji wody:



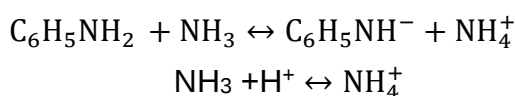
W tej grupie wyróżniamy rozpuszczalniki:

- protonodonorowe (protonogenne, kwasowe) – łatwo oddają protony, są kwasami w myśl teorii Brönsteda-Lowry'ego. W stosunku do wody są mocniejszymi kwasami, ale słabszymi zasadami, np. bezwodny kwas octowy (często używany razem z bezwodnikiem octowym), kwas mrówkowy (do oznaczania słabych zasad, np. kofeiny), kwas propionowy, niektóre kwasy nieorganiczne ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), ciekły fluorowodór. Reagują one z rozpuszczonymi w nich zasadami wpływając na zwiększenie względnej mocy tych zasad:



- protonoakceptorowe (protonofilne, zasadowe) – łatwo przyłączają protony. W porównaniu z wodą są mocniejszymi zasadami, ale słabszymi kwasami, np. pirydyna, etylenodiamina, butyloamina, benzyloamina, ciekły amoniak, N,N-dimetyloformamid, hydrazyna, etery, ketony. W tego typu rozpuszczalnikach słabo zasadowe substancje mają właściwości słabych kwasów, mogą wyrównywać moc kwasów.

Przykładem może być np. anilina w ciekłym amoniaku:



b. aprotolityczne (bierne, aprotyczne) – rozpuszczalniki aprotyczne (polarne i niepolarne) są substancjami obojętnymi w stosunku do protonów co oznacza, że ich cząsteczki nie przyłączają ani nie oddają protonów. Udział w reakcjach tych cząsteczek nie ma wpływu na moc kwasów i zasad. Dlatego też nie są używane do oznaczania bardzo słabych kwasów i zasad. Mają znikomy lub równy zeru moment dipolowy, a rozpuszczone w nich kwasy i zasady nie ulegają dysocjacji. Do tej grupy rozpuszczalników należą: węglowodory alifatyczne i aromatyczne ich pochodne, chlorowcowe jak chloroform, benzen, cykloheksan, n-heksan, n-heptan, tetrachlorometan.

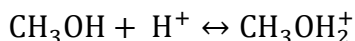
Należy zwrócić uwagę, że np. roztwory kwasu octowego lub pirydyny w benzenie nie tworzą jonów, ale nie oznacza to, że są pozbawione właściwości kwasowych lub zasadowych. W tego rodzaju rozpuszczalnikach kwasy i zasady powodują charakterystyczne zmiany barwy wskaźników kwasowo-zasadowych przez bezpośrednią wymianę protonów - reakcje zobojętniania.

c. amfiprotyczne (amfiprotone, amfoteryczne) – w zależności od warunków reakcji mogą być zarówno donorami, jak i akceptorami protonów, np.  $\text{H}_2\text{O}$ , alkohole

alifatyczne (metanol, etanol, izopropanol, *tert*-butanol), glikol etylenowy, glikol propylenowy.



Rozpuszczalnikami amfiprotycznymi są również alkohole



Cechami charakterystycznymi rozpuszczalnika są jego właściwości donorowo–akceptorowe, jak również przenikalność elektryczna, która wywiera wpływ na dysocjację jonową.

Na podstawie wartości stałej dielektrycznej względnej dokonano podziału rozpuszczalników na dysocjujące ( $\epsilon_r > 40$ ) np. woda, kwas mrówkowy, kwas siarkowy, ciekły amoniak, amidy. Grupa druga to rozpuszczalniki o pośrednich wartościach stałej dielektrycznej ( $15 < \epsilon_r < 40$ ) np. metanol, etanol, butanol, amoniak, acetonitryl, dimetyloformamid, nitrobenzen, propanol, izopropanol. Trzecia grupa to rozpuszczalniki słabo dysocjujące ( $\epsilon_r < 15$ ) w tej grupie znalazły się rozpuszczalniki: benzen, toluen, ksylen, eter dietylowy, pirydyna, anilina i inne.

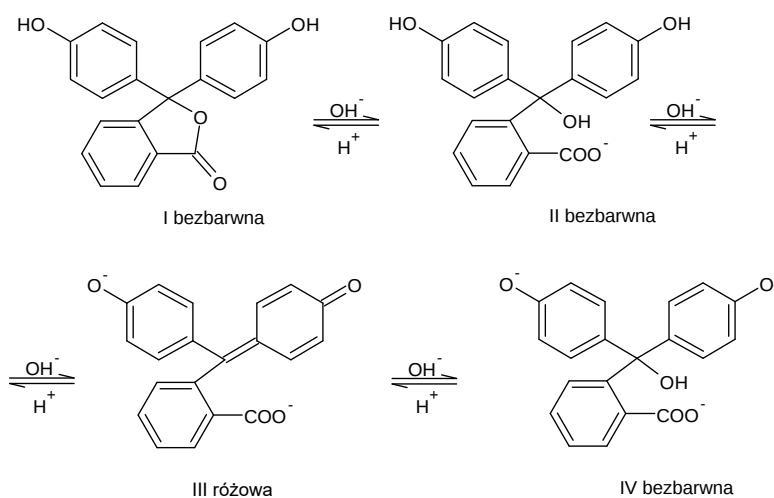
W metodach miareczkowych ważnym elementem jest ustalenie punktu końcowego miareczkowania (PK), odpowiadającego wprowadzeniu do badanego roztworu równoważnej ilości odczynnika z którym oznaczany składnik przereaguje ściśle według stechiometrii reakcji z odczynnikiem miareczkującym - titrantem w ilości potrzebnej do osiągnięcia punktu równoważności (PR). Punkt końcowy miareczkowania może być określony wizualnie lub za pomocą innych metod np. instrumentalnych. Punkt ten powinien pokrywać się z punktem równoważnikowym. W praktyce punkt końcowy jest osiągany prawie zawsze przed lub po punkcie równoważnikowym. Różnica pomiędzy (PK) miareczkowania, a punktem (PR) nazywa się błędem miareczkowania.

## **WSKAŹNIKI**

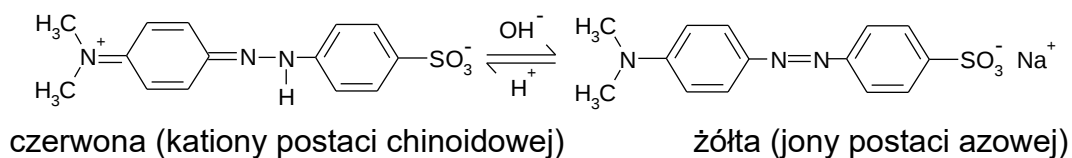
Wskaźnik kwasowo - zasadowy, wskaźnik pH lub indykator pH - to substancja organiczna – słaby kwas lub zasada, która w zależności od odczynu roztworu może zmieniać swoją barwę. Przebieg zobojętniania kwasu przez zasadę lub odwrotnie można zaobserwować wizualnie, stosując odpowiednio dobrany wskaźnik, którego zmiana barwy wskazuje na zakończenie reakcji. Inną barwę ma postać niezdysocjowana, a inną postać zdysocjowana indykatora, w roztworze w którym ustala się stan równowagi, który zależy od stężenia jonów wodorowych lub wodorotlenkowych. Wskaźniki pH przygotowuje się w postaci roztworów wodnych lub alkoholowych.



HInd i IndOH w podanych wyżej równaniach oznacza niezdysocjowaną cząsteczkę wskaźnika (odpowiedniego słabego kwasu i słabej zasady) Ind<sup>+</sup> i Ind<sup>-</sup> formy zdysocjowanej indykatora. W przypadku wskaźnika będącego słabym kwasem dodatek jonów OH<sup>-</sup> przesunie równowagę w kierunku powstawania jonów Ind<sup>-</sup> z powodu tworzenia się cząsteczek wody, to spowoduje zmianę barwy. Wskaźniki mogą być substancjami jednobarwnymi, zabarwiającymi się lub odbarwiającymi przy zmianie pH (np. fenoloftaleina).



lub dwubarwnymi zmieniającymi swoje zabarwienie przy określonym pH (np. oranż metylowy).



Poniżej przedstawiono przykłady wskaźników i zakresy zmiany zabarwienia w zależności od pH (Tabela 1).

Tabela 1. Zakresy zmiany barwy wybranych wskaźników alkacymetrycznych.

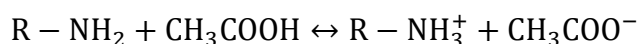
| NAZWA WSKAŹNIKA       | ZAKRES pH<br>ZMIANY BARWY | BARWA POSTACI              |                              |
|-----------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------|
|                       |                           | KWASOWEJ (H <sup>+</sup> ) | ZASADOWEJ (OH <sup>-</sup> ) |
| Zieleń malachitowa    | 0,0 - 2,0                 | żółta                      | niebieska                    |
| Zieleń brylantowa     | 0,0 - 2,6                 | żółta                      | zielona                      |
| Błękit tymolowy       | 1,2 - 2,8                 | czerwona                   | żółta                        |
| Czerwień Kongo        | 2,0 - 4,0                 | niebieska                  | czerwona                     |
| Błękit bromofenolowy  | 3,0 - 4,6                 | żółta                      | niebieska                    |
| Oranż metylowy        | 3,1 - 4,4                 | czerwona                   | żółtopomarańczowa            |
| Zieleń bromokrezolowa | 3,8 - 5,4                 | żółta                      | niebieska                    |
| Czerwień metylowa     | 4,2 - 6,2                 | czerwona                   | żółta                        |
| Lakmus                | 5,0 - 8,0                 | czerwona                   | niebieska                    |
| Błękit bromotymolowy  | 6,2 - 7,6                 | żółta                      | niebieska                    |
| Czerwień fenolowa     | 6,4 - 8,0                 | żółta                      | czerwona                     |
| Czerwień obojętna     | 6,8 - 8,0                 | czerwona                   | żółtobrązowa                 |
| Czerwień krezolowa    | 7,4 - 9,0                 | żółta                      | purpurowa                    |
| Błękit tymolowy       | 8,0 - 9,6                 | żółta                      | niebieska                    |
| Fenoloftaleina        | 8,0 - 9,8                 | bezbarwna                  | różowa                       |
| Tymoloftaleina        | 9,3 - 1,5                 | bezbarwna                  | niebieska                    |
| Żółcień alizarynowa   | 10,0 - 12,0               | żółta                      | brunatna                     |
| Żółcień tytanowa      | 12,0 - 12,0               | żółta                      | czerwona                     |

#### 1.1.1.1. Acydymetria

Acydymetria zajmuje się oznaczaniem związków o charakterze zasadowym. Miareczkujemy je mianowanym roztworem kwasu.

Acydymetrycznie w środowisku bezwodnym można oznaczyć aminy I-rzędowe, II-rzędowe, III-rzędowe, zasady heterocykliczne, sole amin i sole zasad heterocyklicznych, sole amoniowe, sole mocnych zasad nieorganicznych ze słabymi kwasami organicznymi. W metodzie tej stosuje się rozpuszczalniki protonogenne (kwasowe), np. kwas octowy 100%, kwas mrówkowy i aprotolityczne, np. benzen, toluen, heksan. Najczęściej stosuje się bezwodny kwas octowy, który jako rozpuszczalnik protonogeny zwiększa moc rozpuszczonych w nim słabych zasad.

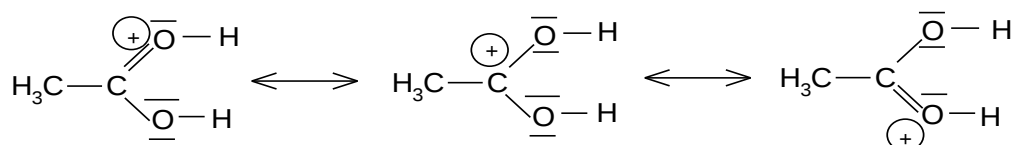
Reakcja przebiega następująco:



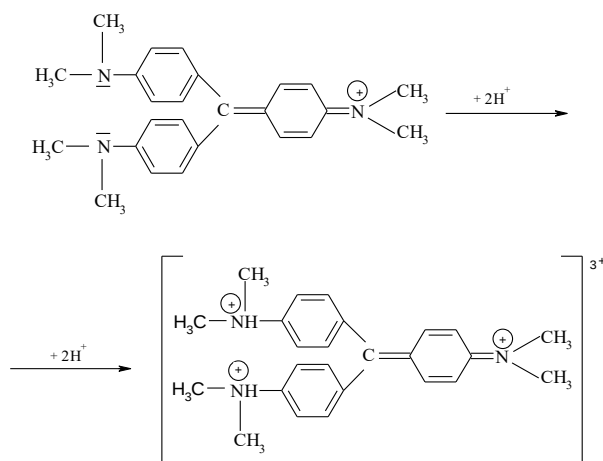
Powstanie jonu  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ , który w tym układzie jest mocniejszą zasadą, powoduje zwiększenie mocy słabych zasad rozpuszczonych w kwasie octowym, a także niweluje różnice w ich mocy.

W acydymetrii jako płyn mianowany stosuje się roztwór kwasu chlorowego(VII) (kwas nadchlorowy) w bezwodnym kwasie octowym. Kwas octowy 100% ( $\text{pK}_a$  4,8) wobec kwasu  $\text{HClO}_4$  ( $\text{pK}_a$  -7,0) jest zasadą.

Jon  $(\text{CH}_3\text{COOH}_2)^+$  jest stabilizowany przez mezomerię.

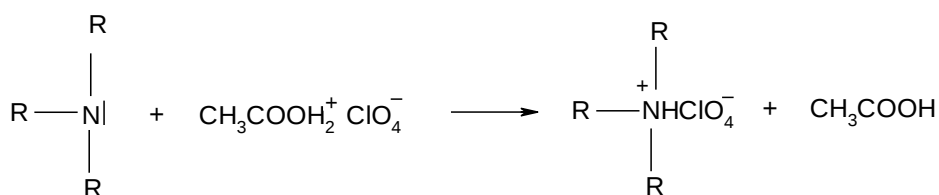
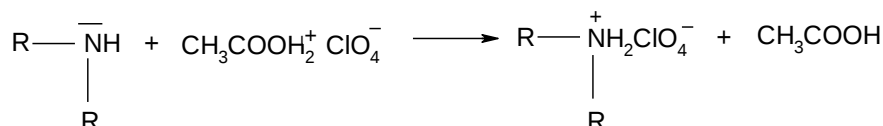
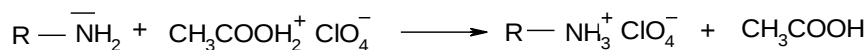


W acydymetrii w środowisku bezwodnym jednym z najczęściej stosowanych wskaźników jest fiolet krystaliczny (chlorek heksametylenopararozaniliny  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_3$ ), rozpuszczony w 100% kwasie octowym, zmieniający zabarwienie w zależności od kwasowości roztworu od fioletowego przez niebieskie i zielone do żółtego pobierając przy tym 2 protony.

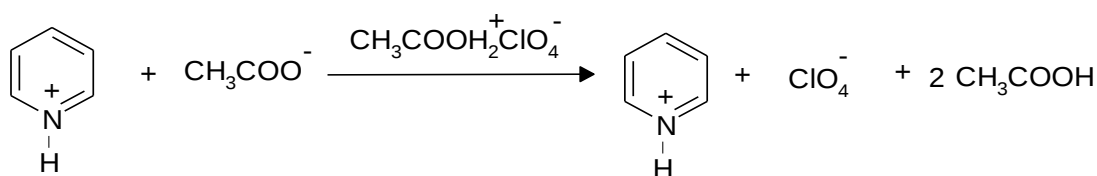


Schematyczne przykłady przebiegu reakcji kwas-zasada w metodzie acydymetrycznej w środowisku bezwodnym:

a. oznaczanie amin;

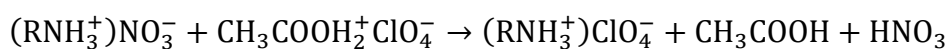


b. oznaczanie zasad heterocyklicznych;

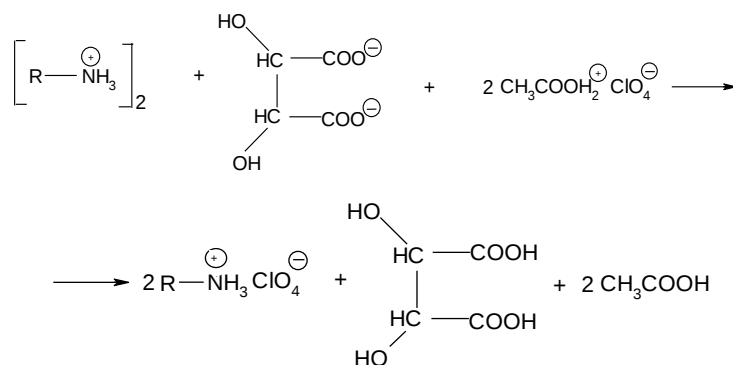


c. oznaczanie soli zasad organicznych (np. chlorowodorków, siarczanów, winianów);  
Kwasem chlorowym(VII) w bezwodnym kwasie octowym można oznaczyć wszystkie sole zasad organicznych, wyjątek stanowią sole kwasu chlorowego(VII) i chlorosulfonowego. Bezpośrednio można oznaczyć azotany, siarczany, fosforany, octany, maleiniany i winiany zasad organicznych.

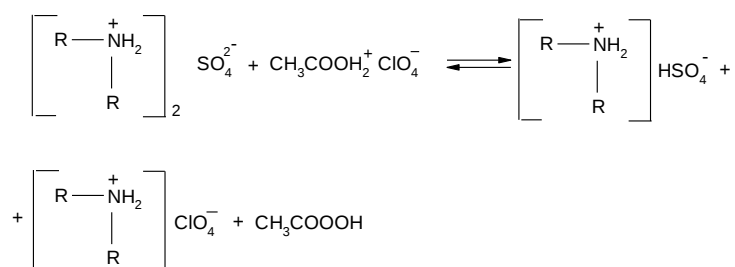
- azotany;



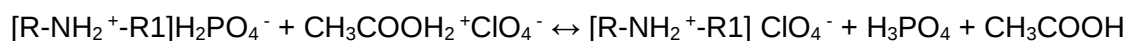
- maleiniany;



- siarczany – w obecności kwasu octowego reszta kwasu siarkowego może przyjąć tylko jeden proton. Przyjęcie drugiego protonu jest niemożliwe, gdyż kwas siarkowy(VI) w środowisku kwasu octowego jest jednym z najsilniejszych kwasów i dlatego w stosunku do kwasu chlorowego(VII) ma bardzo słaby charakter zasadowy.

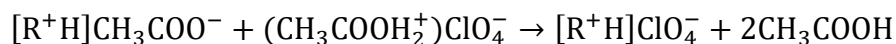
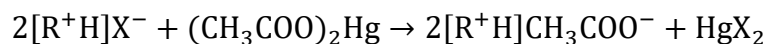


- fosforany

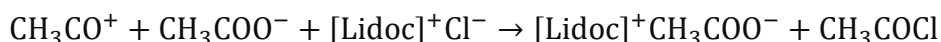
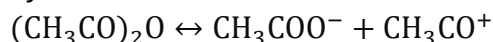


- halogenowodorki – jony halogenkowe nie są zdolne do przyjęcia protonu od kwasu octowego, dlatego przed oznaczeniem należy dodać octanu rtęci(II) i wymienić zbyt kwasowy jon halogenkowy na octanowy. Powstający halogenek rtęci(II)

jest solą słabo zdysocjowaną w środowisku kwasu octowego i nie wpływa na przebieg oznaczenia:

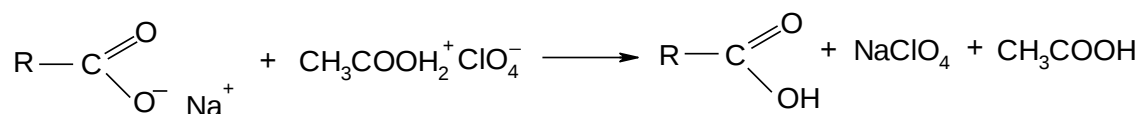


Halogenowodorki można oznaczać bezpośrednio w bezwodniku octowym, np. chlorowodorek lidokainy:



d. oznaczanie soli sodowych kwasów:

Sole sodowe kwasów karboksylowych (np. octowego, cytrynowego, benzoowego, salicylowego), enoli i imidów (np. pochodnych kwasu barbiturowego i hydantoiny) oraz sulfanilamidów są łatwo rozpuszczalne w wodzie, a nierozpuszczalne w rozpuszczalnikach niepolarnych. Sole sodowe i potasowe kwasów karboksylowych, imidów i enoli można miareczkować kwasem chlorowym(VII) w środowisku kwasu octowego metodą bezpośrednią.



W przypadku acydymetrii w środowisku wodnym oznaczamy związki, których zasadowość znacznie przewyższa zasadowość wody. Jako titranty stosuje się zazwyczaj mianowane roztwory kwasu solnego (większość chlorków jest dobrze rozpuszczalna w wodzie) lub siarkowego(VI). Substancje oznaczane rozpuszczamy w wodzie lub w etanolu.

#### 1.1.1.2. Alkalimetria

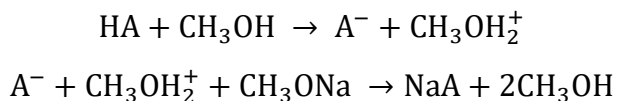
Metodą alkalimetryczną możemy oznaczyć związki o charakterze kwasowym, wykonując miareczkowanie mianowanym roztworem zasady.

Alkalimetrycznie w środowisku wodnym oznaczamy związki o kwasowości znacznie przewyższającej kwasowość wody. Jako titranty stosowane są wodne lub etanolowe roztwory wodorotlenku sodu lub wodorotlenku potasu.

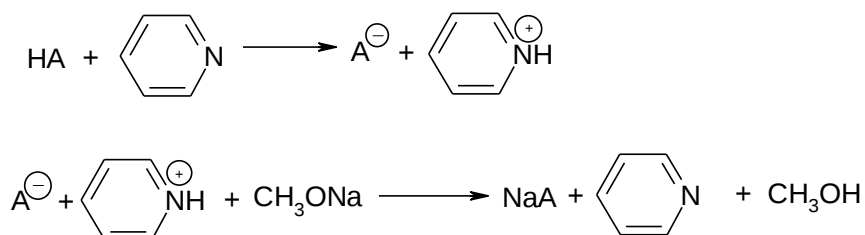
Alkalimetrycznie w środowisku bezwodnym można oznaczyć substancje o słabym charakterze kwasowym, np. kwasy organiczne, bezwodniki kwasowe, sulfonamidy, fenole, imidy, enole i inne. Alkalimetryczne oznaczanie przeprowadza się w rozpuszczalnikach zasadowych (protonofilowych) lub aprotolitycznych. Najczęściej stosowanym płynem mianowanym jest metanolan sodu w bezwodnym metanolu. Stosowany jest również metanолоwy roztwór NaOH, lub wodorotlenek tetrabutylamonowy. Substancje oznaczane rozpuszczamy w dimetyloformamidzie (DMF), chloroformie, pirydynie, cykloheksanie, n-butyloaminie i etylenodiaminie.

Poniżej przedstawiono przykłady przebiegu reakcji, w których zastosowano jako rozpuszczalniki pirydynę i dimetyloformamid, a roztworem mianowanym jest metanolan sodu lub wodorotlenek tetrabutylamoniowy.

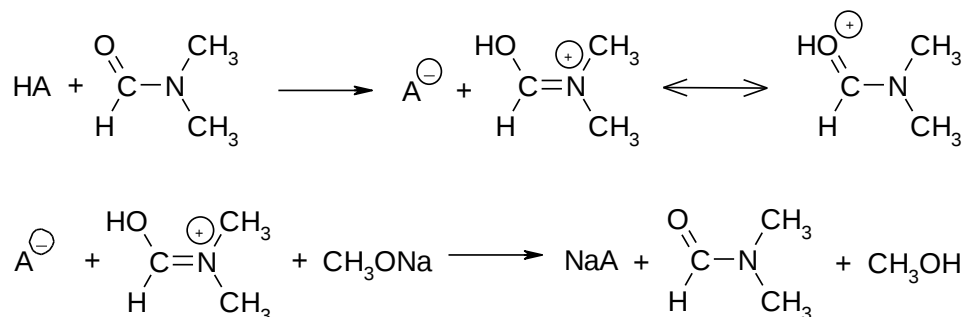
- oznaczanie w alkoholu,



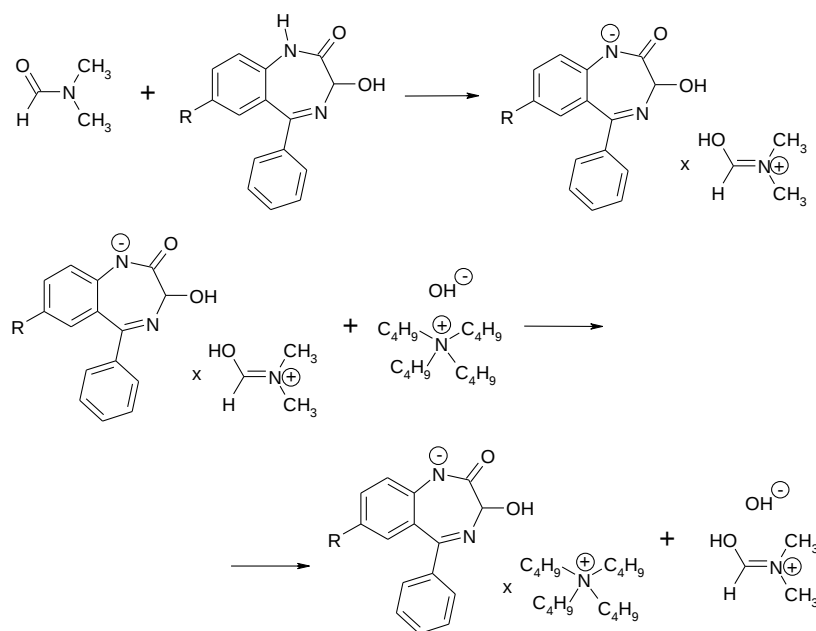
- oznaczanie w pirydynie,



- oznaczanie w dimetyloformamidzie,



- oznaczanie wodorotlenkiem tetrabutylamoniowym,



Punkt końcowy miareczkowania wyznaczamy metodą klasyczną przez zastosowanie odpowiednich wskaźników lub potencjometrycznie.

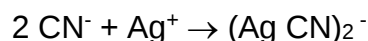
Stosowane w alkalimetrii w środowisku bezwodnym wskaźniki to najczęściej: roztwór metanolowy błękitu tymolowego oraz fioletu azowego w benzenie. Obydwa wskaźniki zmieniają zabarwienie z żółtego na niebieskie.

### 1.1.2. Kompleksometria

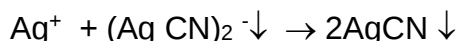
Kompleksometria jest działem analizy obejmującej wszystkie metody miareczkowe, w których podstawową reakcją jest reakcja tworzenia się rozpuszczalnych, słabo zdysocjowanych, trwałych związków kompleksowych. Miareczkowania kompleksometryczne można podzielić na tworzące kompleksy niechelatowe - utworzone przez ligandy jednofunkcyjne i kompleksy chelatowe utworzone przez ligandy wielofunkcyjne.

Metody polegające na tworzeniu kompleksów niechelatowych są w praktyce analitycznej stosunkowo rzadko stosowane, do wyjątków należy miareczkowanie roztworami cyjanku potasu (np. miareczkowanie niklu i srebra) oraz oznaczanie chlorków roztworem azotanu rtęci (II).

Pierwsze oznaczenie metodą kompleksometryczną przeprowadził Liebig w 1851 roku, zastosował go do oznaczenia cyjanków miareczkując je roztworem azotanu (V) srebra (I):



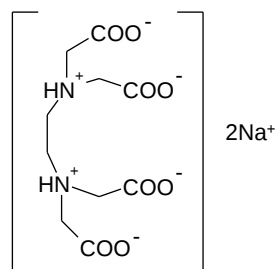
Koniec miareczkowania następuje w momencie pojawienia się trudno rozpuszczalnego cyjanku srebra:



Najważniejszym działem kompleksometrii jest dział oparty na stosowaniu jako titranta roztworów kompleksonów tworzących z metalem kompleksy chelatowe.

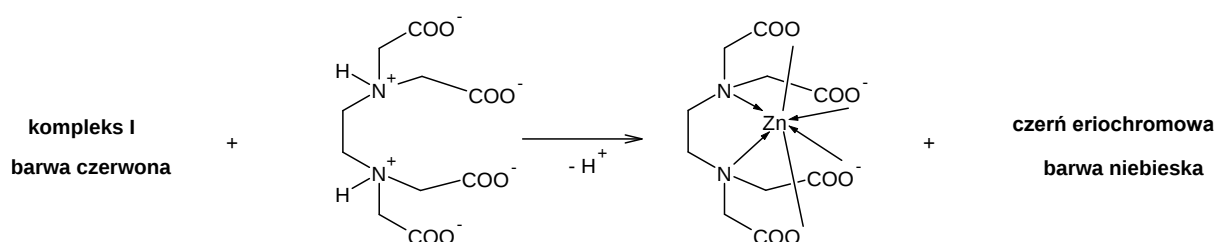
Ta grupa metod wykorzystuje kwasy aminopolikarboksylowe i pochodne kwasu iminodioctowego. Posiadają one charakterystyczne ugrupowanie, w którym atom azotu połączony jest z dwoma grupami karboksymetylowymi  $-\text{N}=(\text{CH}_2\text{COOH})_2$ . Najpopularniejszym z kompleksonów jest EDTA - kwas etylenodiaminotetraoctowy ( $\text{H}_4\text{Y}$ , kwas edetynowy, komplekson II, kwas wersenowy). Przy użyciu EDTA, który jest ligandem sześciokleszczowym (zajmuje 6 miejsc koordynacyjnych atomu centralnego) powstaje pięć pierścieni pięcioczłonowych. Jest to kwas czterozasadowy, a jego dysocjacja zależy od pH roztworu.

Z dużą dokładnością można też oznaczyć twardość wody. Metoda ta polega na tworzeniu kompleksów m.in. z  $\text{Ca}^{2+}$  i  $\text{Mg}^{2+}$ . Kompleksy te są tak trwałe, że niemożliwe jest wykrycie związanych kationów przy użyciu zazwyczaj stosowanych reakcji chemicznych – następuje wtedy ich maskowanie.



Dla soli disodowej kwasu etylenodiaminotetraoctowego również stosowany jest skrót EDTA ( $\text{Na}_2\text{H}_2\text{Y} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , komplekson III, edetynian disodowy, wersenian sodowy). Komplekson III w porównaniu z kompleksonem II odznacza się większą rozpuszczalnością w wodzie. Bezwodny edetynian disodowy jest higroskopijny, dlatego do przygotowania roztworów mianowanych używa się soli dwuwodnej, trwałej w dużym zakresie wilgotności powietrza.

Zaletą metod kompleksometrycznych jest to, że w roztworze tworzy się tylko jeden kompleks oznaczanego metalu z ligandem w stosunku 1:1 niezależnie od wartościowości metalu, wydzielają się przy tym dwa protony.



Kationy jednowartościowe tworzą kompleksy o tak małej trwałości, że nie można ich wykorzystać do celów analitycznych. Kompleksy kationów dwuwartościowych są już trwalsze, ale największą trwałość wykazują kompleksy kationów trój- i czterowartościowych. Wzrost stężenia jonów wodorowych powoduje zmniejszenie trwałości kompleksu.

W kompleksometrii stosuje się cztery metody miareczkowania, tj. bezpośrednią, pośrednią, podstawienia oraz odwrotną (odmiareczkowanie nadmiaru).

### a. Miareczkowanie bezpośrednie

Polega na miareczkowaniu jonów oznaczanego metalu mianowanym roztworem EDTA. Aby metoda była możliwa do zastosowania muszą być spełnione następujące warunki:

1. trwałość kompleksu kation metalu - EDTA w warunkach oznaczania musi być duża,
2. reakcja kompleksowania musi przebiegać szybko,
3. oznaczane kationy nie mogą ulegać hydrolizie,
4. należy dobrać odpowiedni wskaźnik w zależności od oznaczanego kationu.

Przykładem miareczkowania bezpośredniego może być oznaczanie jonów cynku z zastosowaniem buforu o pH = 10 i czerni eriochromowej T jako wskaźnika.

#### **b. Miareczkowanie odwrotne**

Polega na dodaniu do roztworu soli analizowanego kationu znanej nadmiarowej ilości mianowanego roztworu EDTA, a następnie na odmiareczkowaniu nadmiaru mianowanym roztworem soli innego metalu - najczęściej magnezu lub cynku.

Spełniony musi być warunek, że kompleks Mg lub Zn czy innego użytego kationu metalu – z EDTA posiada mniejszą trwałość w porównaniu z kompleksem: oznaczany jon metalu – EDTA.

Metoda odwrócona stosowana jest w przypadku, gdy:

- kation tworzy wystarczająco trwały kompleks z EDTA, ale nie dysponujemy odpowiednim wskaźnikiem,
- kompleks kation – wskaźnik jest zbyt trwały (np. kompleksy Co, Ni, Al z czernią eriochromową T, tzw. blokowanie wskaźnika),
- kompleks kation – EDTA tworzy się zbyt wolno,
- w roztworach o pH koniecznym do oznaczenia określonego kationu wytrącają się ich osady (wodorotlenki, zasadowe sole).

#### **c. Miareczkowanie przez podstawienie (substytucyjne)**

Miareczkowanie podstawieniowe (substytucyjne) stosuje się wtedy, gdy nie następuje wyraźna zmiana barwy roztworu w PK miareczkowania oznaczanych jonów przy użyciu danego wskaźnika (np. miareczkowanie jonów wapnia wobec czerni eriochromowej T). Polega ono na dodaniu do roztworu zawierającego kationy oznaczanego metalu (np.  $\text{Ca}^{2+}$ ) nadmiaru kompleksu EDTA z metalem tworzącym słabszy kompleks niż kompleks EDTA-kation oznaczanego metalu.

Miareczkowanie przez podstawienie stosowane jest, gdy nie można ustalić PK miareczkowania przy użyciu danego wskaźnika. Oznaczenie polega na dodaniu do roztworu oznaczanego kationu (M) kompleksu innego metalu ( $\text{M}'$ ). Oznaczany kation wypiera z kompleksu równoważną ilość jonów  $\text{M}'$ , które następnie miareczkuje się za pomocą mianowanego roztworu EDTA. W metodzie tej wykorzystujemy różnicę trwałości kompleksów. Większość kationów tworzy z EDTA mocniejsze połączenia niż Mg i Zn, dlatego też po dodaniu do roztworu zawierającego oznaczany kation metalu kompleksu Mg-EDTA, następuje reakcja podstawienia.

Uwolnioną podczas reakcji równoważną ilość jonów magnezu odmiareczkowujemy mianowanym roztworem EDTA.

Metoda ta stosowana jest przede wszystkim do oznaczania jonów  $\text{Ca}^{2+}$ , po dodaniu soli magnezu wobec czerni eriochromowej T.

#### d. Miareczkowanie pośrednie

Miareczkowanie pośrednie jest odmianą miareczkowania podstawieniowego, stosowaną do oznaczania anionów. Polega ono na wytrąceniu oznaczanych anionów odpowiednimi kationami. Po rozpuszczeniu powstałego osadu, roztworem EDTA miareczkuje się równoważną ilość kationów jedną z wcześniej podanych metod. Przykładem takiego sposobu miareczkowania może być oznaczanie jonów szczawianowych, które wytrąca się w postaci szczawianu wapnia, a następnie, po rozpuszczeniu osadu, miareczkuje się równoważną ilość jonów wapnia mianowanym roztworem EDTA.

Aniony można również oznaczyć po dodaniu nadmiaru jonów metalu, wytrącających oznaczane aniony i odmiareczkowaniu nadmiaru mianowanym roztworem EDTA (po wcześniejszym odsączeniu osadu od roztworu). W ten sposób można oznaczać m.in. aniony siarczanowe (VI), stosując do wytrącania osadu ( $\text{BaSO}_4$ ).

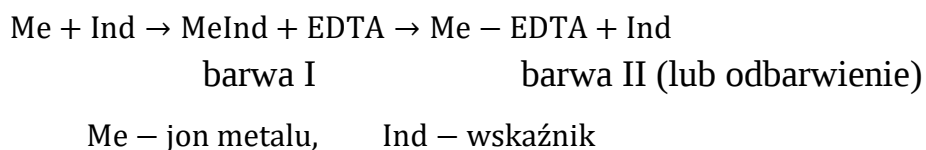
#### WSKAŹNIKI

- Wskaźniki metalochromowe, metalowskaźniki

Miareczkowanie kompleksometryczne prowadzone jest w obecności wskaźników. Metalowskaźniki można podzielić na kilka grup w zależności od ich budowy chemicznej. Pierwsza grupa to wskaźniki jednobarwne np. kwas salicylowy, jodek potasu, które reagują z kationami tworząc barwne kompleksy. Druga grupa to wskaźniki wykazujące zabarwienie w stanie wolnym - tworzą one kompleksy z metalami, a reakcji towarzyszy intensywna zmiana zabarwienia. Do tej grupy wskaźników należą: Czerń eriochromowa T (czerń eriochromowa 11, czerń mordant 11), kalces, oranż ksylenolowy, błękit pirokatechinowy, mureksyd.

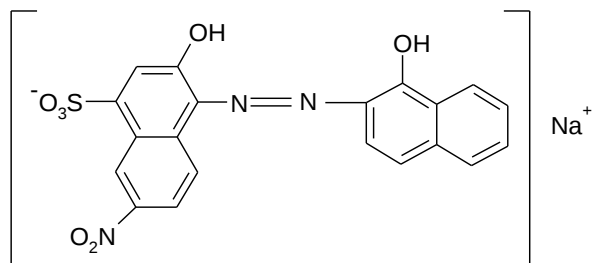
Wskaźniki tworzą z kationami metali kompleksy o zabarwieniu odmiennym niż barwa wolnego wskaźnika w roztworze. Barwa wolnego wskaźnika i kompleksu wskaźnika z oznaczanym jonem muszą się wyraźnie różnić, ponadto stała trwałości kompleksu metal - wskaźnik powinna być co najmniej cztery rzędy wielkości mniejsza od stałej trwałości kompleksu metal-komplekson.

Wskaźnik wprowadzony do miareczkowanego roztworu tworzy z częścią jonów metalu barwny kompleks, a roztwór przyjmuje zabarwienie charakterystyczne dla kompleksu metal - wskaźnik. W czasie miareczkowania wprowadzony roztwór kompleksonu wiąże wolne jony metalu. W pobliżu punktu równoważnikowego miareczkowania, kiedy stężenie wolnych jonów metalu znacznie się obniża, wypiera on kationy metalu z mniej trwałego kompleksu metal-wskaźnik, tworząc trwalszy kompleks metal- komplekson.

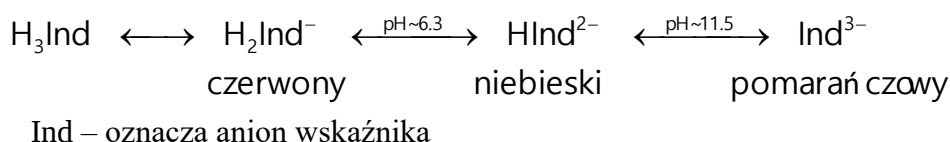


- Czerń eriochromowa T

Sól sodowa kwasu 1-(1-hydroksy-2-naftyloazo)-6-nitro-2-hydroksynaftaleno-4-sulfonowego.  
Czerń kwasowo-chromowa T.



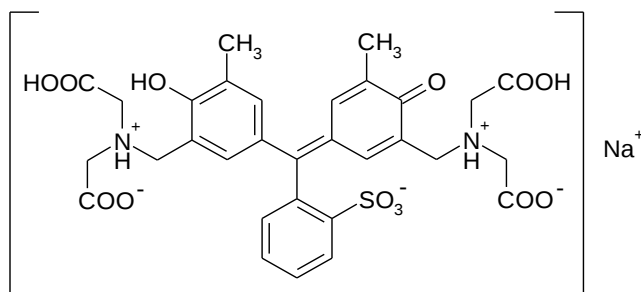
Czerń eriochromowa T zachowuje się jak wskaźnik alkacymetryczny, w zależności od wartości pH roztworu reakcje przebiegają następująco:



W zakresie pH 9,0-10,5 niebieska postać wskaźnika ( $\text{HInd}^{2-}$ ) tworzy czerwone kompleksy chelatowe z dużą grupą metali, m.in. z jonami magnezu, wapnia, cynku, niklu, glinu. Trwałość kompleksów jest różna w zależności od kationu metalu, np. kompleks z magnezem odznacza się większą trwałością od kompleksu z wapniem. Ponieważ roztwory czerni eriochromowej są nietrwałe, stosuje się ją w postaci stałej mieszaniny z chlorkiem sodu w stosunku 1:100 (najczęściej) lub 1:200.

- Oranż ksylenolowy

Sól sodowa kwasu o – krezolosulfoftaleinowego - 3,3'-bis-metyloliiminooctowego



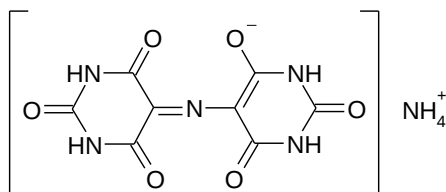
Oranż ksylenolowy jest pochodną czerwieni krezolowej, zachowuje jej właściwości, wykazując w środowisku kwasowym żółte zabarwienie, a w środowisku o pH powyżej 6,5 fioletowoczerwone. Barwa kompleksów z metalami jest czerwona. Jest wskaźnikiem stosowanym do bezpośredniego oznaczania w środowisku kwasowym kationów wielu metali, m.in. Cr, Bi, Zn, Pb, Hg, Cd, jak również zmieniając

odpowiednio pH do oznaczania 2 lub 3 pierwiastków jednocześnie, np. Bi-Cd, Bi-Pb, Hg-Pb, Hg-Zn.

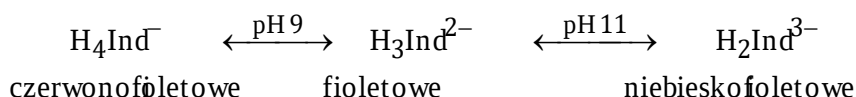
- Mureksyd

Sól amonowa kwasu 5,5'-nitrylodibarbiturowego

Sól amonowa kwasu purpurowego



Zabarwienie wskaźnika w zależności od pH roztworu:

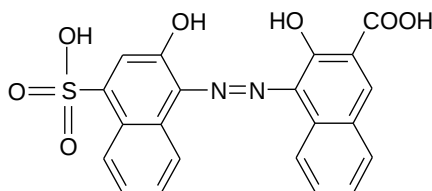


Zmiana zabarwienia zachodzi w wyniku dysocjacji protonów z grup imidowych ( $\text{pK}_1=9,2$ ,  $\text{pK}_2=10,5$ ).

Mureksyd stosowany był początkowo do oznaczania jonów  $\text{Ca}^{2+}$  w roztworach o  $\text{pH} > 12$ , obecnie rzadko używany ze względu na trudną do uchwycenia zmianę barwy (z fioletowoczerwonej na niebieskofioletową) w punkcie końcowym. Stosowany jest do oznaczania kationów Ni, Cu, Co w roztworach amoniakalnych (miareczkowanie roztworem EDTA), z którymi tworzy żółte połączenia kompleksowe, oraz Ca w roztworach silnie alkalicznych ( $\text{pH} = 12-13$ ) kompleksy mureksydu z wapniem są czerwone. Mureksyd w roztworach jest nietrwały dlatego miesza się go z NaCl w stosunku 1:100

- Kwas kalkonokarboksylowy

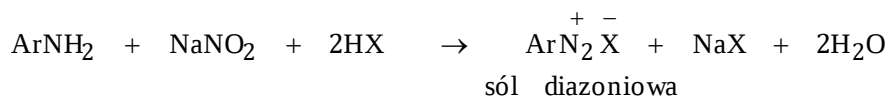
Stosowany jest najczęściej w postaci soli sodowej, która znana jest pod nazwą kalces. Kwas 2-hydroksy-1-(2-hydroksy-4-sulfo-1-naftylazo)-naftaleno-3-karboksylowy



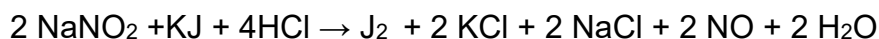
Kwas kalkonokarboksylowy jest stosowany do oznaczania jonów wapnia, także w obecności jonów magnezu. Oznaczenie prowadzi się metodą bezpośrednią w środowisku silnie alkalicznym  $\text{pH} \geq 12$ . W tych warunkach w punkcie końcowym obserwujemy zmianę barwy z czerwonej na niebieską.

### 1.1.3. Azotynometria

Metoda azotynometryczna oparta jest na ilościowej reakcji diazowania I-rzędowych amin aromatycznych z wytworzeniem trwałej soli diazoniowej.



Azotynometryczne oznaczenia prowadzi się w wodnych roztworach z dodatkiem kwasu solnego w temp. ok. 5°C. Płynem mianowanym jest roztwór 0,1 mol/L azotynu sodu, z którego w środowisku kwasowym zostaje uwolniony kwas azotowy, który ulega reakcji z oznaczaną aminą. Reakcja diazowania przebiega wolno, a jej szybkość wzrasta wraz z zasadowością aminy. Środowisko silnie kwasowe miareczkowanego roztworu ułatwia tworzenie aktywnej formy HNO<sub>2</sub> która przyspiesza reakcję. Punkt końcowy miareczkowania można określić stosując papierek jodaskrobiowy lub wyznaczając punkt równoważnikowy potencjometrycznie lub amperometrycznie.

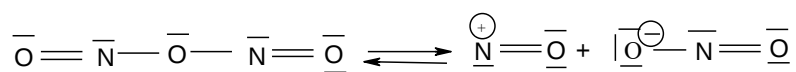


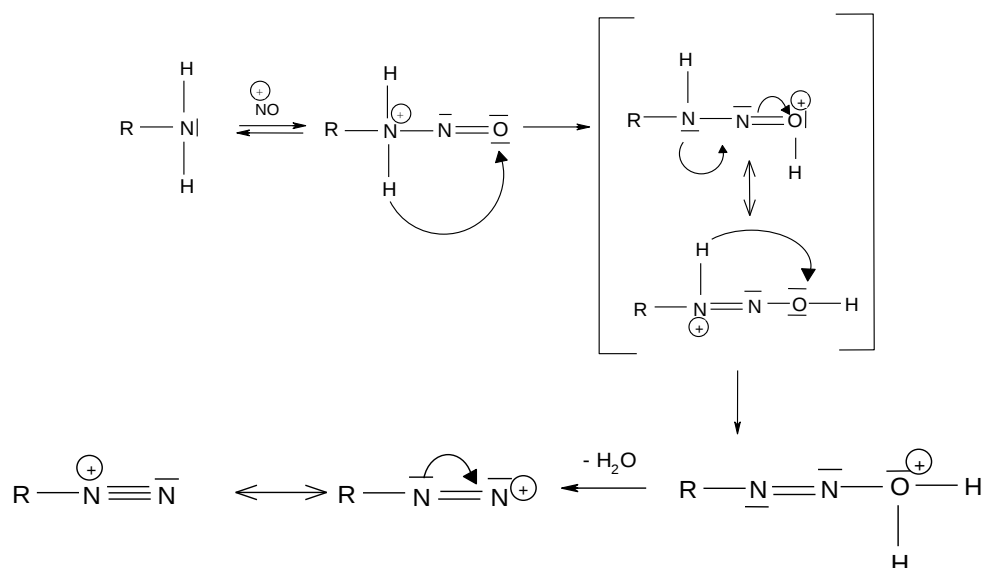
Właściwości utleniające kwasu azotowego powodują, że wydziela się wolny jod, tworzący ze skrobią barwny kompleks (niebieskie zabarwienie).

Aminy I, II, III-rzędowe charakteryzują się dużą reaktywnością, która wynika z obecności wolnej pary elektronowej na atomie azotu. Aminy ujawniają w tych przemianach swój zasadowy lub nukleofilowy charakter.

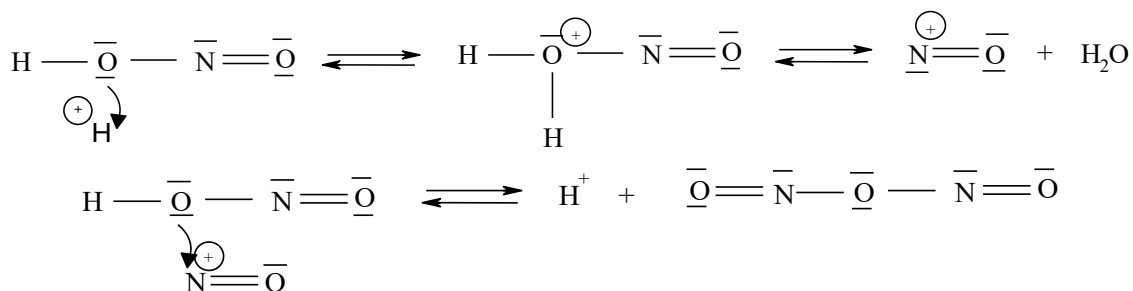
Aminy I, II, III-rzędowe reagują łatwo z kwasami nieorganicznymi, dając jako produkty odpowiednie sole mono-, di- i trialkiloamoniowe.

Szczególnie ważną reakcją jest reakcja amin z kwasem azotowym(III), a w zasadzie z powstającym z niego trójtlenkiem azotu, który w roztworach wodnych ulega równowagowemu rozpadowi, w wyniku którego powstaje anion azotanowy(III) i jon nitrozoniowy.





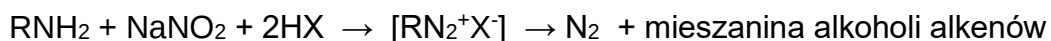
Kwas azotowy(III) jest kwasem nietrwałym, dlatego w celu przeprowadzenia tej reakcji wytwarza się go w momencie reakcji działając mocnym kwasem nieorganicznym na azotyn sodu w obecności aminy.



Charakter powstających produktów w wyniku działania kwasu azotowego(III) na aminy zależy w znacznym stopniu od budowy aminy, a dokładniej od jej rzędowości. W przypadku amin pierwszorzędowych ważne jest, czy podstawnikiem przy atomie azotu jest grupa alkilowa czy pierścień aromatyczny.

W aminach pierwszorzędowych kation nitrozoamoniowy w wyniku przeniesienia dwóch protonów od atomu azotu do tlenu najpierw przegrupowuje się do jonu oksoniowego, który łatwo odszczypha cząsteczkę wody, dając w efekcie kation diazoniowy.

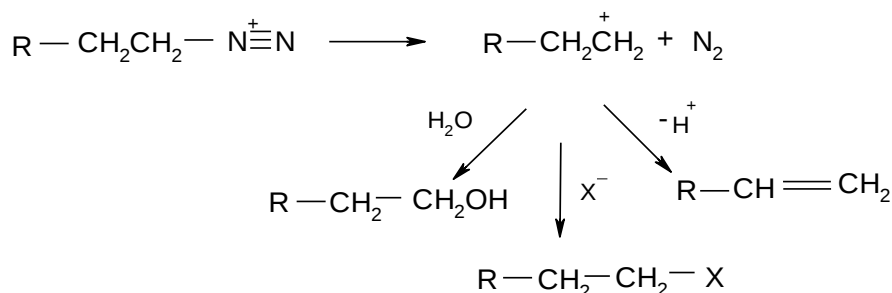
Alifatyczne sole diazoniowe są nietrwałe, ulegają rozpadowi dając skomplikowaną mieszaninę produktów organicznych. Przebieg reakcji:



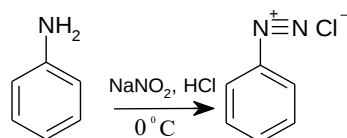
Powstający  $\text{N}_2$  wydziela się ilościowo, wykorzystywane jest to w analizie szczególnie aminokwasów i białek.

Kation diazoniowy utworzony z amin alifatycznych odszczypha cząsteczkę azotu przechodząc w bardzo reaktywny karbokation. Może on ulegać przemianom

charakterystycznym dla karbokationów, czyli może reagować natychmiast albo z cząsteczką rozpuszczalnika, lub z obecnymi w roztworze anionami lub też może stabilizować się przez odszczepienie protonu.



Natomiast kationy diazoniowe pochodzące od pierwszorzędowych amin aromatycznych są na tyle trwałe, że można wydzielać ich sole. Sole te w stanie stałym mogą ulegać wybuchowemu rozkładowi, w roztworach wodnych są jednak całkowicie bezpieczne. Reakcja ta jest jedną z najważniejszych reakcji w chemii organicznej. I-rzędowa amina aromatyczna rozpuszczona (lub w postaci zawiesiny) w zimnym wodnym roztworze mocnego kwasu nieorganicznego pod wpływem azotynu sodu ulega przemianom w sól diazoniową:



## 1.2. Metody instrumentalne

### 1.2.1. Potencjometria [5,7,16-20]

Potencjometria jest elektrochemiczną metodą analityczną polegającą na mierzeniu siły elektromotorycznej ogniwa, które jest zbudowane z dwóch półogniw: elektrody wskaźnikowej oraz elektrody odniesienia. Metoda ta opiera się na bezprądowym pomiarze potencjałów elektrod, w celu oznaczenia aktywności składników roztworu. Jest stosowana m.in. do wyznaczania wartości pH roztworu (elektroda szklana), jak również w pomiarach aktywności różnych jonów przy pomocy elektrod jonoselektywnych. Inne zastosowanie to pomiar mieszanin gazowych (gazowe elektrody selektywne lub czujniki gazu). Elektrody gazowe ze stałym elektrolitem przewodzącym jony tlenkowe używane są do oznaczania tlenu cząsteczkowego np. w stali.

Podstawą pomiarów potencjometrycznych jest równanie Nersta które opisuje równowagowy potencjał elektrody względem jej potencjału standardowego oraz stężenia elektrolitu. Wzór ma postać:

$$E = E^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[utl]}{[red]}$$

gdzie:

E - potencjał dowolnego półogniwa [V]

E<sub>0</sub> - potencjał standardowy danego półogniwa [V]

R - stała gazowa równa 8,31

T - temperatura [K]

n - liczba e<sup>-</sup> w równaniu reakcji elektrodowej danego półogniwa

F - stała Faradaya równa 96500

[utl] i [red] - stężenie molowe kolejno formy utlenionej i zredukowanej

lub:

$$E = E^0 + \frac{0,059}{n} \log [Me^{n+}]$$

Wzór Nernsta pozwala również obliczyć wartość potencjału półogniwa w warunkach innych niż standardowe.

Pomiary potencjometryczne polegają na mierzeniu SEM - (różnicy potencjałów) ogniwa złożonego z dwóch półogniw: elektrody wskaźnikowej zanurzonej w badanym roztworze oraz elektrody odniesienia zanurzonej w roztworze o niezmiennym składzie.

Tabela 2. Podział elektrod stosowanych w potencjometrycznym miareczkowaniu

| Rodzaj                               | Opis                                                                                                                                                                  | Przykład                                                                                                                        |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Elektrody pierwszego rodzaju         | Elektrody odwracalne względem kationu                                                                                                                                 | Elektroda wodorowa                                                                                                              |
| Elektrody drugiego rodzaju           | Elektrody odwracalne względem wspólnego anionu.<br>Układ zanurzony jest w roztworze soli dobrze rozpuszczalnej zawierającej ten sam anion co sól trudno rozpuszczalna | Elektroda chlorosrebrowa (Ag/AgCl/KCl)<br><br>Elektroda kalomelowa (Hg/Hg <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /KCl)                    |
| Elektrody trzeciego rodzaju          | Elektrody odwracalne względem wspólnego kationu                                                                                                                       | Przykładem takiej elektrody jest układ: Pb PbC <sub>2</sub> O <sub>4</sub>   CaC <sub>2</sub> O <sub>4</sub>   Ca <sup>2+</sup> |
| Elektrody redoks                     | Metal obojętny/ para redoks                                                                                                                                           | Pt/ Ce <sup>4+</sup> , Ce <sup>3+</sup> , Pt/H <sup>+</sup> , H <sub>2</sub><br>Elektroda chinhydronowa                         |
| Elektrody membranowe                 | Elektroda wewnętrzna / roztwór / membrana jonoselektywna                                                                                                              | Elektroda fluorkowa<br>Elektroda szklana                                                                                        |
| Elektrody gazowe - potencjometryczne | Elektroda pH - elektrody membranowe                                                                                                                                   | Elektroda szklana- czuła na jony wodorowe<br>lub elektrody jonoselektywne                                                       |

Przebieg dowolnego miareczkowania można przedstawić graficznie za pomocą krzywych miareczkowania. Mają one różny kształt, oraz w zależności od zachodzącej reakcji i mierzonej wielkości różny jest sposób obliczenia poszczególnych punktów na krzywej miareczkowania.

Wyróżniamy trzy metody miareczkowania potencjometrycznego: metodę bezpośrednią, metodę miareczkowania nadmiaru (miareczkowanie odwrotne) oraz metodę pośrednią.

Miareczkowanie potencjometryczne polega na mierzeniu za pomocą pehametru zmian pH zachodzących w badanym roztworze pod wpływem dodawania do niego ściśle odmierzonych objętości titranta o dokładnie znanym stężeniu. Do metod potencjometrycznych zaliczamy potencjometrię bezpośrednią i miareczkowanie potencjometryczne. W zależności od zastosowanej elektrody metody potencjometrycznego pomiaru pH dzielimy na dwie grupy: pehametrię bezpośrednią - do pomiaru pH nie stosuje się wzorcowych roztworów buforowych oraz pehametrię pośrednią w której do pomiaru stosuje się roztwory buforowe.

Zaletą miareczkowania potencjometrycznego jest możliwość pomiarów roztworów, mętnych, fluoryzujących, opalizujących i zabarwionych, kiedy nie jest możliwe użycie klasycznych, barwnych wskaźników kwasowo-zasadowych. Metoda ta pozwala na znacznie dokładniejsze, w porównaniu z metodami klasycznymi, wyznaczenie punktu końcowego miareczkowania, dlatego daje dokładniejsze wyniki prowadzonego oznaczenia.

Punkt końcowy miareczkowania może być określony wizualnie lub za pomocą innych metod instrumentalnych, na przykład przez detekcję zmiany potencjału lub absorbancji. Pomiary potencjometryczne prowadzi się w układzie dwóch elektrod: wskaźnikowej i porównawczej zanurzonych w tym samym roztworze. W metodzie miareczkowej ważne jest ustalenie punktu końcowego miareczkowania, w którym oznaczany składnik przereaguje stechiometrycznie z dodawanym odczynnikiem - titrantem osiągając punkt równoważnikowy miareczkowania.

Miareczkowanie potencjometryczne można podzielić na:

- miareczkowanie alkacymetryczne, acydymetryczne i alkalimetryczne
- miareczkowanie redoksometryczne
- miareczkowanie strąceniowe
- miareczkowanie kompleksometryczne

Typy pomiarów potencjometrycznych:

### **1. metoda krzywych wzorcowych**

- polega na dodaniu do próbki znanej ilości składnika, tzw. wzorca wewnętrznego (IST), który jest inny od substancji oznaczanej i nie może być obecny w analizowanych próbkach przed jego dodaniem.

### **2. metoda dodatku wzorca**

- metoda dodatku wzorca – pozwala uniknąć wpływu matrycy, polega na pomiarze sygnału pochodzącego od analitu w samej próbce i w próbce z dodatkiem znanej ilości wzorca.

### 3. metoda dodatku próbki do wzorca

- w metodzie dodatku wzorca wewnętrznego mierzy się stosunek sygnału pochodzącego od analitu i sygnału pochodzącego od dodanego wzorca

### 4. miareczkowanie potencjometryczne (metoda pośrednia).

Metody 1-3 są metodami potencjometrii bezpośredniej.

Punkt końcowy miareczkowania potencjometrycznego można wyznaczyć różnymi metodami: metodą graficzną, metodą pierwszej pochodnej, drugiej pochodnej oraz metodą obliczeniową Hahna.

Metoda Hahna jest wizualną metodą wyznaczania punktu końcowego miareczkowania. Można ją zastosować jeśli w pobliżu punktu końcowego miareczkowania titrant jest dodawany w jednakowych objętościach. Metoda jest prosta, a jednocześnie charakteryzuje się wysoką powtarzalnością uzyskiwanych wyników. Warunkiem zastosowania tej metody jest, to aby w okolicy PK odczynnik miareczkujący (titrant) dozowany był porcjami o jednakowej objętości.

Wybieramy największy przyrost SEM ( $\Delta SEM_{max}$ ) oraz dwa kolejne co do wielkości  $\Delta SEM_1$  i  $\Delta SEM_2$ , znajdujące się po obu stronach ( $\Delta SEM_{max}$ ). Wartość SEM w punkcie końcowym leży w obszarze największego przyrostu SEM. Aby określić VPK należy obliczyć poprawkę na miano  $a$  (w ml) opisaną równaniem:

$$a = \Delta V \pm \frac{\Delta SEM_2}{2x\Delta SEM_1}$$

gdzie:  $\Delta V$  – objętość odczynnika dodawana w jednej porcji.

#### 1.2.2. Spektroskopia w ultrafiolecie i w świetle widzialnym (UV-VIS) [1,2,4,5,7,14]

Spektroskopia to metoda analityczna, która zajmuje się analizą widm powstających w wyniku oddziaływania promieniowania elektromagnetycznego z materią. Próbka poddawana badaniu selektywnie absorbuje promieniowanie, dzięki czemu można dokładnie oznaczyć ilościowo występujące w niej związki z odpowiednią stabilnością.

Spektrofotometr to urządzenie laboratoryjne, którego działanie opiera się na mierzeniu ilości światła absorbowanego przez badaną próbkę. Widmo światła powstaje na skutek oddziaływania promieniowania na substancję. Następnie wiązka światła przechodzi przez siatkę dyfrakcyjną lub pryzmat. Pomiar absorbancji przez cząsteczki promieniowania ultrafioletowego to zakres od 200-400 nm, a widzialnego zakres od 400-750 nm. Dzięki temu możliwe jest oznaczanie stężenia oraz obecności różnych substancji chemicznych. Absorpcja promieniowania z zakresu UV lub VIS powoduje przejście elektronu z wiążącego orbitalu molekularnego o niższej energii na orbital antywiązący o wyższej energii. Badanie rozpoczyna się wykreśleniem widma w

zakresie UV lub VIS i wyborem analitycznej długości fali. Światło przechodzi przez próbkę umieszczoną w specjalnej kuwecie, a następnie pada na detektor. W ten sposób zostaje przeprowadzona analiza spektrofotometryczna. Pozwala ona oznaczyć obecność i stężenie substancji nieorganicznych i organicznych w próbkach trudnych do zaabsorbowania przy zastosowaniu innych metod. Analizę spektrofotometryczną wykonuje się w rutynowych badaniach w chemii analitycznej. Jest ona wykorzystywana głównie do analizy struktury związków organicznych. Za jej pomocą można oznaczyć ilościowo różne związki w tym, m.in. silnie sprzężone związki organiczne, makromolekuły biologiczne, roztwory, ale także ciała stałe i gazy. Czułość metody pozwala na bardzo dokładne oznaczenie stężenia substancji organicznych i nieorganicznych. Spektrofotometria jako technika jest często wykorzystywana do pomiarów czystości wody, z jej pomocą można uzyskać informacje na temat różnych parametrów, m.in.: zawartości chlorków, żelaza, krzemionki, manganu, ale także twardości wody. Spektrofotometrycznie sprawdza się również poziom zanieczyszczenia zbiorników wodnych. Ta technika pozwala także na badanie zawartości składników mineralnych oraz toksyn w materiałach biologicznych – np. w żywności. Znanych jest bardzo wiele metod ilościowego oznaczania białek, różniących się czułością i wykorzystujących takie właściwości tej grupy związków jak: zawartość azotu, zdolność do absorpcji światła w zakresie UV, tworzenie chemicznych pochodnych oraz wiązanie barwników.

Analiza ilościowa metodą spektrofotometrii UV-Vis opiera się na pomiarze absorbancji badanego roztworu przy określonej długości fali opartej na zależności Lamberta-Beera.

## Prawa absorpcji

### I prawo absorpcji (prawo Lamberta)

$$A = k \cdot l \cdot c$$

gdzie: A – absorbancja

k – współczynnik absorpcji

l – grubość warstwy

c – stężenie substancji absorbującej

Absorbancja jest proporcjonalna do grubości warstwy absorbującej, jeżeli wiązka promieniowania monochromatycznego przechodzi przez jednorodny ośrodek absorbujący.

### II prawo absorpcji (prawo Lamberta-Beera)

Według II prawa absorpcji występuje zależność absorbancji od stężenia substancji absorbującej w roztworze, przy zachowaniu stałej grubości warstwy. Absorbancja zależy zarówno od grubości warstwy jak i stężenia substancji absorbującej.

$$A = a \cdot c \cdot l$$

gdzie: A - absorbancja

a – właściwy współczynnik absorpcji w przypadku gdy stężenie wyrażamy w  $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  lub  $\text{kg} \cdot \text{L}^{-1}$

l – grubość warstwy

Gdy stężenie c wyrażamy w  $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$  wówczas równanie przybiera postać:

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot l$$

gdzie:  $\varepsilon$  – molowy współczynnik absorpcji, jednostką jest  $[\text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}]$

$$\text{stąd: } \varepsilon = \frac{A}{c \cdot l} \quad [\text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}]$$

Molowy współczynnik absorpcji jest ważnym parametrem gdyż opisuje widmo elektronowe oraz intensywność absorpcji promieniowania.

Jeżeli rozpuszczalnik nie absorbuje promieniowania w badanym zakresie długości fal to absorbancja wiązki promieniowania przechodzącego przez jednorodny roztwór jest wprost proporcjonalna do stężenia roztworu (c) i grubości warstwy absorbującej (l).

Jeżeli roztwór spełnia II prawo absorpcji, wówczas zależność absorbancji od stężenia jest linią prostą przechodzącą przez początek układu współrzędnych.

### III prawo absorpcji (prawo addytywności absorpcji)

$$A = A_1 + A_2 + \dots + A_n$$

gdzie: A - absorbancja wszystkich składników,

$A_1 + A_2 + \dots + A_n$  – absorbancje poszczególnych składników.

Z prawa tego korzystamy w przypadku analizy spektrofotometrycznej mieszanin wieloskładnikowych.

### Przyczyny odchylenia od praw absorpcji

Zgodnie z prawem Lamberta-Beera zależność absorbancji od stężenia roztworu, jest linią prostą przechodzącą przez początek układu. Odchylenia od praw absorpcji mogą być wywoływane przez:

#### - podstawowe ograniczenia praw

Prawa absorpcji są spełnione dla roztworów rozcieńczonych w zakresie ( $c < 0,01 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ) lub w niektórych przypadkach silnie rozcieńczonych ( $c < 0,001 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ).

Przed przystąpieniem do oznaczeń ilościowych należy sprawdzić, w jakim zakresie zależność  $A = f(c)$  jest prostoliniowa.

Jeżeli stężenie będzie wyrażone w  $\text{mol/L}$  ( $\text{mol}^{-1}$ ) l  $\text{cm}^{-1}$ ). To współczynnik nosi nazwę molowego współczynnika absorpcji  $\varepsilon$ . Jest to miara absorbancji roztworu o stężeniu  $\text{mol/l}$  znajdującego się w kuwecie o grubości warstwy 1 cm.

Jeżeli stężenie wyrazimy w % objętościowych (g/100 cm<sup>3</sup>) to współczynnik  $k$  nosi nazwę absorbancji właściwej:

$$\frac{A_{1\%}}{1 \text{ cm}} \text{ lub } a \frac{1\%}{1 \text{ cm}}$$

Jest miarą absorbancji roztworu o stężeniu 1% i objętość roztworu w kuwecie o grubości warstwy 1cm.

#### - czynniki chemiczne

Odchylenia od praw absorpcji są również spowodowane reakcjami zachodzącymi w analizowanych roztworach. Zmiana stężenia lub pH roztworu może być przyczyną reakcji dysocjacji, solwatacji, asocjacji i kompleksowania.

#### - czynniki aparaturowe

Przyczyną odstępstw od praw absorpcji, związanych z czynnikami aparaturowymi może być brak monochromatyczności promieniowania. Zazwyczaj są to odchylenia ujemne.

### Oznaczanie stężenia składników w mieszaninach:

Stosując metodę spektrofotometrii UV-VIS możemy oznaczyć stężenie składników w mieszaninach dwu- i wieloskładnikowych. Aby oznaczyć dwa składniki występujące równocześnie to prawo Lamberta-Beera musi być spełnione w wybranym zakresie długości fali i stężeń. To samo dotyczy prawa addytywności absorpcji. Ponadto musi być spełniony warunek, że obydwa składniki mieszaniny muszą umożliwiać wybór dwóch długości fali, przy których raz dominuje absorbancja jednego składnika a raz drugiego. Rozdział jest możliwy jeśli spełniony jest warunek braku innych związków absorbujących. Liczba analitycznych długości fali musi być co najmniej równa liczbie oznaczanych składników, z których można ułożyć układ równań. Grubość warstwy wynosi 1 cm. Otrzymamy:

$$A_{\lambda 1} = (\varepsilon_x \cdot c_x + \varepsilon_y c_y) \cdot l$$

$$A_{\lambda 2} = (\varepsilon'_x \cdot c_x + \varepsilon'_y c_y) \cdot l$$

gdzie:

$\varepsilon_x$  i  $\varepsilon'_x$  - to molowe współczynniki absorpcji substancji X przy  $\lambda_1$  i  $\lambda_2$

$\varepsilon_y$  i  $\varepsilon'_y$  - to molowe współczynniki absorpcji substancji Y przy  $\lambda_1$  i  $\lambda_2$

Równania te rozwiązujemy względem  $c_x$  i  $c_y$ .

$$c_x = \frac{A_{\lambda 1} \varepsilon'_y - A_{\lambda 2} \varepsilon_y}{\varepsilon_x \varepsilon'_y - \varepsilon'_x \varepsilon_y}$$

$$c_y = \frac{A_{\lambda 2} \varepsilon'_x - A_{\lambda 1} \varepsilon'_y}{\varepsilon_x \varepsilon'_y - \varepsilon'_x \varepsilon_y}$$

Z równania wynika, że należy obliczyć wartości molowych współczynników absorpcji dla substancji X i Y przy  $\lambda_1$  i  $\lambda_2$ . Odnosimy to do krzywych absorpcji, które sporządzamy na podstawie znanego stężenia oznaczanych substancji.

Analogicznie możemy przeanalizować mieszaniny wieloskładnikowe.

### Oznaczanie pojedynczego składnika:

1. Metoda porównywania z pojedynczym wzorcem. Mierzmy absorbancję  $A_x$  roztworu badanego  $c_x$  i absorbancję  $A_s$  roztworu wzorcowego o znanym stężeniu  $c_s$  przy tej samej długości fali oraz w kuwetach o tej samej grubości  $b$ .

Zmierzone absorbancje można wyrazić wzorem:

$$A_x = \epsilon_{\lambda} c_x b$$

$$A_s = \epsilon_{\lambda} c_s b$$

Dzieląc równania stronami otrzymujemy:

$$\frac{A_x}{A_s} = \frac{c_x}{c_s}$$

a stąd:

$$c_x = \frac{A_x}{A_s} c_s$$

gdzie: ( $A_x$ ) - absorbancja roztworu badanego  $c_x$

( $A_s$ ) - absorbancja roztworu wzorcowego o znanym stężeniu  $c_s$ .

Pomiar wykonujemy przy tej samej długości fali oraz w kuwetach o tej samej grubości  $b$ .

2. Metoda porównawcza z kilkoma wzorcami – krzywa wzorcowa. Jest to metoda uniwersalna w oznaczeniach instrumentalnych.

3. Metoda dodatku wzorca - wykonujemy pomiar absorbancji ( $A_0$ ) próbki badanej o określonym stężeniu  $c_x$  i absorbancji ( $A_1$ ) próbki badanej o stężeniu  $c_x$  z dodatkiem wzorca o stężeniu  $c_s$ . Metoda ta może być stosowana wyłącznie w przypadku gdy występuje prostoliniowa zależność  $A$  do  $c$ .

Wyróżniamy: metodę jednokrotnego dodatku wzorca, w której stężenie analizowanej próbki obliczamy według wzoru.

$$c_x = \frac{A_0 \cdot c_s}{A_1 - A_0}$$

gdzie: ( $A_0$ ) absorbancja próbki badanej o określonym stężeniu  $c_x$

( $A_1$ ) absorbancja próbki badanej o stężeniu  $c_x$  z dodatkiem wzorca o stężeniu  $c_s$

oraz metodę wielokrotnego dodawania wzorca, w której stężenie analizowanej próbki odczytujemy z krzywej wzorcowej.

### **Oznaczanie składników w mieszaninach dwu i wieloskładnikowych:**

W 1 przypadku krzywe absorpcji nie nakładają się i dlatego możliwe jest oznaczenie bezpośrednio dwóch składników  $A_1 \lambda$  i  $A_2 \lambda$ .

W 2 przypadku można bezpośrednio oznaczyć składnik Y przy  $\lambda_2$  gdyż składnik X przy tej długości fali nie przeszkadza. Jeżeli znamy przebieg krzywych absorpcji składników X i Y to możliwe jest dobranie długości fali  $\lambda_2$  w taki sposób aby absorpcja składnika Y w punkcie  $\lambda_2$  była równa absorpcji tego składnika w punkcie  $\lambda_1$ .

Stosunek  $I/I_0$  jest miarą ilości światła przepuszczonego przez roztwór.

Transmitancja  $I/I_0 = T$

Absorbancja

$-\log(T) = A$

### **Miareczkowanie spektrofotometryczne**

Spektrofotometria UV-VIS jest metodą instrumentalną, która może być stosowana do wyznaczenia punktu końcowego miareczkowania. Pomiar polega na mierzeniu absorbancji analizowanej próbki po dodaniu kolejnych porcji odczynnika miareczkującego. Wykres sporządza się w układzie  $A = f(V)$  gdzie V jest objętością roztworu miareczkującego. Punkt końcowy miareczkowania można wyznaczyć wobec wskaźnika jak i bez indykatora.

### **Obliczenia w spektrofotometrii:**

**1. Molowy współczynnik absorpcji roztworu jest znany lub może być wyznaczony z roztworu standardowego.**

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot l \quad \rightarrow \quad c = A/\varepsilon \cdot l$$

**2. Według proporcji absorbancji roztworu o znanym lub nieznanym stężeniu**

$$\frac{A_{bad}}{A_{st}} = \frac{\varepsilon \cdot c_{bad} \cdot l}{\varepsilon \cdot c \cdot l} = C_{bad} = \frac{A_{bad}}{A_{st}} \cdot C_{st}$$

**3. Z krzywej kalibracyjnej dla badanego zakresu stężeń  $Y = f(c)$**

#### Przykład

Odważkę substancji zawierającą 1,9 mg rozpuszczono w metanolu w kolbie miarowej o pojemności 50 cm<sup>3</sup>. Następnie wykreślono widmo w kuwecie o grubości 1cm. Otrzymano widmo  $\lambda_{max} = 264$  nm i  $A = 0,724$ .

Następnie obliczamy absorbancję właściwą.

$$\begin{array}{l} 0,0019 \text{ g} - \text{ w } 50 \text{ cm}^3 \\ x - \text{ w } 100 \text{ cm}^3 \end{array}$$

$$c = 0,0038 \text{ g}$$

$$c = 0,0038 \text{ (g/100 cm}^3\text{)} = 0,0038 \text{ (\% obj.)}$$

$$\frac{A1\%}{1 \text{ cm}} = \frac{0,724}{0,0034 \cdot 1} = 190,52$$

**4. Obliczając absorbancję roztworu, który ma przepuszczalność T (%) = 92% przy długości fali = 400 nm.**

$$\%T = T \cdot 100$$

$$T = 92\% / 100 = 0,92$$

$$A = -\log (T)$$

$$A = -\log (0,92)$$

$$A = 0,0362$$

## 2. Opracowanie metod oznaczania składników w preparatach wieloskładnikowych

Analiza jakościowa pojedynczych substancji leczniczych obejmuje badanie ich tożsamości i czystości, natomiast analiza ilościowa skupia się na oznaczaniu ich zawartości w preparatach różnymi technikami.

Z pojedynczych API (ang. *Active Pharmaceutical Ingredient*) sporządza się leki przez nadanie im wybranej postaci, co wiąże się z dodaniem właściwych substancji pomocniczych oraz wykorzystaniem odpowiedniego procesu technologicznego gwarantującego otrzymanie konkretnej postaci leku. Leki mogą być pojedyncze lub złożone (kilkuskładnikowe), jednak status składnika posiada jedynie API, a nie substancje pomocnicze.

Analiza leku obejmuje nie tylko sprawdzenie tożsamości substancji farmakologicznie czynnych i oznaczenie ich zawartości, ale także poddaje ocenie jego jakość, a badania te obejmują m.in. czas rozpadu tabletek czy deformacji czopka, konsystencję maści, stężenie osmotyczne kropli ocznych i wiele innych.

Odrębnym zagadnieniem jest biofarmaceutyczna ocena jakości leku, która uwzględnia wpływ właściwości fizykochemicznych API oraz substancji pomocniczych, czynników fizjologicznych organizmu, postaci leku, drogi podania na dostępność biologiczną substancji leczniczych. Biodostępność determinuje skuteczność farmakoterapii oraz jest niezwykle istotna w ocenie biorównoważności preparatów farmaceutycznych.

Ilościowe oznaczanie kilku składników w gotowej postaci leku może stanowić wyzwanie. Trudności w oznaczaniu wynikają głównie z dwóch przyczyn:

- podobieństwa właściwości fizycznych i chemicznych poszczególnych API (np.: podobna rozpuszczalność, zbliżony lub taki sam charakter chemiczny, reakcje z tymi samymi odczynnikami)
- obecności substancji pomocniczych.

Zbliżone lub takie same właściwości fizyczne i/lub chemiczne mogą uniemożliwiać wybiórcze oznaczenie każdego ze składników, a także znacznie skomplikować ich ewentualne rozdzielenie. Stopień trudności wzrasta ze zwiększaniem się liczby substancji leczniczych w danej postaci leku. Natomiast substancje pomocnicze bardzo często maskują zmianę zabarwienia wskaźnika, a także, ze względu na powstawanie

mętnego roztworu o różnej konsystencji, utrudniają ocenę stopnia rozpuszczenia poszczególnych API.

Każdy lek złożony wymaga opracowania odpowiedniego przepisu oznaczania składników. Musi on uwzględniać wszystkie przesłanki teoretyczne bazujące na właściwościach fizykochemicznych substancji farmakologicznie czynnych wchodzących w jego skład i gwarantować ich wykrywalność z dokładnością obarczoną jak najmniejszym błędem.

Najlepsze są bezpośrednie metody analizy ilościowej, które nie wymagają rozdzielania poszczególnych składników i oddzielania substancji pomocniczych. Taka możliwość istnieje przede wszystkim w przypadku składników o różnych właściwościach chemicznych co pozwala na dobór metod pozwalających na selektywne oznaczenie każdego z API.

Bez rozdziału, czyli bez modyfikacji składu odważki, wykonuje się najczęściej oznaczenia związków o charakterze zasadowym metodą acydymetryczną, a o charakterze kwasowym metodą alkalimetryczną. W bezpośredniej analizie ilościowej mieszanin zasad i kwasów stosuje się również metody instrumentalne zwłaszcza wtedy, gdy pozwalają na dokładniejsze oznaczenie zawartości substancji farmakologicznie czynnych i to bez konieczności ich rozdzielania.

Jeżeli rozdział składników jest niezbędny i możliwy do wykonania wówczas bardzo istotna jest ich zdolność rozpuszczania się w wodzie i rozpuszczalnikach organicznych. Wykorzystujemy także zmiany jakim ulegają po modyfikacji wartości pH roztworów wodnych (przechodzenie w sole lub uwalnianie wolnej zasady lub kwasu z soli) i stosujemy zasadę „podobne wypiera podobne” czyli np.: alkalizacja roztworu wodnego spowoduje wyparcie związków o charakterze słabo zasadowym z ich soli, w której występuje, i ułatwi jej przejście do rozpuszczalnika organicznego. Zjawiska, które wówczas zachodzą podlegają tzw. Prawu podziału Nernsta. W procesie ekstrakcji związków organicznych z fazy wodnej wykorzystujemy rozpuszczalniki organiczne niemieszające się z wodą, które zagwarantują właściwy rozdział faz (np.: eter dietylowy, chloroform, eter naftowy, octan etylu, chlorek metylenu). Jeśli podstawą oznaczenia będzie substancja znajdująca się w warstwie organicznej wówczas przed przystąpieniem do dalszych etapów analizy miareczkowej należy

odparować rozpuszczalnik organiczny. Zebrana warstwa organiczna nie może zawierać nawet niewielkich ilości zalkalizowanej lub zakwaszonej warstwy wodnej ponieważ po odparowaniu rozpuszczalników obecny w niej „modyfikator pH” wpłynie na wyniki oznaczenia powodując znaczne błędy.

Przed przystąpieniem do ilościowego oznaczania zawartości poszczególnych składników w leku złożonym należy wyznaczyć średni ciężar pojedynczej tabletki, kapsułki lub drażetki dla danej serii leku. Będzie on niezbędny do wykonania prawidłowych odważek oraz późniejszych obliczeń. Zawartość deklarowana każdego z API w pojedynczej tabletkce, drażetce czy kapsułce stanowi punkt odniesienia i jest kluczową informacją kształtującą wielkość odważek.

Podobnie jak w przypadku leków jednoskładnikowych odpowiednią (wyliczoną na podstawie informacji w przepisach) liczbę tabletek, kapsułek czy drażetek rozdrabniamy jak najdokładniej w moździerzu, aby zagwarantować swobodne przygotowanie niezbędnych odważek. Należy zwrócić uwagę na fakt, że przygotowując poszczególne próbki odważamy dokładnie ilość np.: sproszkowanej masy tabletkowej gwarantującą użycie do oznaczenia odpowiedniej i ściśle określonej w przepisie ilości API.

Ze względu na obecność substancji pomocniczych w większości przypadków rozpuszczanych odważek nie otrzymamy klarownych roztworów, dlatego zmiany barw wskaźników podczas przeprowadzanych oznaczeń należy obserwować po opadnięciu osadu lub dokonywać oceny ich zabarwienia z uwzględnieniem możliwości modyfikacji barwy przez inne niż API składniki leku.

W przypadku tabletek, drażetek lub kapsułek zawierających barwniki, które mogą utrudnić właściwą ocenę zmiany zabarwienia standardowych dla danej metody oznaczania wskaźników należy rozważyć zmianę wskaźnika lub samej metodyki np.: potencjometryczne wyznaczenie punktu końcowego i wykorzystać inny rodzaj analizy ilościowej dla wszystkich składników lub jednej z substancji farmakologicznie czynnych.

W obliczeniach, podobnie jak w tradycyjnych oznaczeniach, wykorzystujemy objętości i miana zastosowanych titrantów, wielkości odważek jednak wynik odnosimy zawsze do wyznaczonej wcześniej średniej masy np.: tabletki z danej serii oraz deklarowanej dla niej zawartości poszczególnych API. Nie obliczamy stężenia procentowego (Cp)

tylko odchylenie od zawartości deklarowanej, a otrzymanych dla każdej odważki wyników, co do zasady, nie uśredniamy – każdy wynik podajemy oddzielnie.

W lekach złożonych możemy spotkać dwie substancje farmakologicznie czynne różniące się właściwościami chemicznymi. To optymalna sytuacja. Z dużym prawdopodobieństwem można założyć, że uda się znaleźć selektywne metody oznaczania dla każdej z nich.

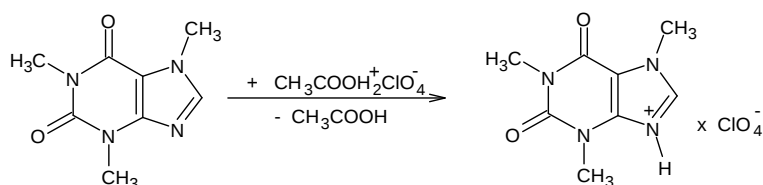
#### PRZYKŁAD I

Kwas acetylosalicylowy 0,400 g

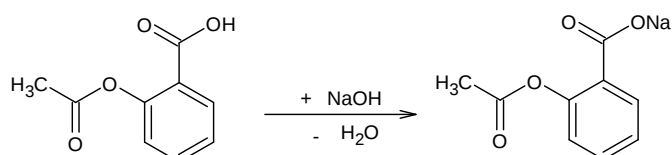
---

Kofeina 0,050 g

Kofeinę, ze względu na jej charakter zasadowy, oznaczamy metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.



Kwas acetylosalicylowy, ze względu na jego charakter kwasowy, oznaczamy metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym po rozpuszczeniu odważki w metanolu.



Obecność każdego z API w odważkach nie wpłynie na selektywne oznaczenie zawartości każdego ze składników w przygotowanych próbkach.

#### PRZYKŁADOWE OBLICZENIA:

(A)

Tabletka – deklarowana zawartość API (kofeina) 0,050 g

##### Oznaczenie: acydymetryczne w środowisku bezwodnym

- średni ciężar 1 tabletki danej serii 0,3825 g
- 1 mL 0,1mol/L HClO<sub>4</sub> odpowiada 0,01942 g kofeiny
- poprawka na miano (s) = 1,007

- odważka (m) – 2,0151 g
- objętość zużytego titrantu ( $V_{\text{HClO}_4}$ ) – 13,05 mL  $\text{HClO}_4$

- zawartość kofeiny w odważce (próbce):

$$13,05 \times 1,007 \times 0,01942 \text{ g} = 0,2552 \text{ g}$$

- zawartość kofeiny w tabletkce:

$$2,0151 \text{ g} - 0,2552 \text{ g kofeiny}$$

$$0,3825 \text{ g} - x$$

$$x = 0,0484 \text{ g kofeiny}$$

- odchylenie od zawartości deklarowanej

$$0,0484 \text{ g} - 0,050 \text{ g} = -0,0016 \text{ g}$$

$$[-0,0016 \text{ g} \div 0,050 \text{ g}] \times 100\% = \underline{\underline{-3.2\%}}$$

Dla kwasu acetylosalicylowego schemat obliczeń jest analogiczny jak w przykładzie (A), a wyniki odnosimy do 0,400 g kwasu deklarowanych dla jednej tabletki.

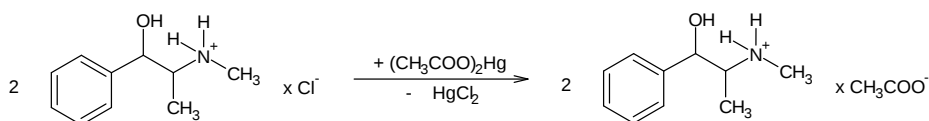
Niekiedy dwa składniki leku złożonego pomimo różnych właściwości chemicznych nie dają się oznaczyć w tak prosty sposób jak w przykładzie I. Jednak to nie oznacza konieczności rozdzielenia. Wystarczy tylko dla jednego z nich znaleźć i wybrać metodę gwarantującą selektywne oznaczenie ilościowe. Wówczas drugie oznaczenie obejmujące sumę API pozwala na wyliczenie zawartości z różnicy w oparciu o wcześniej otrzymany wynik dla pierwszego składnika uzyskany z najmniejszym błędem.

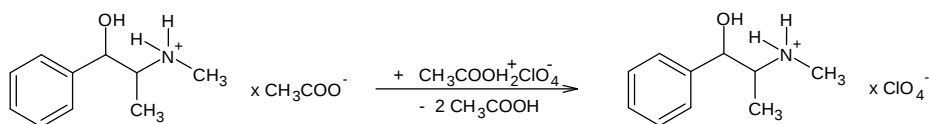
## PRZYKŁAD II

|           |         |
|-----------|---------|
| Ibuprofen | 0,200 g |
|-----------|---------|

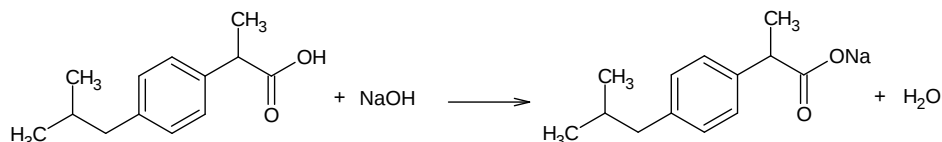
|                              |         |
|------------------------------|---------|
| Pseudoefedryny chlorowodorek | 0,030 g |
|------------------------------|---------|

Pseudoefedryny chlorowodorek, jako sól słabej zasady, oznaczamy metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

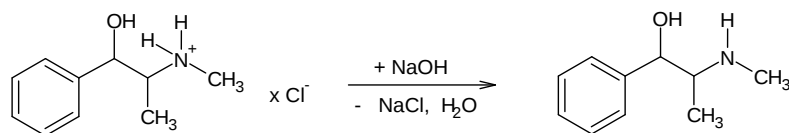




Ibuprofen, który ma charakter kwasowy, oznaczamy metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym po rozpuszczeniu odważki w metanolu lub acetonie.



Obecność pseudoefedryny w postaci chlorowodoru nie pozwala na selektywne oznaczenie ibuprofenu.



W tym przypadku należy uwzględnić w obliczeniach fakt, że oznaczenie metodą alkalimetryczną będzie dotyczyło sumy API bez względu na wybór środowiska. Aby prawidłowo wyliczyć zawartość ibuprofenu należy do obliczeń dla sumy API wybrać zawartość pseudoefedryny chlorowodoru uzyskaną metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym z najmniejszym błędem, czyli najbliższą wartości deklarowanej.

#### PRZYKŁADOWE SCHEMATY OBLICZEŃ:

Tabletka – deklarowana zawartość API:

- ibuprofen 0,200 g
- pseudoefedryny chlorowodorek 0,030 g

(A)

##### Oznaczenie: acydymetryczne w środowisku bezwodnym

- średni ciężar 1 tabletki danej serii 0,3248 g
- 1 mL 0,1 mol/L HClO<sub>4</sub> odpowiada 0,02017 g pseudoefedryny chlorowodoru
- Poprawka na miano (s) = 1,014

Dane - miareczkowanie jednej z odważek – uzyskano wynik z najmniejszym błędem

- odważka (m) – 2,1559 g
- objętość zużytego titrantu (V<sub>HClO<sub>4</sub></sub>) – 9,35 mL HClO<sub>4</sub>

- zawartość pseudoefedryny chlorowodorku w odważce (próbce):

$$9,35 \times 1,014 \times 0,02017 \text{ g} = 0,1912 \text{ g}$$

- zawartość pseudoefedryny chlorowodorku w tabletkce:

$$2,1559 \text{ g} - 0,1912 \text{ g}$$

$$0,3248 \text{ g} - x$$

$$x = 0,0288 \text{ g pseudoefedryny chlorowodorku}$$

- odchylenie od zawartości deklarowanej

$$0,0288 \text{ g} - 0,030 \text{ g} = -0,0012 \text{ g}$$

$$[-0,0012 \text{ g} \div 0,030 \text{ g}] \times 100\% = \underline{\underline{-4,0\%}}$$

(B)

Oznaczenie: alkalimetryczne w środowisku wodnym

- średni ciężar 1 tabletki danej serii 0,3248 g
- 1 mL 0,1mol/L NaOH odpowiada 0,02063 g ibuprofenu
- 1 mL 0,1mol/L NaOH odpowiada 0,02017 g pseudoefedryny chlorowodorku
- Poprawka na miano (s) = 1,018
- zawartość pseudoefedryny chlorowodorku z oznaczenia metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym (najmniejsze odchylenie od zawartości deklarowanej) 0,0288 g
- odważka (m) – 0,3277 g
- objętość zużytego titrantu ( $V_{\text{NaOH}}$ ) – 10,90 mL NaOH

W przypadku oznaczania sumy składników w pierwszym etapie należy wykonać obliczenia pozwalające na odniesienie do średniego ciężaru tabletki danej serii ze względu na to, że zawartość pseudoefedryny chlorowodorku mamy już wyznaczoną dla jednej tabletki.

- uwzględniamy miano r-ru NaOH:

na 0,3277 g (odważka) zużyto 10,90 mL (oznaczenie sumy składników)

$$\text{a dokładnie: } 10,90 \times 1,018 = 11,0962 \text{ [mL]}$$

- przeliczenia na średni ciężar tabletki:

$$0,3277 \text{ g} - 11,0962 \text{ mL}$$

$$0,3248 \text{ g} - x$$

$$x = 10,9880 \text{ mL}$$

- wyliczamy ile zużyto titrantu na oznaczenie pseudoefedryny chlorowodoru w tabletkach:

$$\begin{aligned} 1 \text{ mL } 0,1 \text{ mol/L NaOH} &\text{ odpowiada } 0,02017 \text{ g} \\ x \text{ mL} &- 0,0288 \text{ g} \\ x &= 1,4279 \text{ mL} \end{aligned}$$

- z różnicy wyliczamy ile mL 0,1 mol/L NaOH zużył ibuprofen w tabletkach:

$$10,9880 \text{ mL} - 1,4279 \text{ mL} = 9,5601 \text{ mL}$$

- uzyskaną z różnicy objętość mL 0,1 mol/L NaOH wykorzystujemy do obliczenia zawartości ibuprofenu w tabletkach.

$$\begin{aligned} 1 \text{ mL } 0,1 \text{ mol/L NaOH} &\text{ odpowiada } 0,02063 \text{ g ibuprofenu} \\ 9,5601 \text{ mL} &- x \text{ g ibuprofenu} \\ x &= 0,1972 \text{ g} \end{aligned}$$

Na koniec wyliczamy odchylenie od zawartości deklarowanej dla ibuprofenu według ostatniego etapu schematu (A) odnosząc się do 0,200 g w jednej tabletkach.

- odchylenie od zawartości deklarowanej

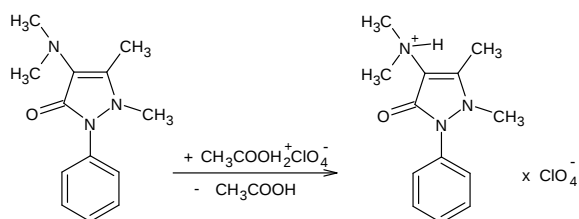
$$\begin{aligned} 0,1972 \text{ g} - 0,2000 \text{ g} &= - 0,0028 \text{ g} \\ [- 0,0028 \text{ g} \div 0,2000 \text{ g}] \times 100\% &= \underline{\underline{- 1,4 \%}} \end{aligned}$$

Kiedy liczba składników w leku złożonym rośnie równocześnie wzrasta poziom skomplikowania metodyki oznaczenia ilościowego każdego z API. Podobieństwa właściwości chemicznych wymagają biegłości w ocenie i wyborze optymalnych warunków analizy ilościowej. Nie możemy jednak od razu zakładać konieczności rozdzielenia składników. W takim przypadku także wystarczy tylko dla jednego z nich znaleźć i wybrać metodę gwarantującą selektywne oznaczenie ilościowe. Wówczas drugie i każde kolejne oznaczenie obejmujące sumę API w różnych konfiguracjach (np.: w przypadku trzech składników przynajmniej jedna suma powinna uwzględniać substancję farmakologicznie czynną oznaczoną ilościowo metodą selektywną) pozwala na wyliczenie zawartości z różnicy w oparciu o wcześniej uzyskany wynik dla pierwszego składnika otrzymany z najmniejszym błędem. A czasami warto zauważyć bardzo proste rozwiązanie, takie jak w przykładzie III.

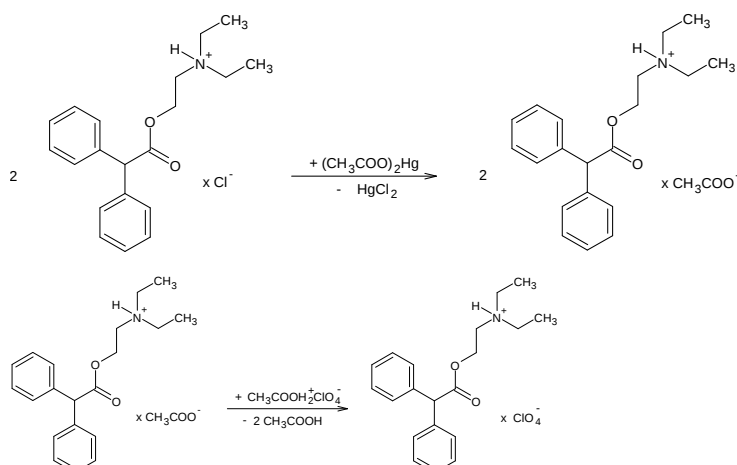
### PRZYKŁAD III

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| Aminofenazon            | 0,110 g |
| Allobarbital            | 0,015 g |
| Adyfeniny chlorowodorek | 0,025 g |

Prawidłowe oznaczenie składników przeprowadza się dwiema metodami: acydymetryczną w środowisku bezwodnym i alkalimetryczną także w środowisku bezwodnym. Zawartość aminofenazonu i adyfeniny chlorowodoru oznaczyć można w jednej odważce. Należy zauważyć, że mamy tu do czynienia z dwiema substancjami o charakterze zasadowym, ale jedna z nich jest w postaci soli. Po rozpuszczeniu zgodnej z przepisem wykonania odważki w 100% kwasie octowym należy wykonać pierwszy etap miareczkowania 0,1mol/L HClO<sub>4</sub> wobec wskaźnika (fiolet krystaliczny) do zmiany zabarwienia na kolor niebieski i zapisać wynik.

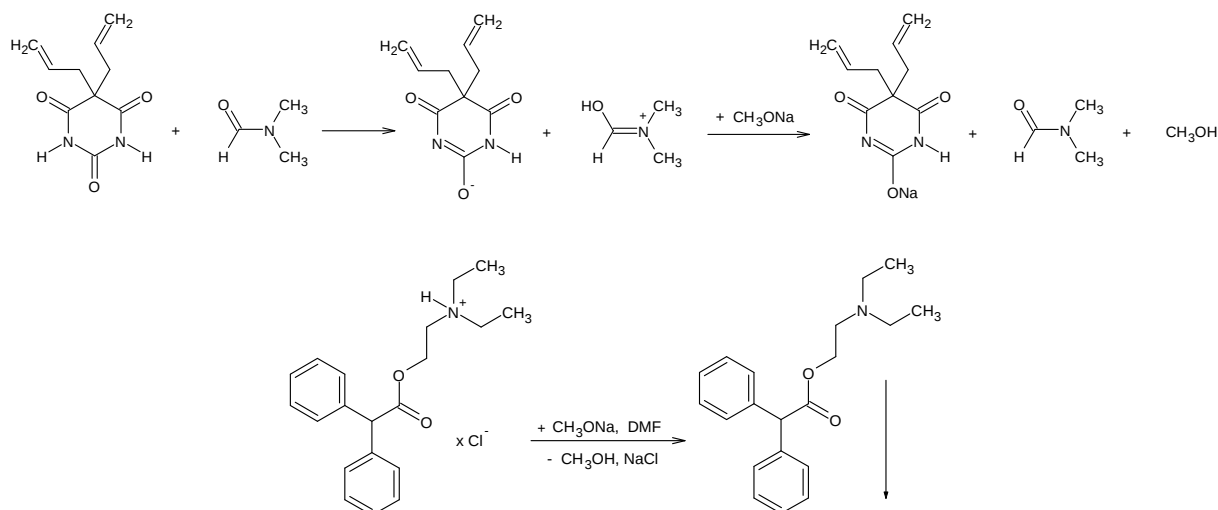


W ten sposób oznaczymy aminofenazon. Następnie należy dodać (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>Hg do zmiareczkowanej próbki. Barwa fioletowa powraca i powstały adyfeniny octan miareczkujemy do zmiany zabarwienia na kolor turkusowy.



Zawartość aminofenazonu i adyfeniny chlorowodoru w danej postaci leku obliczamy według schematu (A). Uwaga: jeżeli dodamy octan rtęci na początku miareczkowania od razu oznaczymy sumę składników.

Obecność adyfeniny w postaci chlorowodorku utrudnia selektywne oznaczenie allobarbitalu. Ma on stosunkowo słabe właściwości kwasowe i optymalnym rozwiązaniem wydaje się wykorzystanie metody alkalimetrycznej w środowisku bezwodnym, która pozwoli na oznaczenie sumy tych składników.



Wówczas obliczenia wykonujemy według schematu (B). Należy do nich wybrać zawartość adyfeniny chlorowodorku oznaczoną metoda acydymetryczną w środowisku bezwodnym najbliższą wartości deklarowanej czyli z najmniejszym błędem.

Na koniec wyliczamy odchylenie od zawartości deklarowanej dla allobarbitalu według ostatniego etapu schematu (A) odnosząc się do 0,015 g w jednej tabletce.

W przypadku wyboru oznaczenia metodą argentometryczną nie otrzymamy dokładnych wyników i, w zależności od wybranej modyfikacji metodyki, możemy również oznaczyć sumę składników: allobarbitalu i adyfeniny chlorowodorku. Metoda bromianometryczna pozwoli na oznaczenie allobarbitalu, ale nie będzie dokładna. Aminofenazon jest bardzo wrażliwy i łatwo utlenia się w obecności  $\text{Br}_2$ , co spowoduje znaczne zawyżenie otrzymanych wyników.

Rozdział nie jest najlepszym rozwiązaniem. Próba ekstrakcji ze środowiska zasadowego spowoduje, że do warstwy organicznej przejdą dwa składniki: wolna adyfenina i aminofenazon. Zakwaszenie środowiska wodnego pozwoli na ekstrakcję samego allobarbitalu jednak niesie ze sobą ryzyko znacznych strat przy tak niewielkiej jego zawartości deklarowanej w jednej tabletce. Nie daje nam także gwarancji, że

część z substancji pomocniczych nie będzie w tych warunkach migrować do warstwy organicznej.

Bezpośrednie metody analizy ilościowej, które nie wymagają rozdzielania poszczególnych składników i oddzielania substancji pomocniczych są najczęściej najwłaściwszym wyborem.

### **3. Monografie szczegółowe**

#### **3.1. Preparaty o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym, przeciwzapalnym**

Podstawowymi składnikami preparatów przeciwbólowych, przeciwgorączkowych są kwas acetylosalicylowy i ibuprofen należące do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz paracetamol z grupy pochodnych p-aminofenolu. Do mieszanin dodawane są również składniki z grupy leków opioidowych oraz, jeśli preparat przeznaczony jest do łagodzenia objawów przeziębienia i grypy, w mieszkankach znajdują się składniki z grupy adrenomimetyków i leków przeciwhistaminowych.

Kwas acetylosalicylowy działa przeciwgorączkowo, przeciwbólowo i przeciwzapalnie. Mechanizm działania kwasu acetylosalicylowego polega na nieselektywnym, nieodwracalnym hamowaniu aktywności cyklooksygenaz (COX-1 i COX-2). Składnik ten znajduje się również w preparatach stosowanych w profilaktyce zawałów i udarów.

Mechanizm działania paracetamolu nie jest jednoznaczny. Uważa się, że działanie wynika z hamowania peroksydazy (enzymu odpowiedzialnego za redukcję prostaglandyn), co w konsekwencji przekłada się na zahamowanie syntezy prostaglandyn. Warto zaznaczyć, że w przeciwieństwie do NLPZ-ów, lek ten nie wykazuje działania przeciwzapalnego.

Mechanizm działania ibuprofenu polega na nieselektywnym i odwracalnym hamowaniu aktywności cyklooksygenaz (COX-1 i COX-2), a co za tym idzie hamowania syntezy prostaglandyn, prekursorów stanu zapalnego.

Fosforan kodeiny natomiast jest lekiem opioidowym, działającym jako agonista receptorów opioidowych (m.in. typu  $\mu$ ), blokującym ośrodek kaszlu w rdzeniu przedłużonym. Kodeina jest metylową pochodną morfiny, do której w 10% jest w organizmie metabolizowana. To właśnie ten aktywny metabolit jest odpowiedzialny za działanie przeciwbólowe.

Chlorowodorek tramadolu jest również opioidowym lekiem przeciwbólowym, który jest czystym, nieselektywnym agonistą receptorów opioidowych (głównie  $\mu$ ). Stosowany jest jako lek jednoskładnikowy lub składnik mieszanin o działaniu przeciwbólowym.

Mechanizm działania kofeiny opiera się m.in. na blokowaniu receptorów adenozynowych: A1 i A2. Zastosowanie kofeiny w mieszaninach powoduje zwiększenie właściwości przeciwbólowych, w związku z tym działa jako koanalgetyk.

Pseudoefedryny chlorowodorek jest aminą sympatykomimetyczną, która aktywując receptory adrenergiczne w ścianach naczyń krwionośnych powoduje redukcję obrzęku błony śluzowej, przynosząc jednocześnie oczekiwany efekt w postaci udrożnienia zatok i nosa. Znalazła zastosowanie w mieszaninach stosowanych w łagodzeniu objawów przeziębienia.

Difenhydraminy chlorowodorek należy do grupy antagonistów receptorów histaminowych typu H<sub>1</sub>, przez co hamuje wydzielanie histaminy i łagodzi objawy reakcji

alergiczej (obrzęk błon śluzowych, łzawienie, świąd, kichanie). Ze względu na łatwość w pokonywaniu bariery krew-mózg, działa także uspokajająco i nasennie.

Mleczanoglukonian wapnia, jako donor jonów  $\text{Ca}^{2+}$  zmniejsza przepuszczalność naczyń krwionośnych, ma działanie przeciwwydzielnicze, przeciwobrzękowe, przeciwzapalne i przeciwalergiczne. Ponadto jony wapnia stymulują mechanizmy obronne organizmu i są niezbędne w procesach krzepnięcia krwi i regeneracji tkanki kostnej. Jako składnik mieszaniny z kwasem acetylosalicylowym sól ta zapobiega nadmiernemu obniżeniu pH treści żołądka tak jak dodatek tlenku magnezu lub węglanu wapnia. [21-26]

## **Mieszanka 1**

Mieszanina dwuskładnikowa zawiera paracetamol i fosforan kodeiny. Badanie jest wykonywane z dwóch oddzielnych odważek. W każdej z nich oznaczony jest pojedynczy składnik mieszanki wybraną metodą. Paracetamol, ze względu na obecność grupy fenolowej w strukturze, wykazuje słaby charakter kwasowy. Należy on również do grupy I-rzędowych amin aromatycznych zablokowanych. Można ten fakt wykorzystać do oznaczania metodą azotynometryczną po hydrolizie wiązania amidowego, z potencjometrycznym wyznaczeniem punktu końcowego. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Fosforan kodeiny nie będzie interferował podczas oznaczania. Jest to sól słabej zasady. Charakter zasadowy kodeiny wynika z obecności w strukturze wolnej pary elektronowej na atomie azotu w pierścieniu kodeiny. Dlatego w drugiej odważce oznaczany będzie fosforan kodeiny metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1.

W tych warunkach paracetamol nie będzie interferował. Poniżej przedstawiono przykłady preparatów.

### **ANTIDOL**

Skład: 1 tabl. zawiera paracetamol     0,500 g  
                                         kodeiny fosforan 0,015 g

### **TALVOSILEN**

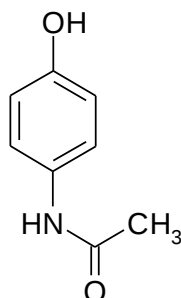
Skład: 1 tabl. zawiera paracetamol     0,50 g  
                                         kodeiny fosforan 0,02 g

### **TALVOSILEN FORTE**

Skład: 1 tabl. zawiera paracetamol     0,50 g  
                                         kodeiny fosforan 0,03 g

### Wykonanie oznaczenia

- Paracetamol

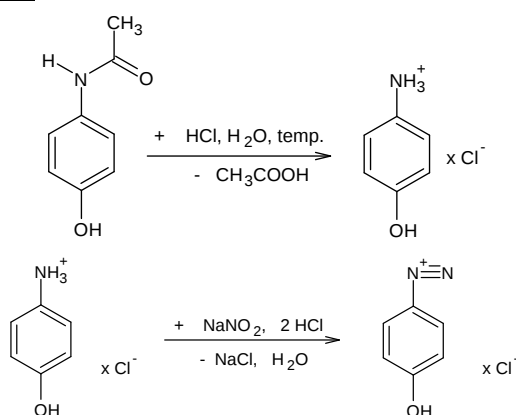


$C_8H_9NO_2$

M.cz. 151,2

N-(4-hydroksyfenylo)-acetamid

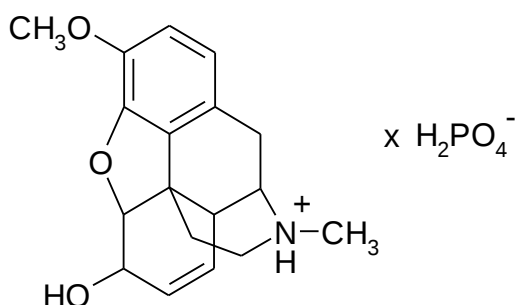
Metoda azotynometryczna



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek, odpowiadającą około 0,2 g paracetamolu do zlewki o pojemności 150 mL, dodać 20 mL 15 % HCl i utrzymywać we wrzeniu na palniku przez 10 minut (zlewkę przykryć szkiełkiem zegarkowym). Całość ochłodzić, przed miareczkowaniem, do temperatury pokojowej. Umieścić zlewkę na płytce mieszadła magnetycznego, ostrożnie wrzucić mieszalnik. Miareczkować  $NaNO_2$  (0,1 mol/L) RM z potencjometrycznym wyznaczeniem punktu końcowego wobec elektrody platynowej zespolonej.

1,0 mL roztworu  $NaNO_2$  (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01512 g paracetamolu.

- Kodeiny fosforan

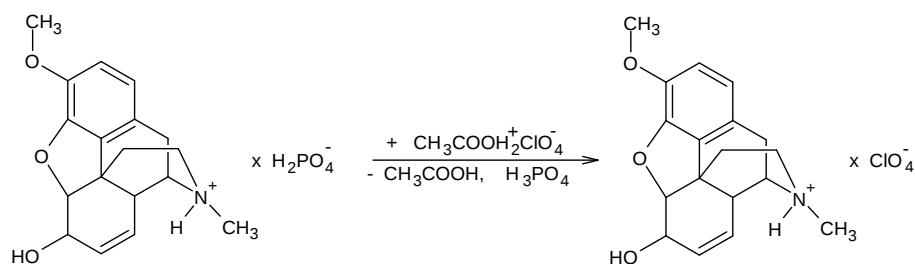


$C_{18}H_{24}NO_7P$

M.cz. 397,4

Diwodorofosforan 4,5-epoksy-3-metoksy-17-metylomorfin-7-en-6-olu

## Metoda acydymetryczna w środowisku bezwodnym



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,15 g fosforanu kodeiny. Rozpuścić w 25 mL kwasu octowego (1,05 kg/L) i dodać 3 krople roztworu fioletu krystalicznego. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na turkusowe. Wykonać próbę kontrolną.

1,0 mL  $\text{HClO}_4$  (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03974 g fosforanu kodeiny.

**Zastosowanie:** w leczeniu umiarkowanego i silnego bólu – w takim połączeniu kodeiny fosforan działa jako koanalgetyk w stosunku do paracetamolu. Dodatkowo łagodzi podwyższoną temperaturę ciała i wykazuje właściwości przeciwkaszlowe.

## Mieszanka 2

Mieszanina dwuskładnikowa zawiera paracetamol i kofeinę. Oznaczenie składników jest prowadzone w dwóch oddzielnych odważkach. W każdej z nich oznaczony jest inny składnik. Paracetamol wykazuje słabe właściwości kwasowe, związane z obecnością w strukturze grupy fenolowej. Należy również do grupy amin aromatycznych I-rzędowych zablockowanych. Dzięki temu możemy go oznaczyć metodą azotynometryczną po hydrolizie wiązania amidowego. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Drugi składnik nie będzie w tych warunkach reagował. Kofeina natomiast wykazuje charakter zasadowy dzięki wolnej parze elektronowej na atomie azotu w pozycji 9, co można wykorzystać w metodzie acydymetrycznej w środowisku bezwodnym. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Paracetamol, ze względu na brak właściwości zasadowych nie będzie reagował w tych warunkach. Poniżej przedstawiono przykładowe preparaty.

### APAP EXTRA, PANADOL EXTRA

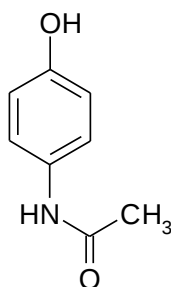
Skład: 1 tabl. zawiera paracetamol 0,500 g  
kofeina 0,065 g

### GRIPEX CONTROL

Skład: 1 tabl. zawiera paracetamol 0,50 g  
kofeina 0,05 g

## Wykonanie oznaczenia

- Paracetamol

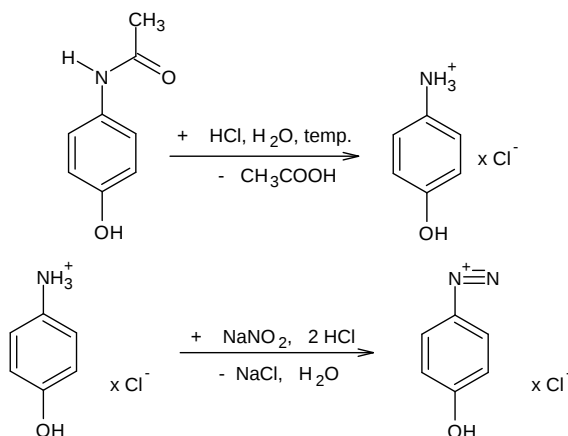


$C_8H_9NO_2$

M.cz. 151,2

N-(4-hydroksyfenylo)-acetamid

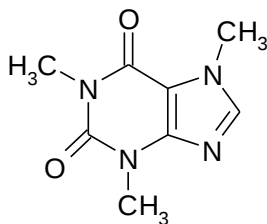
## Metoda azotynometryczna



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek, odpowiadającą około 0,2 g paracetamolu do zlewki o pojemności 150 mL, dodać 20 mL 15 % HCl i utrzymywać we wrzeniu na palniku przez 10 minut (zlewkę przykryć szkiełkiem). Całość ochłodzić, przed miareczkowaniem, do temperatury pokojowej. Umieścić zlewkę na płytce mieszadła magnetycznego, ostrożnie wrzucić mieszalnik. Miareczkować  $NaNO_2$  (0,1 mol/L) RM z potencjometrycznym wyznaczeniem punktu końcowego wobec elektrody platynowej zespolonej.

1,0 mL roztworu  $NaNO_2$  (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01512 g paracetamolu.

- Kofeina

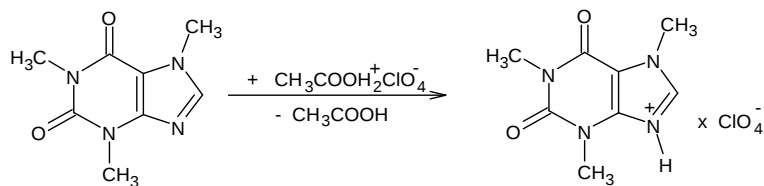


$C_8H_{10}N_4O_2$

M.cz. 194,2

1,3,7-Trimetylopuryno-2,6-dion

### Metoda acydymetryczna w środowisku bezwodnym



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,2 g kofeiny, rozpuścić w 20 mL toluenu ogrzewając na łaźni wodnej przez około 5 min., ochłodzić, dodać 10 mL bezwodnika kwasu octowego i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM wobec 5 kropli roztworu  $\alpha$ -naftolobenzeiny do zmiany zabarwienia na zielone.

1,0 mL  $\text{HClO}_4$  (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01942 g bezwodnej kofeiny.

Zastosowanie: jest stosowana w leczeniu bólu różnego pochodzenia, łagodzeniu objawów przeziębienia czy grypy, jako preparat przeciwgorączkowy.

### **Mieszanka 3**

Mieszanina dwuskładnikowa zawiera paracetamol i ibuprofen. Badanie jest wykonywane z dwóch oddzielnych odważek. W każdej z nich oznaczony jest pojedynczy składnik mieszanki wybraną metodą. Paracetamol, ze względu na obecność grupy fenolowej w strukturze, wykazuje słaby charakter kwasowy. Należy on również do grupy I-rzędowych amin aromatycznych zablokowanych. Można ten fakt wykorzystać do oznaczania metodą azotynometryczną po hydrolizie wiązania amidowego, z potencjometrycznym wyznaczeniem punktu końcowego. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Ibuprofen, dzięki obecności w strukturze grupy karboksylowej, ma właściwości kwasowe mocniejsze od kwasu węglowego, co można wykorzystać do oznaczania metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym. Dzięki temu, że wskaźnik zastosowany w metodzie zmienia zabarwienie w zakresie pH 6,4- możliwe jest oznaczenie ibuprofenu. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. W tych warunkach paracetamol nie będzie interferował. Poniżej przedstawiono przykład preparatu.

### **APAP INTENSE, INFLANOR PLUS, NUROFEN ULTIMA**

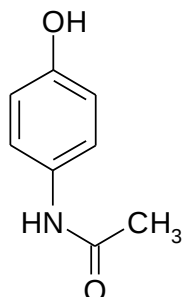
Skład: 1 tabl. zawiera paracetamol 0,500 g  
ibuprofen 0,200 g

### **METAFEN**

Skład: 1 tabl. zawiera paracetamol 0,325 g  
ibuprofen 0,200 g

## Wykonanie oznaczenia

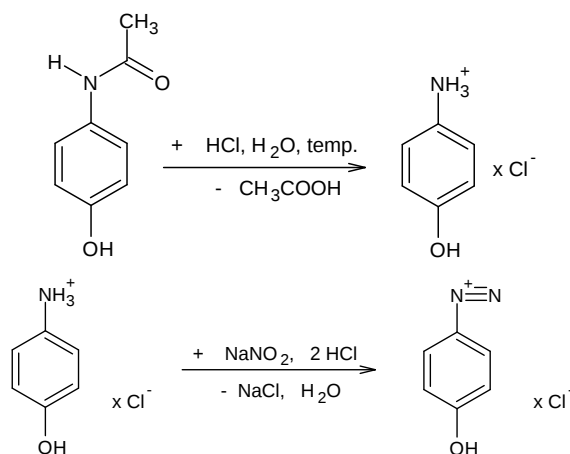
- Paracetamol



$C_8H_9NO_2$   
N-(4-hydroksyfenilo)-acetamid

M.cz. 151,2

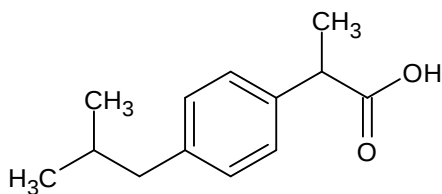
## Metoda azotynometryczna



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek, odpowiadającą około 0,2 g paracetamolu do zlewki o pojemności 150 ml, dodać 20 mL 15 % HCl i utrzymywać we wrzeniu na palniku przez 10 minut (zlewkę przykryć szkiełkiem). Przed miareczkowaniem ochłodzić do temperatury pokojowej,. Umieścić zlewkę na płycie mieszała magnetycznego, ostrożnie wrzucić mieszalnik. Miareczkować  $NaNO_2$  (0,1 mol/L) RM z potencjometrycznym wyznaczeniem punktu końcowego wobec elektrody platynowej zespolonej.

1,0 ml roztworu  $NaNO_2$  (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01512 g paracetamolu.

- Ibuprofen

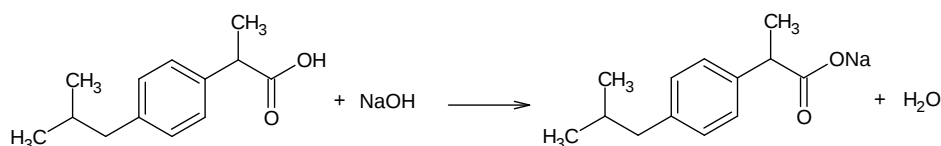


$C_{13}H_{18}O_2$

M.cz. 206,3

## Kwas 2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanowy

### Metoda alkalimetryczna w środowisku wodnym



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,2 g ibuprofenu, następnie rozpuścić w 50 mL metanolu (uprzednio zobojętnionego roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM wobec roztworu czerwieni fenolowej - dodanej w ilości 2 mL) intensywnie mieszając przez ok. 2 minuty. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na czerwono fioletowe.

1,0 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02063 g ibuprofenu.

Zastosowanie: połączenie leków działa przeciwbólowo, przeciwgorączkowo i przeciwzapalnie. Za główne wskazania do stosowania można uważać bóle różnego pochodzenia (w tym pochodzenia reumatoidalnego), jak również stany gorączkowe i stany zapalne różnego typu.

### **Mieszanka 4**

Mieszanina trójskładnikowa zawiera kwas acetylosalicylowy, paracetamol i kofeinę. Oznaczenie składników jest prowadzone w trzech oddzielnych odważkach. Kwas acetylosalicylowy wykazuje właściwości kwasowe. Ze względu na obecność grupy karboksylowej możemy związek oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym wobec czerwieni fenolowej zmieniającej zabarwienie w zakresie pH 6,4-8. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Dwa pozostałe składniki w tych warunkach nie będą reagować. W drugiej odważce oznaczana jest kofeina. Wykazuje ona charakter zasadowy dzięki wolnej parze elektronowej na atomie azotu w pozycji 9, co można wykorzystać w metodzie acydymetrycznej w środowisku bezwodnym. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Kwas acetylosalicylowy i paracetamol ze względu na brak właściwości zasadowych, nie będą reagować w tych warunkach. W trzeciej odważce oznaczany jest paracetamol. Ze względu na obecność grupy fenolowej w strukturze, wykazuje on słaby charakter kwasowy. Należy on również do grupy I-rzędowych amin aromatycznych zablokowanych. Można ten fakt wykorzystać do oznaczania metodą azotynometryczną po hydrolizie wiązania amidowego, z potencjometrycznym wyznaczeniem punktu końcowego. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Pozostałe dwa składniki nie będą interferować. Poniżej przedstawiono przykładowe preparaty.

### **APAP MIGRENA, EXCEDRIN MIGRASTOP**

Skład: 1 tabl. zawiera kwas acetylosalicylowy 0,250 g  
paracetamol 0,250 g  
kofeina 0,065 g

## ETOPIRYNA EXTRA

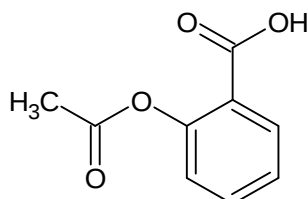
Skład: 1 tabl. zawiera kwas acetylosalicylowy 0,25 g

paracetamol 0,20 g

kofeina 0,05 g

### Wykonanie oznaczenia

- Kwas acetylosalicylowy

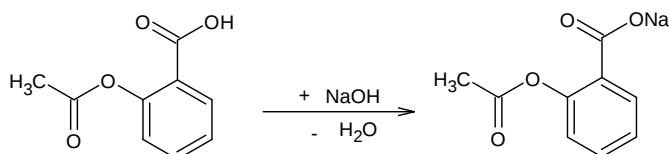


C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

M.cz. 180,2

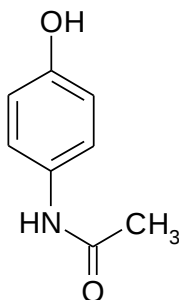
Kwas 2-acetyloksybenzoesowy

### Metoda alkalimetryczna w środowisku wodnym



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,15 g kwasu acetylosalicylowego, rozpuścić w 30 mL metanolu, uprzednio doprowadzonego roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM wobec 1,5 mL roztworu czerwieni fenolowej do zmiany zabarwienia na czerwono-fioletowe. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na czerwono-fioletowe. 1,0 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,018015 g kwasu acetylosalicylowego.

- Paracetamol

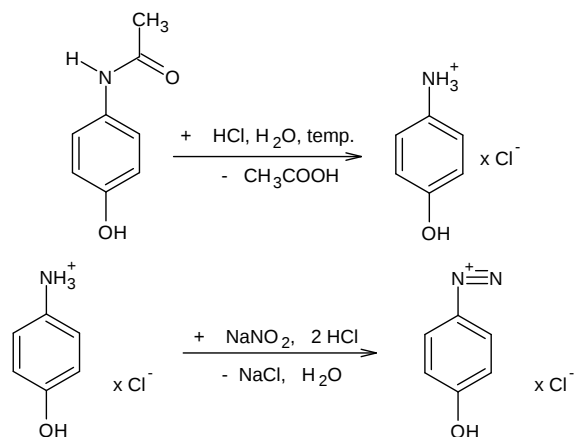


C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

M.cz. 151,2

N-(4-hydroksyfenylo)-acetamid

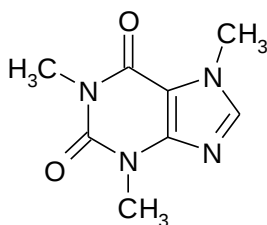
### Metoda azotynometryczna



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek, odpowiadającą około 0,2 g paracetamolu do zlewki o pojemności 150 mL, dodać 20 mL 15 % HCl i utrzymywać we wrzeniu na palniku przez 10 minut (zlewkę przykryć szkiełkiem). Całość ochłodzić, przed miareczkowaniem, do temperatury pokojowej. Umieścić zlewkę na płytce mieszadła magnetycznego, ostrożnie wrzucić mieszalnik. Miareczkować NaNO<sub>2</sub> (0,1 mol/L) RM z potencjometrycznym wyznaczeniem punktu końcowego wobec elektrody platynowej zespolonej.

1,0 mL roztworu NaNO<sub>2</sub> (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01512 g paracetamolu.

- Kofeina

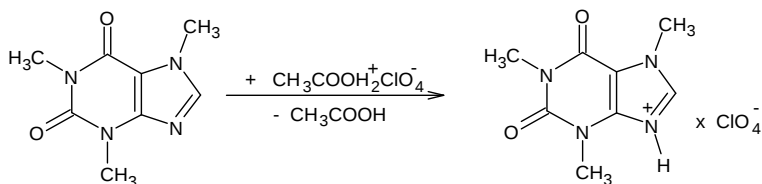


C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

M.cz. 194,2

1,3,7-Trimetylopuryno-2,6-dion

### Metoda acydymetryczna w środowisku bezwodnym



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanej masy tabletkowej odpowiadającą około 0,2 g kofeiny, rozpuścić w 20 mL toluenu ogrzewając na łaźni wodnej przez około 5 min., ochłodzić, dodać 10 mL bezwodnika kwasu octowego i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM wobec 5 kropli roztworu  $\alpha$ -naftolobenzeiny do zmiany zabarwienia na zielone.

1,0 mL HClO<sub>4</sub> (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01942 g bezwodnej kofeiny.

Zastosowanie: lek złożony, jest stosowany w terapii bólu różnego pochodzenia, o umiarkowanym nasileniu. Ma właściwości przeciwgorączkowe. Dzięki zawartości kwasu acetylosalicylowego ma również działanie przeciwzapalne. Dodatkowo, ze względu na zawartość kofeiny, preparat ten wykazuje działanie cucące (słabo pobudzające).

### Mieszanka 5

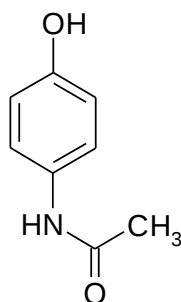
Mieszanina dwuskładnikowa zawiera paracetamol i chlorowodorek difenhydraminy. Badanie jest wykonywane z dwóch oddzielnych odważek. W każdej z nich oznaczony jest pojedynczy składnik mieszanki wybraną metodą. Paracetamol, ze względu na obecność grupy fenolowej w strukturze, wykazuje słaby charakter kwasowy. Należy on również do grupy I-rzędowych amin aromatycznych zablokowanych. Można ten fakt wykorzystać do oznaczania metodą azotynometryczną po hydrolizie wiązania amidowego, z potencjometrycznym wyznaczeniem punktu końcowego. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Chlorowodorek difenhydraminy nie będzie interferował podczas oznaczania. Jest to sól słabej zasady z mocnym kwasem. Charakter zasadowy difenhydraminy wynika z obecności w strukturze wolnej pary elektronowej na atomie azotu w aminie III-rzędowej. Dlatego w drugiej odwadze oznaczany będzie chlorowodorek difenhydraminy metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. W tych warunkach paracetamol nie będzie interferował. Poniżej przedstawiono przykładowy preparat.

#### APAP NOC

Skład: 1 tabl. zawiera paracetamol 0,500 g  
difenhydraminy chlorowodorek 0,025 g

#### Wykonanie oznaczenia

- Paracetamol

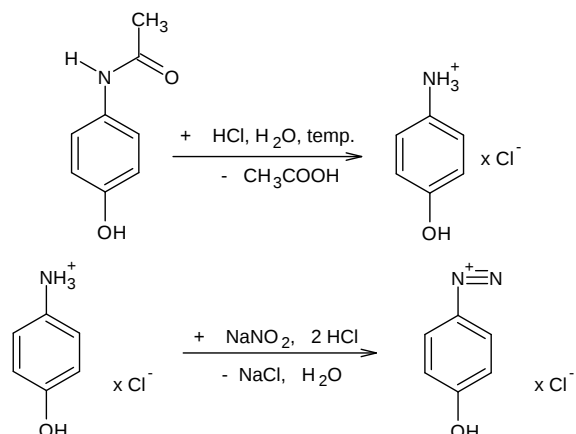


C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

N-(4-hydroksyfenylo)-acetamid

M.cz. 151,2

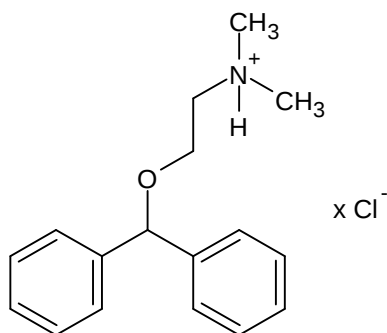
### Metoda azotynometryczna



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek, odpowiadającą około 0,2 g paracetamolu do zlewki o pojemności 150 mL, dodać 20 mL 15 % HCl i utrzymywać we wrzeniu na palniku przez 10 minut (zlewkę przykryć szkiełkiem). Całość ochłodzić, przed miareczkowaniem, do temperatury pokojowej. Umieścić zlewkę na płytce mieszadła magnetycznego, ostrożnie wrzucić mieszalnik. Miareczkować NaNO<sub>2</sub> (0,1 mol/L) RM z potencjometrycznym wyznaczeniem punktu końcowego wobec elektrody platynowej zespolonej.

1,0 mL roztworu NaNO<sub>2</sub> (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01512 g paracetamolu.

- Difenhydraminy chlorowodorek

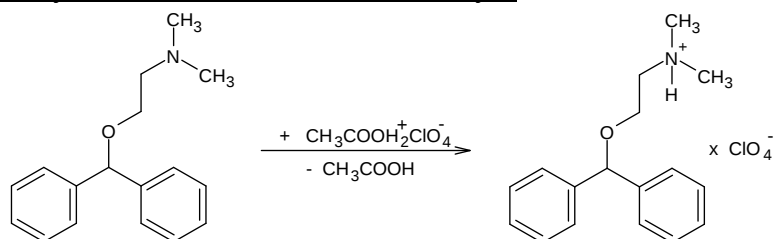


C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>ClNO

M.cz. 291,8

2-Benzhydryloksy-N,N-dimetyloetanaminy chlorowodorek

### Metoda acydymetryczna w środowisku bezwodnym



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,15 g chlorowodoru difenhydraminy, przenieść do rozdzielacza, dodać 10 mL wody destylowanej i 10 mL roztworu 0,5 mol/L wodorotlenku sodu. Wytrząsać 3-krotnie,

każdorazowo porcjami po 20 mL chloroformu. Zebrać wyciągi chloroformowe, odparować do sucha na łaźni wodnej. Suchą pozostałość rozpuścić w 20 mL kwasu octowego (1,05 kg/L) i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM wobec 3 kropli roztworu fioletu krystalicznego do zmiany zabarwienia na niebieskie.

1,0 mL HClO<sub>4</sub> (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02918 g chlorowodoru difenhidraminy.

Zastosowanie: połączenie paracetamolu i difenhidraminy może być stosowane w łagodzeniu gorączki i bólu o umiarkowanym nasileniu, szczególnie w porze snu, ze względu na zawartość wspomnianej difenhidraminy.

Monografia opracowana przez studenta Koła Naukowego- Pana Jakuba Gawła.

## Mieszanka 6

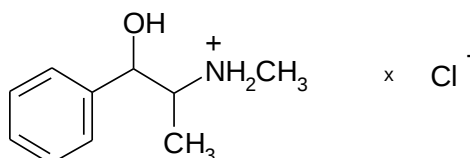
Mieszanina dwuskładnikowa zawiera ibuprofen i chlorowodorek pseudoefedryny. Oznaczenie składników jest prowadzone z dwóch oddzielnych odważek. Chlorowodorek pseudoefedryny jest solą słabej zasady i mocnego kwasu. Dzięki temu możemy do oznaczenia wykorzystać metodę acydymetryczną w środowisku bezwodnym z dodatkiem octanu rtęci(II). Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Drugi składnik nie będzie interferował. Ibuprofen, dzięki obecności w strukturze grupy karboksylowej, ma właściwości kwasowe mocniejsze od kwasu węglowego, co można wykorzystać do oznaczania metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym. Niestety w tych warunkach będzie reagował również chlorowodorek pseudoefedryny jako sól słabej zasady z mocnym kwasem. W związku z tym w drugiej odważce oznaczymy sumę dwóch składników. Stosunek molowy każdej z tych reakcji wynosi 1:1. Aby oznaczyć zawartość ibuprofenu należy od wyniku zużycia titranta w metodzie alkalimetrycznej odjąć objętość titranta zużytego na chlorowodorek pseudoefedryny, którego zawartość została oznaczona w pierwszej odważce. Różnica tych objętości da nam wynik ilości titranta zużytego na zmiareczkowanie ibuprofenu. Poniżej przedstawiono przykładowe preparaty.

## APSELAN PLUS, IBUPROM ZATOKI, INFEX ZATOKI, METAFEN ZATOKI, MODAFEN, NUROFEN ZATOKI

Skład: 1 tabl. zawiera ibuprofen 0,20 g  
pseudoefedryny chlorowodorek 0,03 g

### Wykonanie oznaczenia

- Chlorowodorek pseudoefedryny

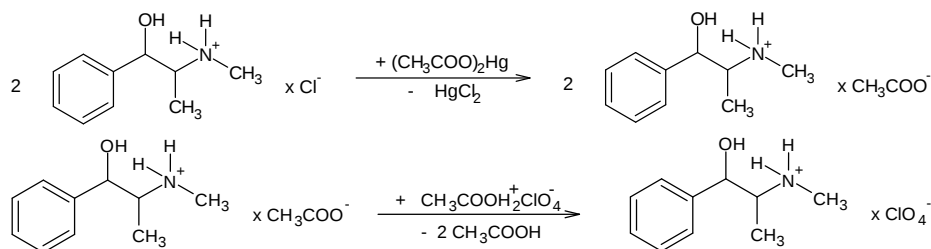


C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>ClNO

Chlorowodorek 1-fenyl-2-(metyloamino)-propan-1-olu

M.cz. 201,7

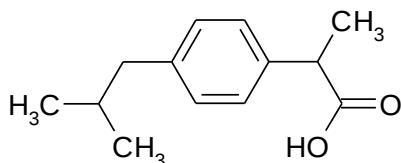
### Metoda acydymetryczna w środowisku bezwodnym



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,1 g chlorowodorku pseudoefedryny, rozpuścić w 15 mL kwasu octowego (1,05 kg/L), dodać 5 mL bezwodnika kwasu octowego i 10 mL roztworu octanu rtęci (II) oraz 3 - 4 krople roztworu zieleni brylantowej. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na żółte (zabarwienie obserwować po opadnięciu osadu masy tabletkowej). Wykonać próbę kontrolną.

1,0 mL HClO<sub>4</sub> (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02017 g chlorowodorku pseudoefedryny.

- Ibuprofen i Pseudoefedryny chlorowodorek

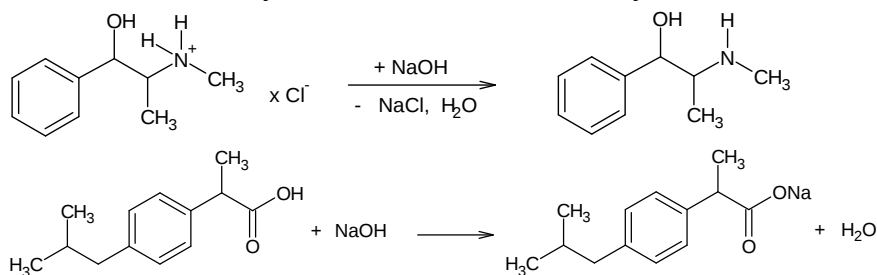


C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

M.cz. 206,3

Kwas 2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]-propanowy

### Metoda alkalimetryczna w środowisku wodnym



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,2 g ibuprofenu, następnie rozpuścić w 15 mL acetonu (uprzednio zobojętnionego roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM wobec roztworu fenoloftaleiny - dodanej w ilości 1 mL) intensywnie mieszając przez ok. 2 minuty. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na różowe.

1,0 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02063 g ibuprofenu.

1,0 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02017 g chlorowodorku pseudoefedryny.

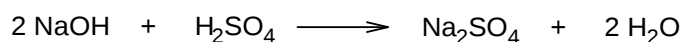
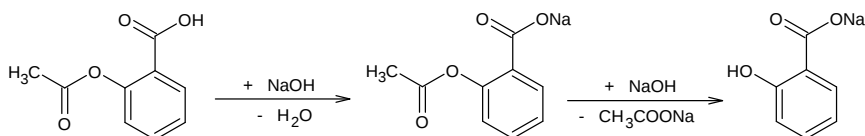
Zastosowanie: mieszaniny o takim składzie znalazły zastosowanie w łagodzeniu objawów przeziębienia i grypy. Dzięki zawartości ibuprofenu preparaty mają działanie



miareczkować wodorotlenkiem sodu (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na różowe.

1,0 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,018015 g kwasu acetylosalicylowego.

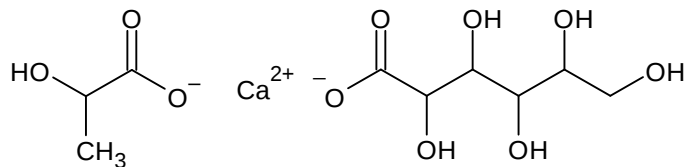
### Metoda alkacymetryczna



Odważyć dokładnie ilość masy sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,5 g kwasu acetylosalicylowego i ogrzewać z 50,0 mL wodorotlenku sodu (0,5 mol/L) RM pod chłodnicą zwrotną przez 15 minut. Ochłodzić i odmiareczkować nadmiar wodorotlenku sodu kwasem siarkowym (0,25 mol/L) RM wobec roztworu fenoloftaleiny. Równoległe wykonać próbę kontrolną.

1,0 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,25 mol/L) RM odpowiada 0,04504 g kwasu acetylosalicylowego.

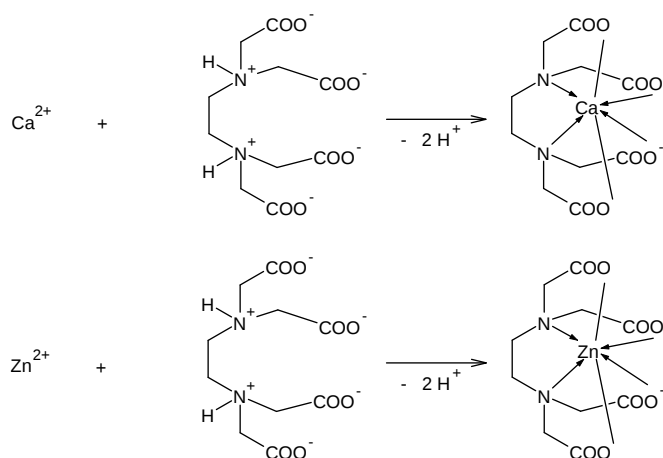
- Mleczanoglukonian wapnia

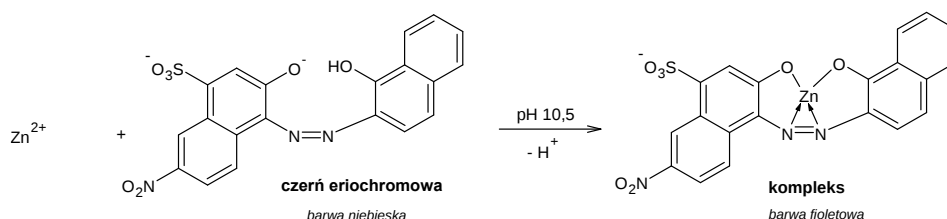


C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>9</sub>Ca

M.cz. 308,0

### Metoda kompleksometryczna





Odważyć dokładnie ilość masy sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,8 g mleczanoglukonianu wapnia, dodać 2 mL kwasu solnego (105 g/L), 50 mL wody, ogrzać do wrzenia, ostudzić i dodać 4 mL wodorotlenku sodu (174,6 g/L). Następnie dodać 50,0 mL edetynianu sodu (0,05 mol/L) RM, 10 mL buforu amonowego, 0,2 g mieszaniny czerni eriochromowej T i miareczkować roztworem siarczynu cynku (0,05 mol/L) RM do zmiany zabarwienia z granatowego na fioletowe. 1,0 mL roztworu EDTA (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,0154 g mleczanoglukonianu wapnia.

Zastosowanie: preparat złożony znalazł zastosowanie w leczeniu objawów grypy i przeziębienia, gorączce oraz stanach zapalnych i bólowych o niskim i średnim nasileniu.

## Mieszanka 8

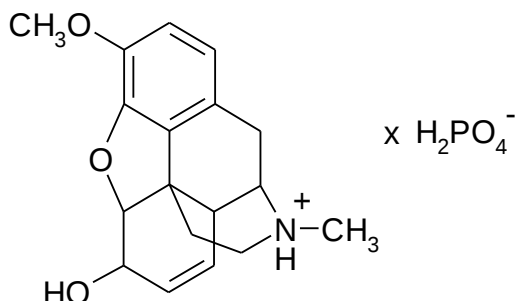
Mieszanina dwuskładnikowa zawiera kwas acetylosalicylowy i fosforan kodeiny. Oznaczenie składników jest prowadzone z dwóch oddzielnych odważek. Dodatek substancji pomocniczej – kwasu aminooctowego- zmusza do modyfikacji metod oznaczania. Fosforan kodeiny jest solą słabej zasady. Charakter chemiczny jest związany z obecnością wolnej pary elektronowej na atomie azotu w pierścieniu kodeiny, co umożliwia oznaczanie jej metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym. Zawartość substancji pomocniczej o charakterze amfoterycznym uniemożliwia wykorzystanie bezpośrednio tej metody. Musi ona być poprzedzona wyizolowaniem wolnej zasady poprzez ekstrakcję chloroformem ze środowiska zasadowego. W tych warunkach do rozpuszczalnika organicznego przejdzie jedynie wolna kodeina i po odparowaniu rozpuszczalnika możemy zastosować metodę acydymetryczną w środowisku bezwodnym. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Kwas acetylosalicylowy wykazuje właściwości kwasowe. Ze względu na obecność grupy karboksylowej możemy związek oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Niestety również w przypadku kwasu acetylosalicylowego dodatek kwasu aminooctowego będzie interferował w metodzie alkalimetrycznej w środowisku wodnym. Konieczne jest zatem zbuforowanie roztworu poprzez dodanie cytrynianu sodu. Stosunek molowy reakcji w tych warunkach wyniesie 1:1. Poniżej przedstawiono przykładowy preparat.

## ASCODAN

|                        |                        |                                 |
|------------------------|------------------------|---------------------------------|
| Skład: 1 tabl. zawiera | kwas acetylosalicylowy | 0,400 g                         |
|                        | kodeiny fosforan       | 0,008 g                         |
|                        | kwas aminooctowy       | 0,015 g (substancja pomocnicza) |

### Wykonanie oznaczenia

- Kodeiny fosforan

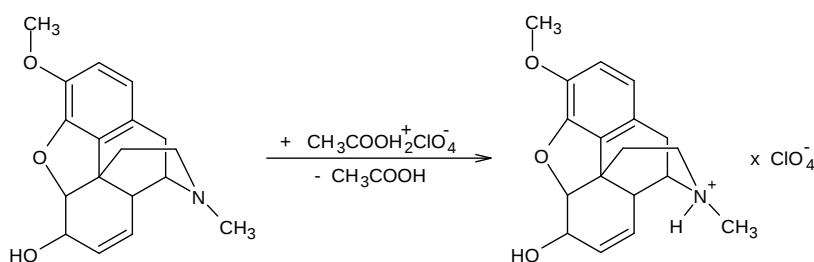


$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_7\text{P}$

M.cz. 397,4

Diwodorofosforan 4,5-epoksy-3-metoksy-17-metylomorfin-7-en-6-olu

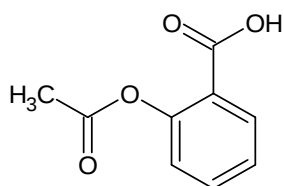
### Metoda acydymetryczna w środowisku bezwodnym



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,04 g kodeiny fosforanu do rozdzielacza, dodać 15 mL wody i 10 mL roztworu wodorotlenku sodu (220 g/L). Wytrząsać przez 2 minuty, następnie ekstrahować trzykrotnie chloroformem porcjami po 50 mL. Warstwy chloroformowe (dolne) przemyć dwukrotnie wodą po 10 mL. Zebrane wyciągi chloroformowe odparować na łaźni wodnej do sucha. Do pozostałości dodać 30 mL mieszaniny 1:1 (v/v) kwasu octowego (1,05 kg/L) i bezwodnika kwasu octowego i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM wobec roztworu fioletu krystalicznego do zmiany zabarwienia na zielone. Wykonać próbę kontrolną.

1,0 mL  $\text{HClO}_4$  (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03974 g fosforanu kodeiny.

- Kwas acetylosalicylowy

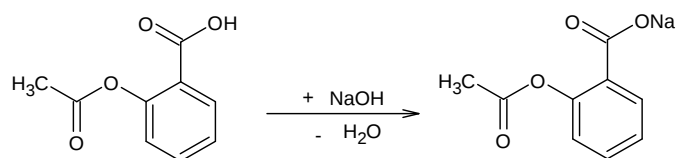


$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$

M.cz. 180,2

Kwas 2-acetyloksybenzoesowy

## Metoda alkalimetryczna w środowisku wodnym



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,8 g kwasu acetylosalicylowego, przenieść do kolby o pojemności 200 mL, dodać 2 g cytrynianu sodu i 20 mL wody. Ogrzewać pod chłodnicą zwrotną w temp. wrzenia przez 30 minut. Ochłodzić, dodać 30 mL wody i miareczkować wodorotlenkiem sodu (0,5 mol/L) RM wobec roztworu fenoloftaleiny do zmiany zabarwienia na różowe.

1,0 mL roztworu NaOH (0,5 mol/L) RM odpowiada 0,01802 g kwasu acetylosalicylowego.

**Zastosowanie:** wskazaniem do stosowania tego preparatu są objawy towarzyszące przeziębieniu i grypie oraz dolegliwości bólowe o różnej etiologii, charakteryzujące się lekkim i średnim stopniem nasilenia. W tym przypadku kodeiny fosforan pełni funkcje koanalgetyczne w stosunku do kwasu acetylosalicylowego.

## Mieszanka 9

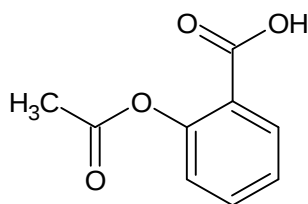
Mieszanina dwuskładnikowa zawiera kwas acetylosalicylowy i tlenek magnezu. Oznaczenie składników jest prowadzone z dwóch oddzielnych odważek. Kwas acetylosalicylowy wykazuje właściwości kwasowe. Ze względu na obecność grupy karboksylowej możemy związek oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. W strukturze jest również wiązanie estrowe, które może ulec rozerwaniu w środowisku wodnym. Proces ten możemy wykorzystać w metodzie alkacymetrycznej dodając nadmiaru mianowanego roztworu zasady, przeprowadzając hydrolizę wiązania estrowego i nadmiar nieprzereagowanego roztworu zasady odmiareczkować mianowanym roztworem kwasu. Stosunek molowy tej reakcji wynosi 1:2. Tlenek magnezu możemy oznaczyć metodą kompleksometryczną w drugiej odważce. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Poniżej przedstawiono przykładowy preparat.

ASPIMAG

|                                               |         |
|-----------------------------------------------|---------|
| Skład: 1 tabl. zawiera kwas acetylosalicylowy | 0,150 g |
| tlenek magnezu                                | 0,021 g |

## Wykonanie oznaczenia

- Kwas acetylosalicylowy

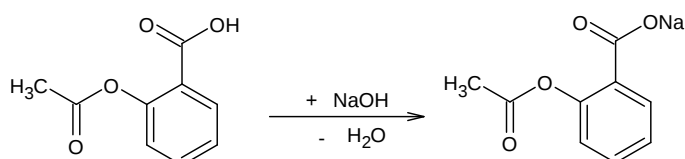


C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

M.cz. 180,2

Kwas 2-acetyloksybenzoesowy

### Metoda alkalimetryczna w środowisku wodnym

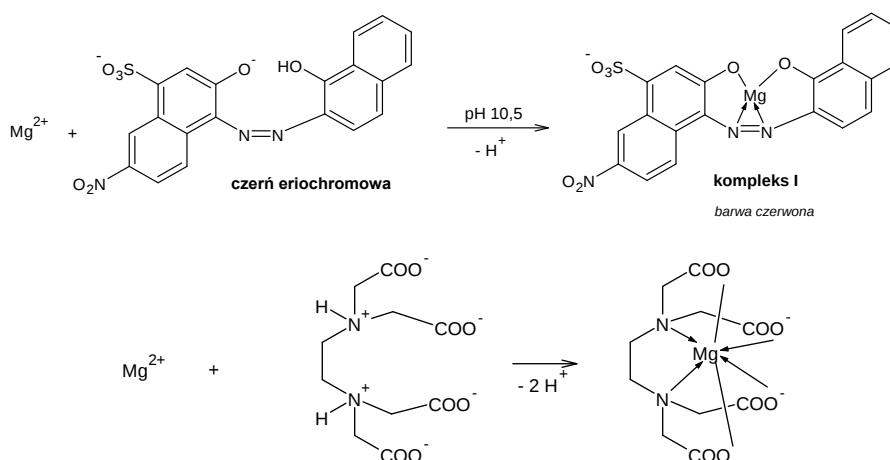


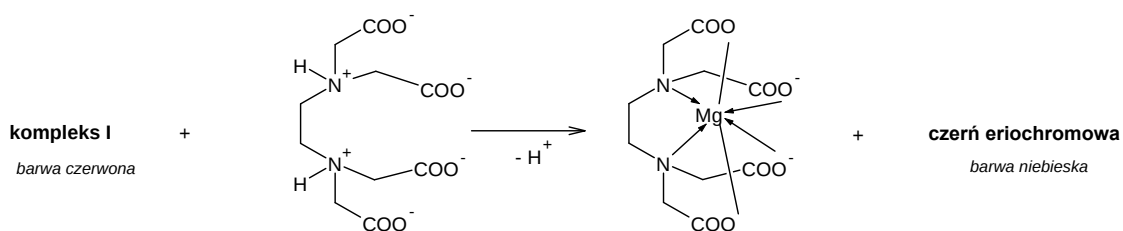
Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,1 g kwasu acetylosalicylowego i rozpuścić w 15 mL metanolu, uprzednio zobojętnionego do niebieskiej barwy roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM wobec roztworu tymoloftaleiny (0,5 mL). Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na niebieskie.

1,0 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,018015 g kwasu acetylosalicylowego.

- Tlenek magnezu

### Metoda kompleksometryczna





Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,02 g tlenku magnezu, rozpuścić w 1 mL kwasu solnego (105 g/L) dobrze wymieszać, następnie podgrzewać na łaźni wodnej przez ok. 5 minut, po czym dodać 40 mL wody, 5 mL buforu amonowego o pH 10,4 i miareczkować roztworem edetynianu sodu (0,05 mol/L) RM wobec 0,2 g mieszaniny czerni eriochromowej T do zmiany zabarwienia z różowego na fioletowogranatowe.

1,0 mL roztworu EDTA (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,002016 g tlenku magnezu.

**Zastosowanie:** preparat o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym, przeciwzapalnym. Stosowanym do łagodzenia bólu różnego pochodzenia oraz stanów przeziębienia i grypy.

## Mieszanka 10

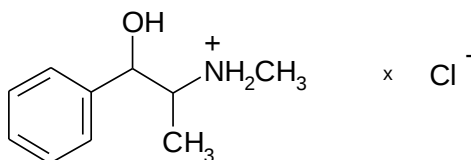
Mieszanina dwuskładnikowa zawiera kwas acetylosalicylowy i chlorowodorek pseudoefedryny. Oznaczenie składników jest prowadzone z dwóch oddzielnych odważek. Chlorowodorek pseudoefedryny jest solą słabej zasady i mocnego kwasu. Dzięki temu możemy do oznaczenia wykorzystać metodę acydymetryczną w środowisku bezwodnym z dodatkiem octanu rtęci(II). Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Kwas acetylosalicylowy wykazuje właściwości kwasowe. Ze względu na obecność grupy karboksylowej możemy związek oznaczyć, w drugiej odważce, metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Poniżej przedstawiono przykładowe preparaty.

## ASPIRIN COMPLEX ZATOKI, ASPIRIN COMPLEX HOT

Skład: 1 saszetka zawiera kwas acetylosalicylowy 0,50 g  
 pseudoefedryny chlorowodorek 0,03 g

### Wykonanie oznaczenia

- Pseudoefedryny chlorowodorek

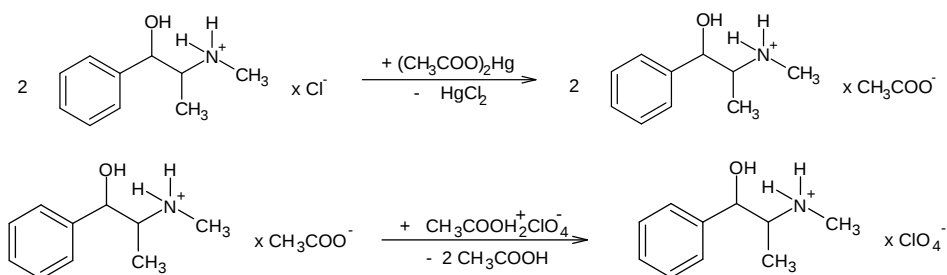


C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>ClNO

Chlorowodorek 1-fenyl-2-(metyloamino)-propan-1-olu

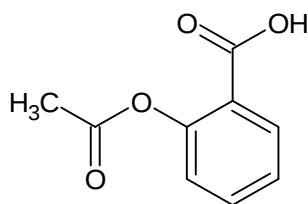
M.cz. 201,7

### Metoda acydymetryczna w środowisku bezwodnym



Odważyć dokładnie ilość masy zawartości saszetek odpowiadającą 0,1 g chlorowodorku pseudoefedryny, rozetrzeć w moździerzu, rozpuścić w 15 mL kwasu octowego (1,05 kg/L), dodać 5 mL bezwodnika kwasu octowego i 10 mL roztworu octanu rtęci (II) oraz 3 - 4 krople roztworu zieleni brylantowej. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na żółte (zabarwienie obserwować po opadnięciu osadu masy tabletkowej). Wykonać próbę kontrolną. 1,0 mL HClO<sub>4</sub> (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,020169 g chlorowodorku pseudoefedryny.

- Kwas acetylosalicylowy

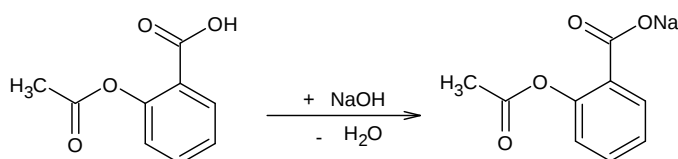


C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

M.cz. 180,2

Kwas 2-acetyloksybenzoesowy

### Metoda alkalimetryczna w środowisku wodnym



Odważyć dokładnie ilość masy zawartości saszetek odpowiadającą około 0,1 g kwasu acetylosalicylowego, rozetrzeć w moździerzu, wymieszać z 20 mL acetonu, uprzednio zobojętnionego roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM wobec 1,5 mL roztworu zieleni bromokrezolowej i miareczkować wodorotlenkiem sodu (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na niebieskie.

1,0 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,018015 g kwasu acetylosalicylowego.

Zastosowanie: preparat złożony jest stosowany w leczeniu objawowym zapalenia błony śluzowej nosa, jak również w terapii bólu i gorączki związanych z przebiegiem, czy objawami grypowymi.

## Mieszanka 11

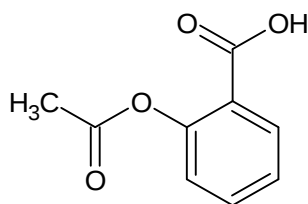
Mieszanina dwuskładnikowa zawiera kwas acetylosalicylowy i węglan wapnia. Oznaczenie składników jest prowadzone z dwóch oddzielnych odważek. Kwas acetylosalicylowy wykazuje właściwości kwasowe. Ze względu na obecność grupy karboksylowej możemy związek oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. W strukturze jest również wiązanie estrowe, które może ulec rozerwaniu w środowisku wodnym. Proces ten możemy wykorzystać w metodzie alkacymetrycznej dodając nadmiaru mianowanej zasady, przeprowadzając hydrolizę wiązania estrowego i nadmiar nieprzereagowanego roztworu zasady odmiareczkować mianowanym roztworem kwasu. Stosunek molowy tej reakcji wynosi 1:2. Węglan wapnia możemy oznaczyć metodą kompleksometryczną w drugiej odważce. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Poniżej przedstawiono przykładowy preparat.

### CALCIPIRYNA

Skład: 1 tabl. zawiera kwas acetylosalicylowy 0,50 g  
węglan wapnia 0,15 g

#### Wykonanie oznaczenia

- Kwas acetylosalicylowy

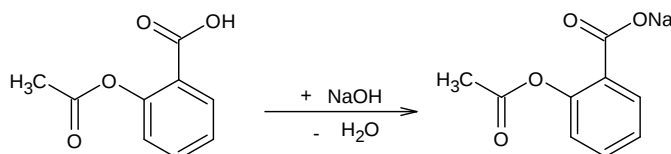


C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

M.cz. 180,2

Kwas 2-acetyloksybenzoesowy

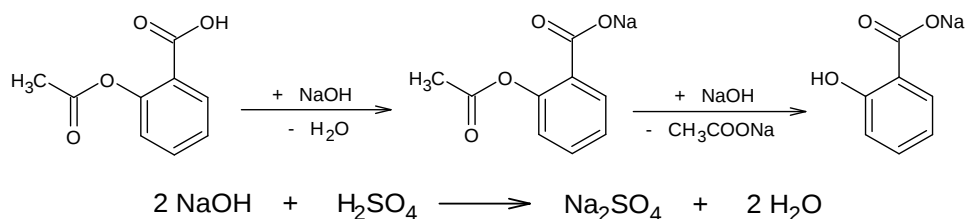
#### Metoda alkalimetryczna w środowisku wodnym



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,5 g kwasu acetylosalicylowego, dodać 20 mL metanolu, uprzednio zobojętnionego roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM wobec roztworu fenoloftaleiny (1 mL). Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na różowe.

1,0 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,018015 g kwasu acetylosalicylowego.

## Metoda alkaometryczna



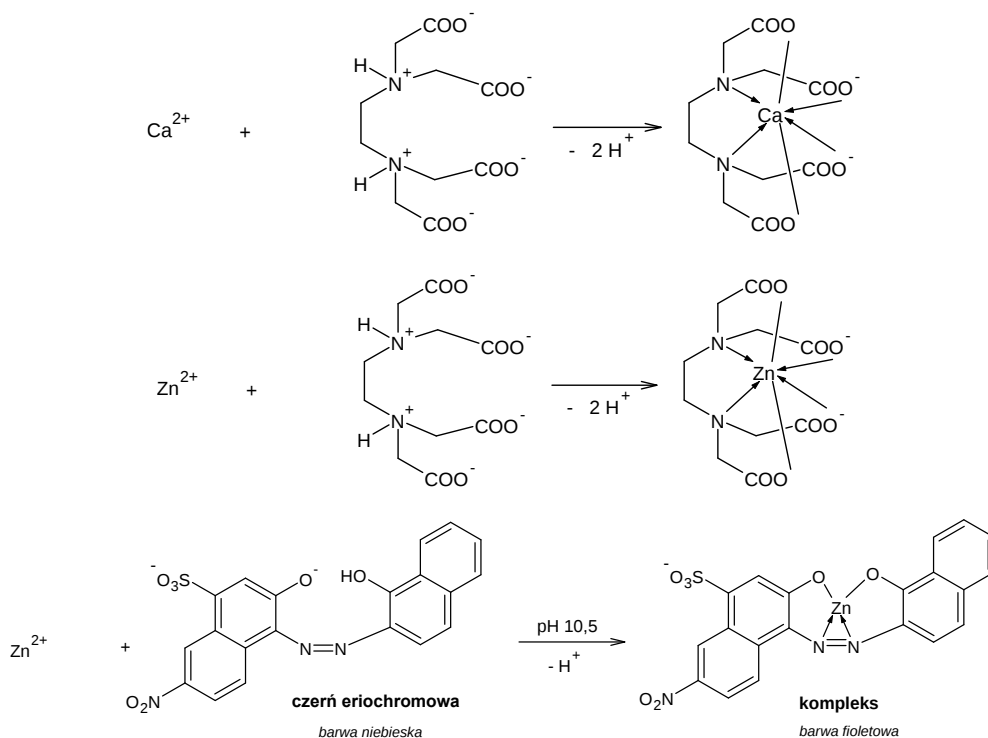
Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 1,0 g kwasu acetylosalicylowego i ogrzewać z 50,0 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,5 mol/L) pod chłodnicą zwrotną przez 15 minut. Ochłodzić i odmiareczkować nadmiar uprzednio dodanego wodorotlenku sodu, kwasem siarkowym (0,25 mol/L) RM wobec roztworu fenoloftaleiny (1 mL) do odbarwienia. Równolegle wykonać próbę kontrolną. 1,0 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,25 mol/L) RM odpowiada 0,04504 g kwasu acetylosalicylowego.

- Węglan wapnia

CaCO<sub>3</sub>

M.cz. 100,1

## Metoda kompleksometryczna



Odważyć dokładnie ilość masy sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,15 g węglanu wapnia, dodać 2 mL kwasu solnego (105 g/L), 50 mL wody, ogrzać do wrzenia, ostudzić i dodać 4 mL wodorotlenku sodu (174,6 g/L). Następnie dodać 50,0 mL edetynianu sodu (0,05 mol/L) RM, 10 mL buforu amonowego oraz 0,2 g mieszaniny

1,0 mL roztworu EDTA (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,005045 g  $\text{CaCO}_3$ .

## Mieszanka 12

## COFFEPIRINE

|                                               |        |
|-----------------------------------------------|--------|
| Skład: 1 tabl. zawiera kwas acetylosalicylowy | 0,45 g |
| koфеina                                       | 0,05 g |

## DAMPIRYNA, KOPIRYNA

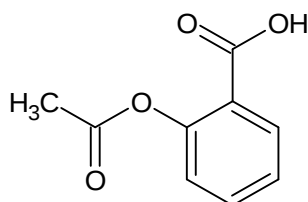
|                                               |        |
|-----------------------------------------------|--------|
| Skład: 1 tabl. zawiera kwas acetylosalicylowy | 0,40 g |
| kofeina                                       | 0,05 g |

## TABLETKI PRZECIW GRYPIE

Skład: 1 tabl. zawiera kwas acetylosalicylowy 0,30 g  
kofeina 0,05 g

## Wykonanie oznaczenia

- Kwas acetylosalicylowy

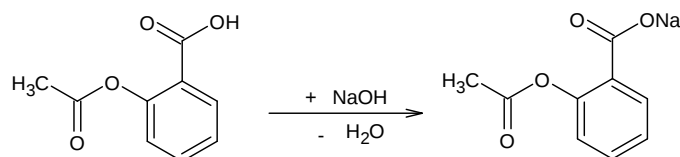


C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

M.cz. 180,2

Kwas 2-acetyloksybenzoesowy

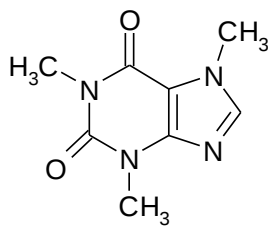
Metoda alkalimetryczna w środowisku wodnym



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,25 g kwasu acetylosalicylowego, rozpuścić w 15 mL metanolu, uprzednio doprowadzonego roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM wobec 0,5 mL roztworu fenoloftaleiny do różowego zabarwienia. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na różowe.

1,0 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,018015 g kwasu acetylosalicylowego.

- Kofeina

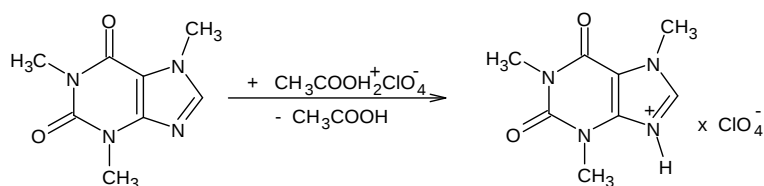


C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

M.cz. 194,2

1,3,7-Trimetylopuryno-2,6-dion

Metoda acydymetryczna w środowisku bezwodnym



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,2 g kofeiny, rozpuścić w 20 mL toluenu ogrzewając na łaźni wodnej przez około 5 min., ochłodzić, dodać 10 mL bezwodnika kwasu octowego i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM wobec 3 kropli roztworu fioletu krystalicznego do zmiany zabarwienia na żółte.

1,0 mL HClO<sub>4</sub> (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01942 g bezwodnej kofeiny.

Zastosowanie: lek złożony może być stosowany w leczeniu bólu różnego pochodzenia, o umiarkowanym nasileniu. Dodatkowo, ze względu na zawartość kofeiny, preparat ten wykazuje działanie cucące (słabo pobudzające).

## Mieszanka 13

Mieszanina dwuskładnikowa zawiera paracetamol i chlorowodorek tramadolu. Badanie jest wykonywane z dwóch oddzielnych odważek. W każdej z nich oznaczony jest pojedynczy składnik mieszanki wybraną metodą. Paracetamol, ze względu na obecność grupy fenolowej w strukturze, wykazuje słaby charakter kwasowy. Należy on również do grupy I-rzędowych amin aromatycznych zablokowanych. Można ten fakt wykorzystać do oznaczania metodą azotynometryczną po hydrolizie wiązania amidowego, z potencjometrycznym wyznaczeniem punktu końcowego. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Chlorowodorek tramadolu nie będzie interferował podczas oznaczania. Chlorowodorek tramadolu to sól słabej zasady i mocnego kwasu. Charakter zasadowy tramadolu wynika z obecności w strukturze wolnej pary elektronowej na atomie azotu aminy III-rzędowej. W drugiej odważce chlorowodorek tramadolu (jako sól słabej zasady) będzie oznaczany metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym z zastosowaniem wskaźnika –czerwieni fenolowej - zmieniającego zabarwienie w zakresie pH 6,4-8,0. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. W tych warunkach paracetamol nie będzie interferował. Poniżej przedstawiono przykłady preparatów.

DORETA, EXBOL, PADOLTEN, POLTRAM COMBO, TRAMAPAR, ZALDIAR

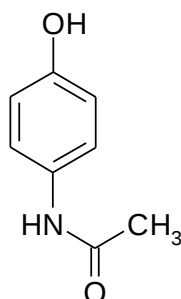
Skład: 1 tabl. zawiera paracetamol 0,325 g  
tramadolu chlorowodorek 0,0375 g

DORETA SR, PALGOTAL, POLTRAM COMBO FORTE

Skład: 1 tabl. zawiera paracetamol 0,650 g  
tramadolu chlorowodorek 0,075 g

### Wykonanie oznaczenia

- Paracetamol

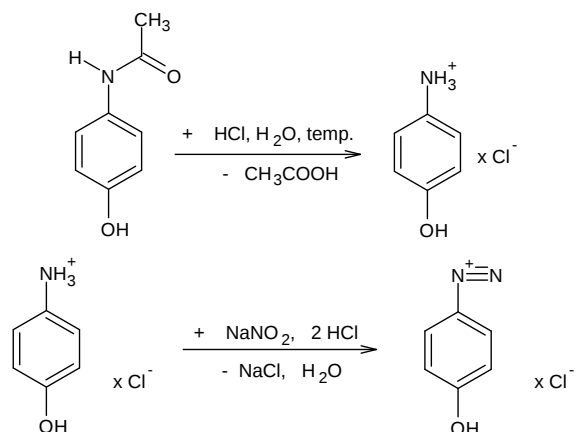


$C_8H_9NO_2$

N-(4-hydroksyfenylo)-acetamid

M.cz. 151,2

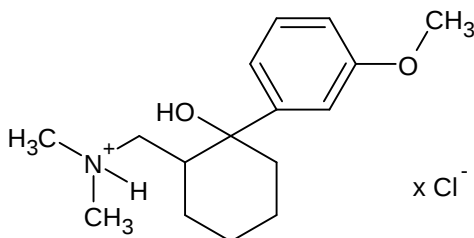
### Metoda azotynometryczna



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek, odpowiadającą około 0,2 g paracetamolu do zlewki o pojemności 150 mL, dodać 20 mL 15 % HCl i utrzymywać we wrzeniu na palniku przez 10 minut (zlewkę przykryć szkiełkiem). Całość ochłodzić, przed miareczkowaniem, do temperatury pokojowej. Umieścić zlewkę na płytce mieszadła magnetycznego, ostrożnie wrzucić mieszalnik. Miareczkować NaNO<sub>2</sub> (0,1 mol/L) RM z potencjometrycznym wyznaczeniem punktu końcowego wobec elektrody platynowej zespolonej.

1,0 mL roztworu NaNO<sub>2</sub> (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01512 g paracetamolu.

- Tramadolu chlorowodorek

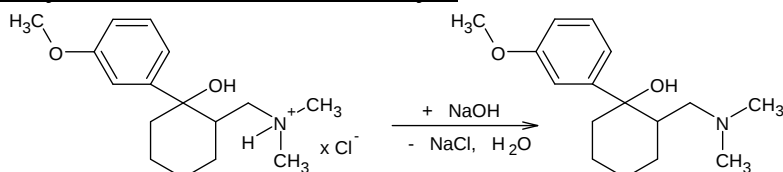


C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>2</sub>

M.cz. 299,8

2-[(Dimetyloamino)-metylo]-1-(3-metoksyfenylo)-cykloheksan-1-olu chlorowodorek

### Metoda alkalimetryczna w środowisku wodnym



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającej około 0,15 g chlorowodoru tramadolu, rozpuścić w 30 mL metanolu. Dodać 10 mL chloroformu. Ogrzewać 5 minut na łaźni wodnej. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1

mol/L) RM wobec roztworu czerwieni fenolowej (2,0 mL) do zmiany zabarwienia na czerwone.

1,0 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02998 g chlorowodorku tramadolu.

Zastosowanie: preparat wykazuje działanie przeciwbólowe, a zastosowanie paracetamolu razem z tramadolem wykazuje synergistyczny efekt działania, o mniejszym potencjale uzależniającym. Lek ten znalazł zastosowanie w leczeniu bólu przewlekłego i ostrego o nasileniu umiarkowanym i silnym.

## Mieszanka 14

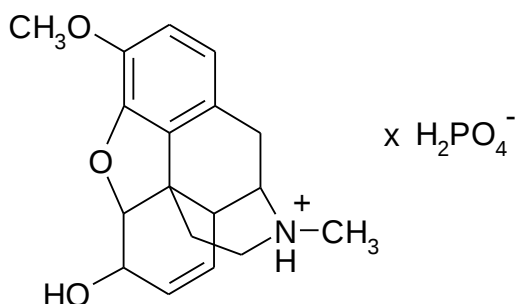
Mieszanina dwuskładnikowa zawiera ibuprofen i fosforan kodeiny. Oznaczenie składników jest prowadzone z dwóch oddzielnych odważek. Fosforan kodeiny jest solą słabej zasady. Dzięki temu możemy do oznaczenia wykorzystać metodę acydymetryczną w środowisku bezwodnym. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Drugi składnik nie będzie interferował. Ibuprofen, dzięki obecności w strukturze grupy karboksylowej, ma właściwości kwasowe mocniejsze od kwasu węglowego, co można wykorzystać do oznaczania metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym. Niestety w tych warunkach będzie reagował również fosforan kodeiny jako sól słabej zasady. Dobór jednak odpowiedniego wskaźnika zapewni nam, że w punkcie końcowym przereaguje nam tylko ibuprofen. Poniżej przedstawiono przykładowy preparat.

### NUROFEN PLUS

Skład: 1 tabl. zawiera ibuprofen                    0,2000 g  
kodeiny fosforan 0,0128 g

#### Wykonanie oznaczenia

- Fosforan kodeiny

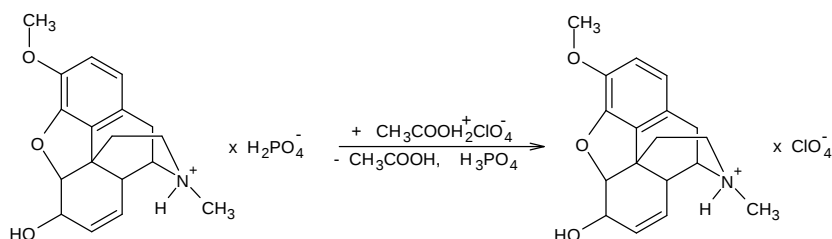


C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>7</sub>P

M.cz. 397,4

Diwodorofosforan 4,5-epoksy-3-metoksy-17-metylomorfin-7-en-6-olu

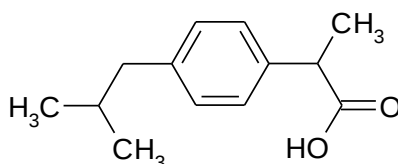
### Metoda acydymetryczna w środowisku bezwodnym



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,15 g fosforanu kodeiny. Rozpuścić w 25 mL kwasu octowego (1,05 kg/L) i dodać 3 krople roztworu fioletu krystalicznego. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na turkusowe. Wykonać próbę kontrolną.

1,0 mL  $\text{HClO}_4$  (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03974 g fosforanu kodeiny.

- Ibuprofen



$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$

M.cz. 206,3

Kwas 2-[4-(2-metylopropylo)-fenylo]-propanowy

### Metoda alkalimetryczna w środowisku wodnym

Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,2 g ibuprofenu, następnie rozpuścić w 30 mL metanolu (uprzednio zobojętnionego roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM wobec roztworu błękitu tymolowego - dodanej w ilości 1 mL) intensywnie mieszając przez ok. 2 minuty. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na niebieskie. 1,0 mL roztworu  $\text{NaOH}$  (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02063 g ibuprofenu.

Zastosowanie: w leczeniu umiarkowanego i silnego bólu – w takim połączeniu kodeiny fosforan działa jako koanalgetyk w stosunku do ibuprofenu. Dodatkowo łagodzi podwyższoną temperaturę ciała i wykazuje właściwości przeciwkaszlowe. Zastosowanie ibuprofenu powoduje rozszerzenie działania o komponentę przeciwzapalną.

Monografia opracowana przez studenta Koła Naukowego- Pana Jakuba Gawła.

## **3.2. Preparaty stosowane w schorzeniach OUN**

Związki z grupy walproinianów wybiórczo aktywują układy enzymatyczne odpowiedzialne za syntezę GABA, jednocześnie stabilizując błonę komórkową neuronów poprzez działanie na kanały sodowe.

Ze względu na zawarte w postaci leku substancje farmakologicznie czynne: *kwask walproinowy* (postać wolna) i *walproinian sodu*, zastosowanie takiego typu połączenia zapewnia odpowiednią biodostępność, parametry farmakokinetyczne oraz redukcję działań niepożądanych [21-26]

## Mieszanka 15

Mieszanina dwuskładnikowa zawiera kwas walproinowy i sól sodową kwasu walproinowego. Badanie jest wykonywane z dwóch oddzielnych odważek. W każdej z nich oznaczony jest pojedynczy składnik mieszanki wybraną metodą. W przypadku kwasu walproinowego o charakterze kwasowym decyduje grupa karboksylowa, co umożliwia oznaczanie go alkalimetrycznie w środowisku wodnym. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Drugi składnik nie będzie reagował w tych warunkach. Walproinian sodu natomiast możemy oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wypierając wolny kwas z połączenia z jonami sodu. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Poniżej przedstawiono przykłady preparatów

### DEPAKINE CHRONO 300, VALPROLEK 300

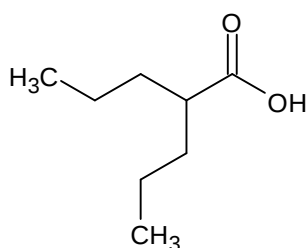
Skład: 1 tabl. zawiera walproinian sodu      0,200 g  
                                         kwas walproinowy      0,087 g

### DEPAKINE CHRONO 500, VALPROLEK 500

Skład: 1 tabl. zawiera walproinian sodu      0,333 g  
                                         kwas walproinowy      0,145 g

#### Wykonanie oznaczenia

- Kwas walproinowy

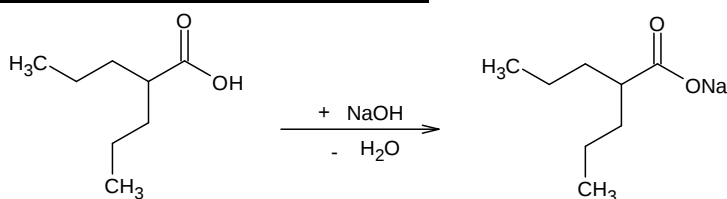


$C_8H_{16}O_2$

Kwas 2-propylopentanowy

M.CZ. 144.21

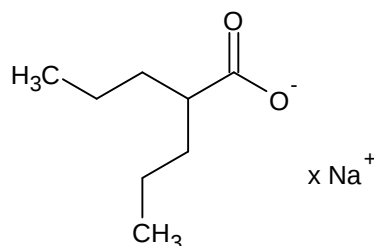
#### Metoda alkalimetryczna w środowisku wodnym



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,12 g kwasu walproinowego, dodać 15 mL acetonu, (uprzednio doprowadzonego roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM wobec roztworu czerwieni fenolowej jako wskaźnika (1,0 mL) do purpurowego zabarwienia. Mieszać ok. 2 min, a następnie miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) do zabarwienia na purpurowe.

1,0 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01442 g kwasu walproinowego.

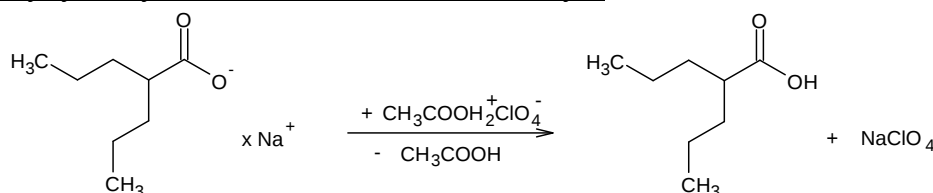
- Walproinian sodu



$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NaO}_2$   
2-Propylopentanian sodu

M.cz.166.19

#### Metoda acydymetryczna w środowisku bezwodnym



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,12 g walproinianu sodu, rozpuścić w 15 mL bezwodnika kwasu octowego (1,05 kg/L), ogrzewać przez 5 min, ochłodzić, dodać 15 mL toluenu. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM wobec 3 kropli roztworu zieleni malachitowej w bezwodniku kwasu octowego do zmiany zabarwienia na żółte.

1,0 mL  $\text{HClO}_4$  (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,001662 g walproinianu sodu.

Zastosowanie: w leczeniu padaczki o zróżnicowanej etiologii, jak również choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD).

### **3.3. Preparaty stosowane w schorzeniach przewodu pokarmowego**

Preparat łagodzący objawy nadkwaśności zawiera jako substancje czynne dwie sole nieorganiczne (*węglan wapnia* i *węglan magnezu*), których mechanizm działania opiera się na zobojętnianiu kwasowej treści żołądkowej (zwiększenie pH). Lek zobojętnia więc nadmiar kwas solnego w żołądku. Preparat ten działa objawowo, może być stosowany doraźnie [21-26].

## Mieszanka 16

Mieszanina dwuskładnikowa zawiera węglan wapnia i węglan magnezu. Oznaczenie wykonywane jest z dwóch odważek. Metodą wspólną dla każdego ze składników jest kompleksometria. W pierwszej odważce oznaczane są jony wapnia w środowisku pH około 12 wobec kalcesu, wskaźnika dla jonów wapnia. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. W drugiej odważce oznaczana jest suma jonów wapnia i magnezu, stosując czern eriochromową jako wskaźnik. Zawartość jonów magnezu obliczana jest po uwzględnieniu zawartości jonów wapnia, uzyskanej w pierwszym miareczkowaniu. Stosunki molowe reakcji dla obu składników wynoszą 1:1. Poniżej przedstawiono przykładowy preparat.

### RENNIE

Skład: 1 tabl. zawiera wapnia węglan 0,68 g  
magnezu węglan 0,08 g

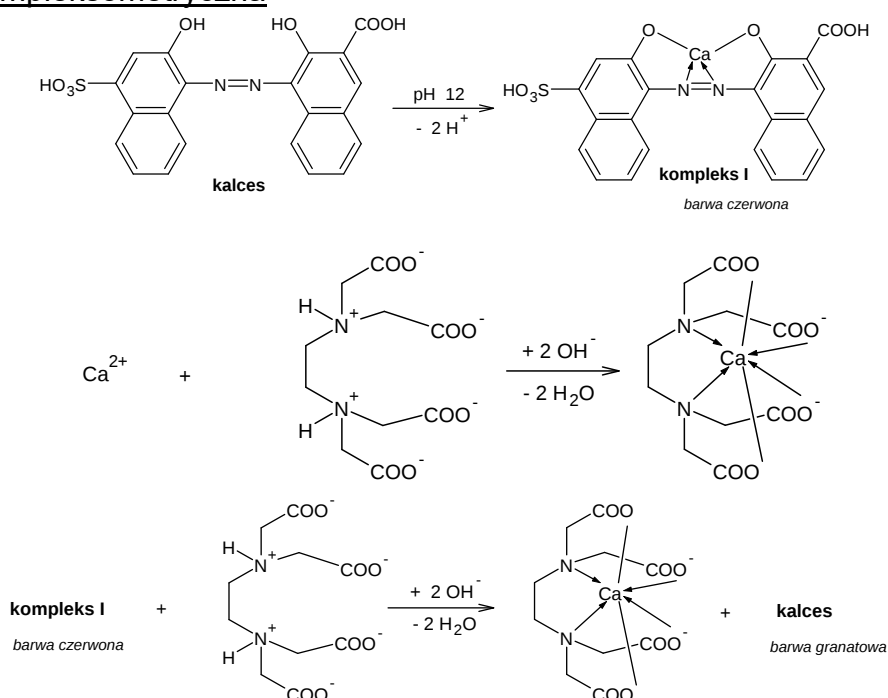
#### Wykonanie oznaczenia

- Węglan wapnia



M.cz. 100,1

#### Metoda kompleksometryczna



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,08 g węglanu wapnia. Rozpuścić w 1 mL kwasu solnego (105 g/L), lekko ogrzewając, następnie dodać 50 mL wody, ogrzać do wrzenia (celem usunięcia dwutlenku węgla). Po ochłodzeniu dodać 2 mL roztworu wodorotlenku sodu (175 g/L) oraz ok. 0,2 g kalcesu. Miareczkować roztworem edetynianu sodu (0,05 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na granatowe.

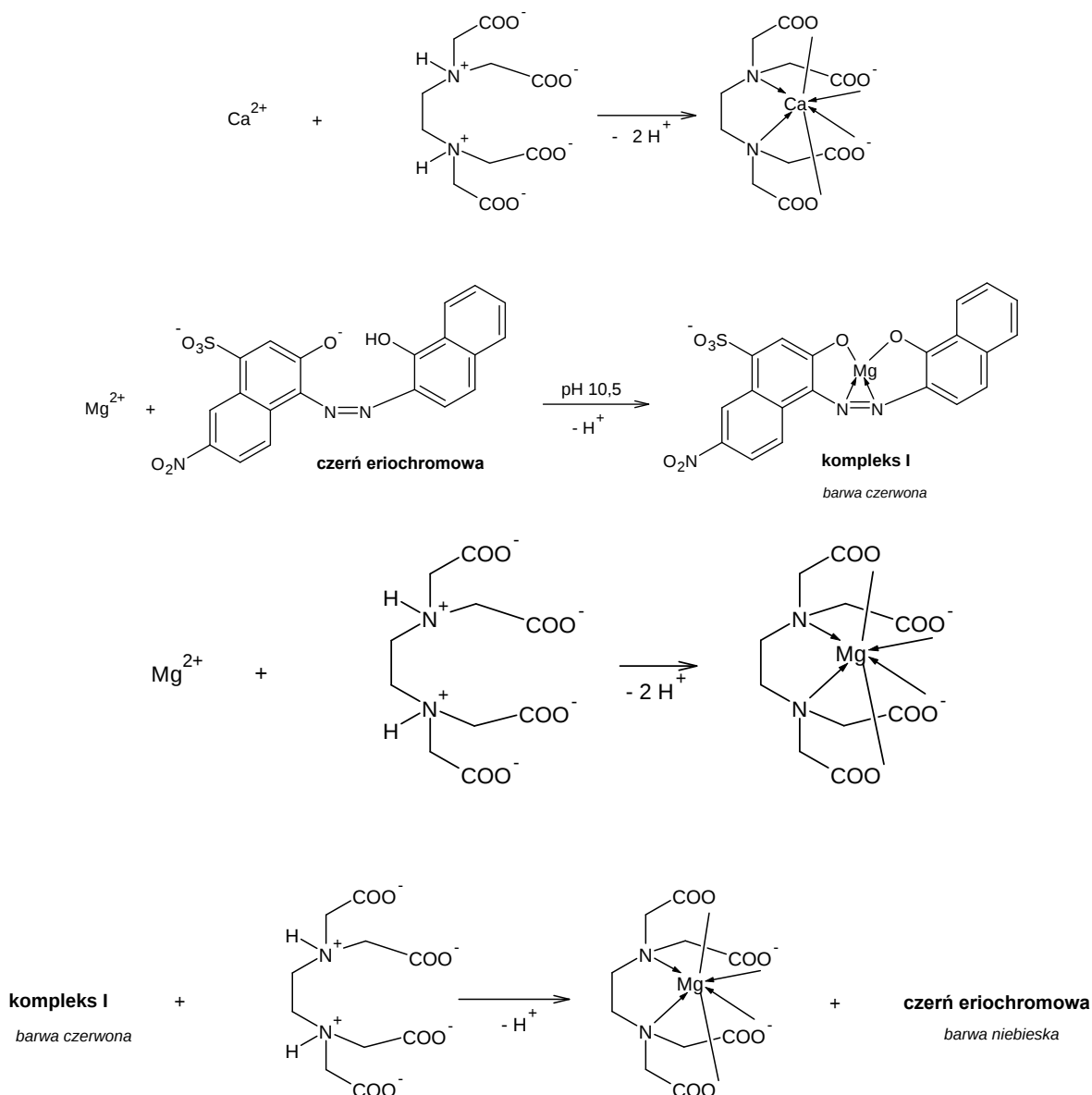
1,0 mL roztworu EDTA (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,00504 g węglanu wapnia.

- Węglan magnezu i węglan wapnia



M.cz. 84,3

### Metoda kompleksometryczna



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,02 g węglanu magnezu, rozpuścić w 4 mL kwasu solnego (105 g/L), delikatnie ogrzewając, a następnie dodać 100 mL wody i ogrzać do wrzenia. Po ochłodzeniu dodać 20 mL roztworu buforu amonowego o pH 10,4 oraz ok. 0,2 g czerni eriochromowej T. Miareczkować roztworem edetynianu sodu (0,05 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na niebieskie.

1,0 mL roztworu EDTA (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,00504 g węglanu wapnia oraz 1,0 mL roztworu EDTA (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,004216 g węglanu magnezu.

Zastosowanie: w leczeniu nadkwasoty, pomocniczo również w leczeniu objawów refluksu.

### 3.4. Preparaty stosowane w schorzeniach układu oddechowego

Preparat złożony stosowany w schorzeniach układu oddechowego zawiera teofilinę i etano-1,2-diaminę, jednakże właściwe działanie farmakologiczne przypisuje się głównie teofilinie. Dodatek etano-1,2-diaminy powoduje zwiększenie rozpuszczalności teofiliny, jak również zwiększa jej biodostępność.

Teofilina działa bronchodylatacyjnie (rozszerzając na oskrzela) – jako nieselektywny bloker fosfodiesterazy powoduje rozszerzenie oskrzeli i zmniejszenie obrzęku błony śluzowej nabłonka układu oddechowego. Dodatkowo, stabilizując komórki tuczne układu oddechowego, pośrednio hamuje wydzielanie prostaglandyn i mediatorów stanu zapalnego [21-26].

#### Mieszanka 17

Mieszanina dwuskładnikowa zawiera teofilinę i etano-1,2-diaminę. Oznaczenie jest prowadzone z jednej odważki. W pierwszym etapie miareczkowana jest diamina mianowanym roztworem kwasu w środowisku wodnym, wobec zieleni bromokrezolowej. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Następnie do tego samego roztworu dodawany jest roztwór azotanu srebra. W wyniku reakcji wydzielona jest równoważna teofilinie ilość kwasu azotowego, który miareczkowany jest mianowanym roztworem zasady. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Poniżej przedstawiono przykładowy preparat.

#### AMINOFILINA

Skład: 1 amp. zawiera 0,5 g aminofiliny/2 mL  
(mieszanina teofiliny bezwodnej i etano-1,2-diaminy)

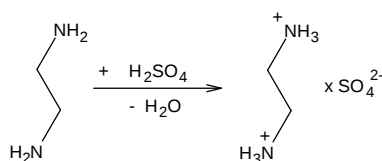
#### Wykonanie oznaczenia

- Etano-1,2-diamina

$C_2H_8N_2$

M.cz. 60,0

#### Metoda acydymetryczna w środowisku wodnym

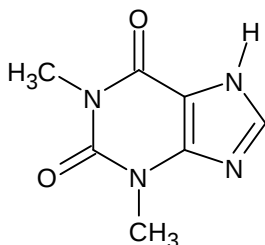


Odmierzyć dokładnie ilość płynu iniekcyjnego odpowiadającą około 0,25 g aminofiliny, dodać wody do objętości 20 mL i miareczkować kwasem siarkowym (0,05 mol/L) RM

wobec roztworu zieleni bromokrezolowej do zmiany zabarwienia z niebieskiego na zielone.

1,0 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,003005 g etano-1,2-diaminy.

- Teofilina

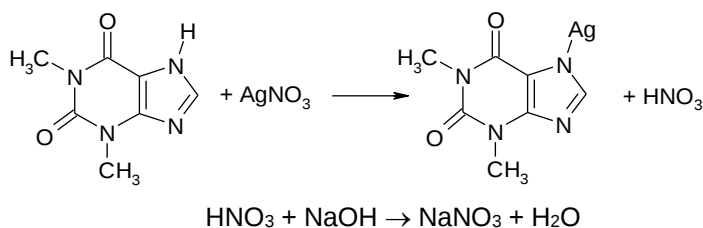


C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

M.cz. 180,2

1,3-Dimetylo-7H-puryno-2,6-dion

#### Metoda alkalimetryczna w środowisku wodnym



Do roztworu otrzymanego po zmiareczkowaniu etano-1,2-diaminy dodać 25 mL roztworu azotanu srebra (0,1 mol/L) RM zmieszać i miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na niebieskie.

1,0 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01802 g teofiliny.

Zastosowanie: pozajelitowe podawanie teofiliny w stanach zapalnych oskrzeli z odczynem spastycznym, w astmie oskrzelowej i POCHP.

### **3.5. Preparaty stosowane w schorzeniach układu krążenia**

Kwas acetylosalicylowy należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) działających przeciwgorączkowo, przeciwbólowo i przeciwzapalnie. Mechanizm działania kwasu acetylosalicylowego polega na nieselektywnym, nieodwracalnym hamowaniu aktywności cyklooksygenaz (COX-1 i COX-2). Dodatkowo, przy obniżonej dawce stosowania, zmniejsza ryzyko powstawania zakrzepów krwi poprzez selektywne hamowanie syntezy tromboksanu, silnego aktywatora agregacji płytek krwi [21-26].

#### **Mieszanka 18**

Mieszanina dwuskładnikowa zawiera kwas acetylosalicylowy i glicynę. Oznaczenie składników jest prowadzone z dwóch oddzielnych odważek. Glicyna jest związkiem o

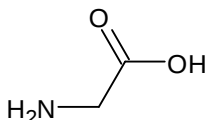
charakterze amfoterycznym. Dzięki temu możemy do oznaczenia wykorzystać metodę acydymetryczną w środowisku bezwodnym. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. Drugi składnik ze względu na charakter kwasowy nie będzie reagował w tych warunkach. Kwas acetylosalicylowy ze względu na obecność grupy karboksylowej możemy oznaczyć, w drugiej odważce, metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym. Stosunek molowy reakcji wynosi 1:1. W strukturze jest również wiązanie estrowe, które może ulec rozerwaniu w środowisku wodnym. Proces ten możemy wykorzystać w metodzie alkacymetrycznej dodając nadmiaru mianowanego roztworu zasady, przeprowadzając hydrolizę wiązania estrowego i nadmiar nieprzereagowanego roztworu zasady odmiareczkować mianowanym roztworem kwasu. Stosunek molowy tej reakcji wynosi 1:2. Niestety zarówno w metodzie alkalimetrycznej w środowisku wodnym jak i alkacymetrycznej w tych warunkach będzie reagowała również glicyna. W związku z tym w drugiej odważce oznaczymy sumę dwóch składników. Stosunek molowy reakcji dla glicyny w obu reakcjach wynosi 1:1. Aby oznaczyć zawartość kwasu acetylosalicylowego należy od wyniku zużycia titranta w metodzie alkalimetrycznej odjąć objętość titranta zużytego na glicynę, uwzględniając jego zawartość oznaczoną w pierwszej odważce. Z różnicy tych objętości uzyskamy wynik objętości titranta zużytego na miareczkowanie kwasu acetylosalicylowego. Poniżej przedstawiono przykładowy preparat.

#### PLUSCARD

Skład: 1 tabl. zawiera kwas acetylosalicylowy 0,10 g  
glicyna 0,04 g

#### Wykonanie oznaczenia

- Glicyna

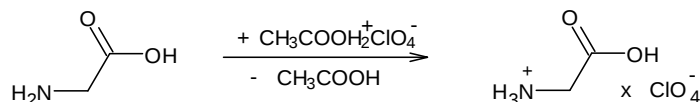


$\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$

Kwas 2-aminooctowy

M.cz. 75,07

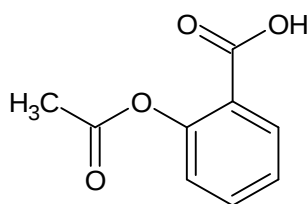
#### Metoda acydymetryczna w środowisku bezwodnym



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,06 g glicyny, rozpuścić w 15 mL kwasu octowego (1,05 kg/L) i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM wobec 3 kropli roztworu fioletu krystalicznego, do zmiany zabarwienia na turkusowe.

1,0 mL  $\text{HClO}_4$  (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,007505 g glicyny.

- Kwas acetylosalicylowy i glicyna

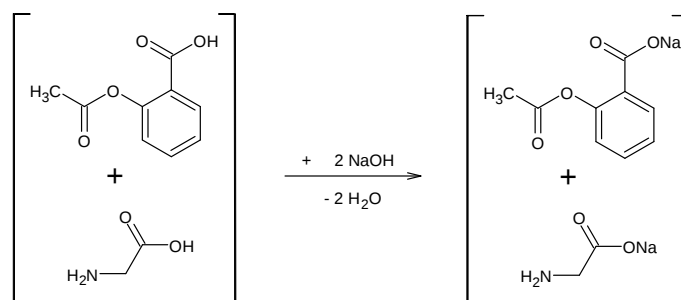


C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

M.cz. 180,2

Kwas 2-acetyloksybenzoesowy

#### Metoda alkalimetryczna w środowisku wodnym



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,15 g kwasu acetylosalicylowego, rozpuścić w 15 mL acetonu (lub metanolu), uprzednio doprowadzonego roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM wobec roztworu tymoloftaleiny (0,5 ml) do zmiany zabarwienia na niebieskie. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na niebieskie.

1,0 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,018015 g kwasu acetylosalicylowego.

1,0 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,007505 g glicyny.

Zastosowanie: zapobieganie zawałom serca, jak również powikłaniom zakrzepowozatorowym. Glicyna zwiększa rozpuszczalność kwasu acetylosalicylowego oraz jego biodostępność. Ze względu na amfoteryczność, zapobiega drażniącemu działaniu kwasu acetylosalicylowego na błonę śluzową żołądka.

### **3.6. Preparaty o działaniu przeciwważnym**

Preparat złożony, zawierający *ryfampicynę* i *izoniazyd*, jest mieszaniną działającą przeciwdrobnoustrojowo.

Ryfampicina jest antybiotykiem ansamycynowym, której mechanizm działania polega na hamowaniu aktywności polimerazy RNA zależnej od DNA, co przynosi spodziewany efekt bakteriobójczy. Lek niszczy zewnątrz- i wewnątrzkomórkowe prątki gruźlicze *Mycobacterium tuberculosis*, jak również prątki trądu i prątki atypowe.

Izoniazyd wykazuje działanie bakteriobójcze, wynikające z oddziaływania kwasu izonikotynowego (antymetabolit kwasu nikotynowego), powstającego z izoniazydu, na reduktazę enolową InhA. Wpływa na syntezę ściany komórkowej i zakłóca aktywność

procesów oksydacyjno-redukcyjnych. Lek ten działa na zewnątrzkomórkowe, dzielące się i rosnące prątki bytujące w ścianach jam gruzliczych [21-26].

## Mieszanka 19

RIFAMAZID 150/100

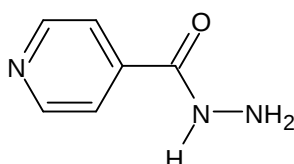
Skład: 1 kaps. zawiera ryfampicyna 0,15 g  
izoniazyd 0,10 g

RIFAMAZID 300/150

Skład: 1 kaps. zawiera ryfampicyna 0,30 g  
izoniazyd 0,15 g

### Wykonanie oznaczenia

- Izoniazyd

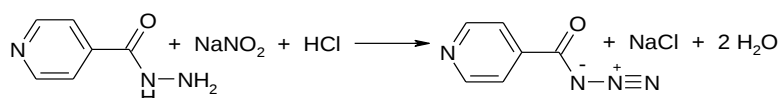


C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O

M.cz. 137,1

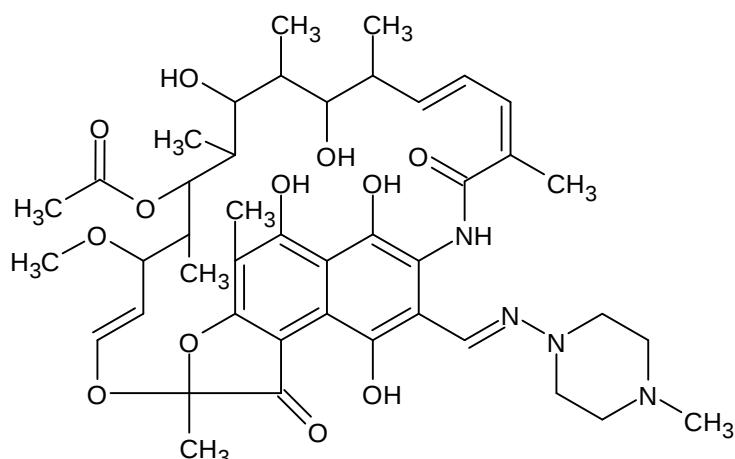
Piridyno-4-karbohidrazyd

### Metoda azotynometryczna



Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,15 g izoniazydu, rozpuścić w 50 mL HCl (105 g/L). Miareczkować roztworem azotanu (III) sodu (0,1 mol/L) RM z potencjometrycznym wyznaczeniem punktu końcowego. 1,0 mL roztworu NaNO<sub>2</sub> (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01371 g izoniazydu.

- Ryfampicyna



$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$

M.cz. 822,9

Octan [(7S,9E,11S,12R,13S,14R,15R,16R,17S,18S,19E,21Z)-2,15,17,27,29-pentahydroksy-11-metoksy-3,7,12,14,16,18,22-heptametylo-26-[(E)-(4-metylopiperazyn-1-ylo)iminometylo]-6,23-diokso-8,30-dioksa-24-azatetracyklo[23.3.1.14,7.05,28]triakonta-1(29),2,4,9,19,21,25,27-oktaen-13-yłu]

#### Metoda spektrofotometryczna w świetle widzialnym (FP XII)

Odważyć ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,1 g ryfampicyny. Rozpuścić substancję w metanolu w kolbie miarowej poj. 100,0 mL. Pobrać 2,0 mL tego roztworu i uzupełnić buforem fosforanowym o pH 7,4 do 100,0 mL. Zmierzyć absorbancję przy 475 nm, wobec buforu fosforanowego jako wskaźnika. Obliczyć zawartość używając absorbancję właściwą równą 187.

Roztwór buforowy 250 mL diwodorofosforanu potasu 0,2 mol/L dodać do 393,4 roztworu wodorotlenku sodu 0,1 mol/L.

Zastosowanie: gruźlica. Warto zaznaczyć, że takie połączenie dwóch leków przeciwpółkowych zapobiega powstawaniu lekooporności prątków.

## 4. Piśmiennictwo

1. Maj-Żurawska M., Pyrżyńska K., Wagner B., Palińska-Saadi A., Współczesna chemia analityczna, Warszawa, wyd. 2, 2022, PWN;
2. Marczenko Z., Minczewski J., Chemia analityczna Tom 2 Chemiczne metody analizy ilościowej, Wydanie 10, 2004 Warszawa 2023, PWN;
3. Kwapiszewski W., Dobrzańska R., Matusiak R., Paruszewski R., Radecki R., Zduńska A., Chemiczna analiza ilościowa środków leczniczych., Warszawa 1975, PZWL;
4. Kealey D., Haines P.J., Krótkie wykłady. Chemia analityczna, Warszawa, 2023, PWN;
5. Hywel E. Evans, Foulkes E. Mike, Chemia analityczna, 2020, PWN;
6. Zając M., Pawełczyk E., Jelińska A., Chemia Leków, AM Poznań, 2006;
7. Danzer K., Than E., Molch D., Kühler L., Analityka, Warszawa, 1993 WNT;
8. Szmal Z. S., Lipiec T., Chemia analityczna z elementami analizy instrumentalnej, 1997, PZWL;
9. Zejc A., Gorczyca M., Chemia leków, wyd. III, 2008, PZWL;
10. Zając M., Jelińska A., Ocena jakości substancji i produktów leczniczych, 2010, UM w Poznaniu;
11. Zejc A., Gorczyca M., Chemia leków podręcznik dla studentów farmacji, 2018, PZWL;
12. Tomasik P., Mechanizmy reakcji organicznych, 1998, PWN;
13. Pawełczyk E., Płotkowiak Z., Zając M., Chemiczna analiza leków, Warszawa 1981, PZWL;
14. Cygański A., Chemiczne metody analizy ilościowej, Ebook (pdf), Warszawa 2013, WNT;
15. Pawiński T. i wsp., Metody ilościowego oznaczania środków leczniczych, skrypt, 2020, WUM;
16. Szczepaniak W., Metody instrumentalne w analizie chemicznej, PWN 1999;
17. Kealey P.J. Haines, Chemia analityczna, PWN 2006;
18. Minczewski J., Marczenko Z., Chemia analityczna T. 3. Analiza instrumentalna PWN Warszawa, 2018;
19. Szyszko E., Instrumentalne metody analityczne. PWN, Warszawa 1982;
20. Kocjan R., Chemia analityczna, Analiza instrumentalna PZWL Warszawa 2023;
21. Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G. *Rang & Dale's Pharmacology*. Elsevier Health Sciences, 2011.
22. Kostowski W., Herman Z. S. (red.) *Farmakologia. Podstawy Farmakoterapii*. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy. Tom 1 i 2. Wydanie III poprawione i uzupełnione. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2003.
23. Mutschler E., Geissleringer G., Kroemer H. K., Schofer-Korting M., *Farmakologia i Toksykologia*. MedPharm Polska, 2010.

24. Brunton L., Parker K., Blumenthal D., Buxton I., *Podręcznik farmakologii i terapii Goodmana i Gilmana*. Wydawnictwo Czelej, 2010.
25. M. Pawłowski (red.) *Chemia leków*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2020.

## **5.SKOROWIDZ**

AMINOFILINA 77  
ANTIDOL 44  
APAP EXTRA 46  
APAP INTENSE 48  
APAP MIGRENA 50  
APAP NOC 53  
APSELAN PLUS 55  
ASCALCIN 57  
ASCODAN 59  
ASPIMAG 61  
ASPIRIN COMPLEX HOT 63  
ASPIRIN COMPLEX ZATOKI 63  
CALCIPIRYNA 65  
COFFEPIRINE 67  
DAMPIRYNA 67  
DEPAKINE CHRONO 300 73  
DEPAKINE CHRONO 500 73  
DORETA 69  
DORETA SR 69  
ETOPIRYNA EXTRA 51  
EXBOL 69  
EXCEDRIN MIGRASTOP 50  
GRIPEX CONTROL 46  
IBUPROM ZATOKI 55  
INFEX ZATOKI 55  
INFLANOR PLUS 48  
KOPIRYNA 67  
METAFEN 48  
METAFEN ZATOKI 55  
MODAFEN 55  
NUROFEN PLUS 71  
NUROFEN ULTIMA 48  
NUROFEN ZATOKI 55  
PADOLTEN 69  
PALGOTAL 69  
PANADOL EXTRA 46  
PLUSCARD 79  
POLTRAM COMBO 69  
POLTRAM COMBO FORTE 69  
RENNIE 75  
RIFAMAZID 150/100 81  
RIFAMAZID 300/150 81  
TABLETKI PRZECIW GRYPIE 67  
TALVOSILEN 44  
TALVOSILEN FORTE 44

TRAMAPAR 69  
VALPROLEK 300 73  
VALPROLEK 500 73  
ZALDIAR 69